

تأثیر خصوصیات ذره‌ای فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی بر روی فراهمی زیستی، سرعت انحلال ذرات دارویی و سرعت حذف دارو از بدن

علی‌اکبر علیزاده^۱، حامد همیشه‌کار^۲، شادی یعقوبی^{۳*}

مقاله مروری

مقدمه: استفاده از دارورسانی ریوی به عنوان یک سیستم انتقال غیر تهاجمی دارو برای درمان سیستمیک بیماری‌ها و هم‌چنین درمان موضعی بیماری‌های تنفسی رو به افزایش است. در میان فرمولاسیون‌های مختلف استنشاقی، پودرهای خشک استنشاقی به دلیل پایداری بالا، فراهمی زیستی بالا و راحتی استفاده مزیت بالایی نسبت به سایر اشکال دارویی دارند. تأثیر خصوصیات ذره‌ای بر روی میزان انتقال ماده فعال دارویی به ریه‌ها در فرمولاسیون‌های پودر خشک استنشاقی در مقالات قبلی مورد بررسی قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری: از آنجایی که خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذرات فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی مانند اندازه ذره‌ای، سطح و شکل ذرات، و نیز بار الکتریکی ذرات نقش تعیین‌کننده‌ای در انحلال، فراهمی زیستی و حذف دارو از بدن دارد، در مقاله مروری حاضر برآنیم تا تأثیر خصوصیات ذره‌ای فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی را بر روی فراهمی زیستی، سرعت انحلال ذرات دارویی و سرعت تصفیه دارو از بدن مورد بررسی قرار دهیم.

واژه‌های کلیدی: پودر خشک استنشاقی، دارورسانی ریوی، فراهمی زیستی، فرمولاسیون دارو

ارجاع: علیزاده علی‌اکبر، همیشه‌کار حامد، یعقوبی شادی. تأثیر خصوصیات ذره‌ای فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی بر روی فراهمی زیستی، سرعت انحلال ذرات دارویی و سرعت حذف دارو از بدن. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۱؛ ۳۰ (۲): ۴۵۳-۵۲.

۱- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۳- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۴- مرکز تحقیقات طب تلفیقی در سالمندی، پژوهشکده سالمندی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۴۱۹۷۲۲۱۵، پست الکترونیکی: Shadi.yaqoubi@gmail.com، صندوق پستی: ۵۱۶۶۴۱۴۷۶۶

مقدمه

امروزه علاقه به استفاده از دارورسانی ریوی به عنوان یک سیستم انتقال غیر تهاجمی دارو در کلینیک رو به افزایش است. این روش تجویز برای درمان سیستمیک بیماری‌ها (۱) و همچنین درمان موضعی بیماری‌های تنفسی از طریق انتقال طیف وسیعی از مواد دارویی مانند کورتیکواستروئیدها (۲،۳)، برونکودیلاتورها (۴-۶)، آنتی‌بیوتیک‌ها (۷-۱۲)، ضد قارچ‌ها (۱۳-۱۶)، هورمون‌ها (۱۷،۱۸)، پپتیدها و پروتئین‌ها (۱۹-۲۳)، ژن‌ها (۲۴،۲۵)، عوامل ضد سرطان (۲۶-۳۰) و برخی از درمان‌های ترکیبی (۳۱،۳۲) انجام می‌گیرد. در درمان موضعی بیماری‌های تنفسی با این روش دارو در محل مورد نظر تجمع می‌یابد در حالیکه غلظت سیستمیک آن پایین است. فرمولاسیون داروهای استنشاقی به سه صورت پودر خشک استنشاقی (DPI: Dry Powder Inhaler)، اسپری‌های استنشاقی (MDI: Metered Dose Inhaler) و نبولایزرها ارائه می‌شوند که در این میان DPI به دلیل پایداری شیمیایی و فراهمی زیستی بالا و نیز استفاده راحت‌تر از دستگاه استنشاقی نسبت به MDI و نبولایزر ارجحیت دارد (۳۳). ارزیابی بیماران مبتلا به ناتوانی ذهنی نشان داده است که بیش از ۹۰ درصد از افراد بالغی که از سیستم انتقال داروی ریوی استفاده می‌کنند، نمی‌توانند به درستی از دستگاه استنشاقی خود استفاده کنند (۳۴،۳۵) و درصد بالایی از فرمولاسیون استنشاقی وارد دستگاه گوارش فرد می‌شود. حتی کسانی که در این زمینه آموزش کافی داشتند نیز اشتباهاتی در استفاده از شکل دارویی داشتند که منجر به عدم انتقال کافی دارو به ریه‌ها می‌شد (۳۶). سه عامل اصلی در عملکرد مناسب DPI نقش دارند: الف) ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی پودر خشک استنشاقی (۳۷-۴۱)، ب) کپسول (برای DPI‌های تک دوز) (۴۲) و دستگاه استنشاقی (۴۳-۴۷)، و ج) نحوه مصرف بیمار (۴۸،۴۹) و تغییرات پاتولوژیکی در بیماران مبتلا به بیماری ریوی (۵۰). در این میان تغییر نوع کپسول‌های مورد استفاده و نحوه مصرف بیمار و شرایط پاتولوژیکی بیمار جهت افزایش بهره‌وری فرمولاسیون‌های استنشاقی کمتر مورد توجه قرار

می‌گیرد و عمدتاً بهبود خصوصیات ذره‌ای پودر خشک استنشاقی مثل اندازه ذره‌ای، چگالی ذرات، میزان رطوبت فرمولاسیون، شکل و سطح ذرات مورد نظر است. خصوصیات ذره‌ای پودرهای استنشاقی متغیرهای مختلفی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که از آن جمله می‌توان به میزان انتقال ذرات دارو به ریه، فراهمی زیستی، سرعت انحلال ذرات دارویی و سرعت حذف دارو از بدن اشاره کرد. تأثیر خصوصیات ذره‌ای بر روی میزان انتقال ذرات دارویی به ریه در مقالات مختلف (۵۶-۵۱،۴۱) و همچنین در مقاله چاپ شده گروه ما (۵۷) بررسی شده است. در مقاله مروری حاضر برآنیم تا تأثیر خصوصیات ذره‌ای فرمولاسیون DPI را بر روی فراهمی زیستی، سرعت انحلال ذرات دارویی و سرعت حذف دارو از بدن مورد بررسی قرار دهیم. ماکروفاژهای ریوی از مهم‌ترین گروه‌های ماکروفاژی موجود در بدن هستند. این ماکروفاژها محافظان اصلی سیستم تنفسی انسان هستند و به عنوان اولین خط دفاعی در برابر عوامل بیگانه عمل می‌کنند. به دلیل وجود فشار اکسیژن بالا در محیط ریه و قرار گرفتن دائمی ماکروفاژهای ریوی در معرض پاتوژن‌های استنشاقی و سایر مواد خارجی که بیشتر آن‌ها بی‌ضرر هستند، این ماکروفاژها با چالشی منحصر به فرد روبرو می‌شوند (۵۸). ماکروفاژهای ریوی برای ارائه یک سیستم دفاعی و فاگوسیتوز مؤثر دارای قابلیت تکثیر سریع در پاسخ به بار غیرمعمول و زیاد ذرات استنشاقی می‌باشند. افزایش تعداد ماکروفاژها در هنگام مواجهه با ذرات استنشاقی خارجی به تعداد ذرات استنشاق شده، اندازه و ساختار شیمیایی این ذرات بستگی دارد (۵۹). تمامی این موارد نشان می‌دهد که ماکروفاژها نقش موثری در دارورسانی ریوی دارند و بهتر است در طراحی فرمولاسیون‌های استنشاقی به نقش دفاعی این عوامل در سیستم تنفسی و تأثیر خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذرات فرمولاسیون بر نحوه عملکرد ماکروفاژها توجه عمده داشته باشیم.

اندازه ذرات و توزیع اندازه ذره‌ای

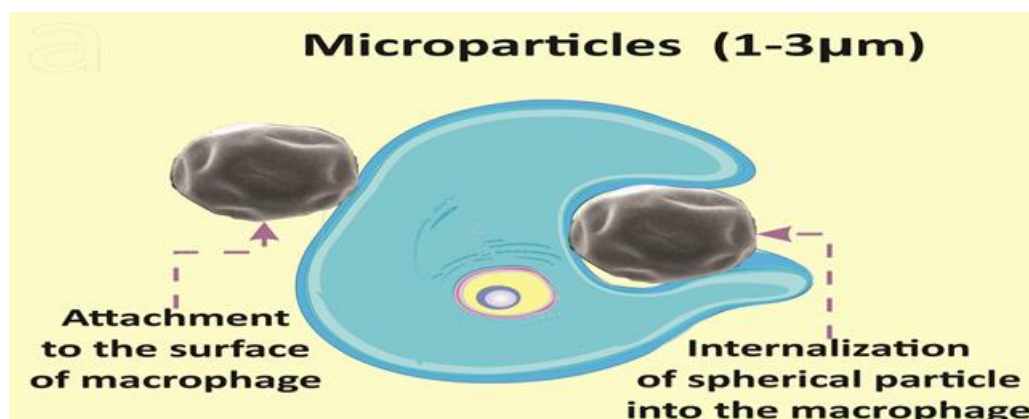
پس از ته‌نشین شدن ذرات دارو در سیستم تنفسی انسان، لازم است این ذرات در محیط ریه حل شوند تا قادر به نفوذ در

قطر هندسی (dg) مشخص دارند. در این رابطه، Makino و همکاران. اظهار داشتند که در محدوده اندازه ذره‌ای ۱ تا ۱۰ میکرومتر بیشترین احتمال بلعیده شدن ذرات توسط ماکروفاژها وجود دارد (۷۹). این نظریه سپس توسط گروه دیگری که بر روی اندازه‌های مختلف میکروسفرهای PLGA کار می‌کردند تا ریفامپیسین را به ماکروفاژهای آلوئولی منتقل کنند، تأیید شد. با این حال، آن‌ها نشان دادند که ماکروفاژها بیشترین تمایل را به جذب ذرات با قطر سه میکرومتر دارند (۸۰). در مطالعه دیگری، Hirota و همکاران رفتار فاگوسیتوزی ماکروفاژهای آلوئولی را بر روی میکروسفرها مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها مدت زمان غوطه‌ور بودن ذرات در غلظت ذرات یکسان را مقایسه نموده و گزارش کردند که بیشترین احتمال اپسونیزاسیون برای ذرات سه میکرومتر دیده شده است (شکل ۱) (۸۱). با این حال، Pacheco و همکاران نشان دادند که افزایش اندازه ذرات پلی استاتین کربوکسیله از دو به ۴/۵ میکرومتر می‌تواند منجر به کاهش به دام افتادن ذرات توسط ماکروفاژهای ریوی شود. آن‌ها این نتایج را به اندازه بزرگ ذرات نسبت دادند که می‌تواند روند اپسوناسیون را مسدود کند. علاوه بر این، برای ذرات بزرگ‌تر گیرنده‌های فاگوسیتی باید منطقه وسیع‌تری را احاطه کنند که این امر خود منجر به طولانی شدن مدت زمان فاگوسیتیک و ایجاد اختلال در فرایند فاگوسیتوز می‌شود (۸۲). این مشاهدات با گزارشات Edward Large Porous (Particles: LPPs) با $dg \geq 5$ ذرات قابل استنشاق و غیر قابل اپسونیزاسیون هستند، مطابقت دارد (شکل ۲) (۸۳، ۸۴). تحقیقات مختلفی وجود دارند که نشان داده‌اند LPPs توسط ماکروفاژهای ریه بلعیده نمی‌شوند. به عنوان مثال زمان ماندگاری ریوی برای انسولین بارگذاری شده در LPPs به ترتیب دو و پنج برابر بیشتر از زمان ماندگاری فرمولاسیون DPI اسپری‌درای شده و فرم تزریق زیرجلدی انسولین بود (۸۵). LPPs قابلیت فرار فاگوسیتوز زیادی دارند (۸۶، ۸۷) و مدت زمان ماندگاری ریوی را از نزدیک به هفت تا ۱۴ روز (۲۸، ۲۹، ۸۸) با قابلیت رهش طولانی‌تر (۸۹، ۹۰) و کنترل شده

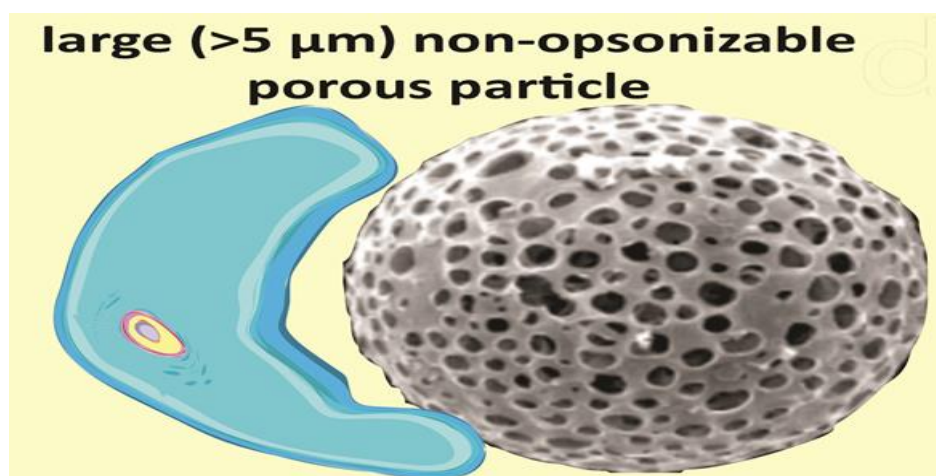
سلول‌های اپیتلیال دیواره راه‌های هوایی و اعمال اثرات درمانی مورد انتظار باشند (۶۰). در این مرحله، ذرات دارو باید دارای سرعت انحلال به اندازه کافی سریع باشند تا قبل از حذف توسط مکانیسم‌های دفاعی ریه حل شوند (۶۱، ۶۲) و/یا اندازه ذرات بسیار بزرگ یا بسیار کوچک باشد تا در مقابل سیستم پاک‌سازی مجاری تنفسی محافظت شوند. فراتر از محلولیت ذاتی مواد موثره، خواص فیزیکی‌وشیمیایی فرمولاسیون نیز فراهمی‌زیستی را به‌طور قابل‌توجهی تغییر می‌دهد (۶۳، ۶۴). افزایش محلولیت و سرعت انحلال در نتیجه کاهش اندازه ذرات، واقعیات شناخته شده‌ای هستند که به ترتیب توسط معادلات استوالد-فرون‌دلیخ و نویس-ویتنی توضیح داده می‌شوند (۶۷). از آنجایی‌که این قوانین برای اندازه ذرات زیر دو میکرومتر صادق هستند، در زمینه دارورسانی ریوی و سایر راه‌های تجویز دارو، به فناوری "نانو" توجه زیادی شده است (۷۵-۶۸). به عنوان مثال، در یک مطالعه Leung و همکاران پس از کاهش اندازه ذرات از ۱۳۲۰ نانومتر به ۱۷۷ نانومتر، میزان انحلال داروی آب‌گریز سیکلوسپورین-آ را دو برابر افزایش دادند (۷۶). علاوه بر این، تکنیک‌های مختلف مهندسی ذرات، غیر از فناوری نانو، برای تولید ذرات با اندازه، شکل، ویژگی‌های سطحی و غیره وجود دارد که مزیت آن‌ها بهبود محلولیت و/یا سرعت انحلال، افزایش فراهمی‌زیستی و کاهش حذف دارو از بدن است. معیار مهم دیگر برای افزایش فراهمی‌زیستی دارو، افزایش زمان نگهداری ذرات دارو در ریه است. سیستم مخاطی و ماکروفاژها به عنوان بخش اصلی سیستم ایمنی بدن هستند. دستگاه تنفسی انسان، داروی استنشاق شده را به عنوان ذرات خارجی قلمداد می‌کند. اعتقاد بر این است که به دام انداخته شدن توسط مژک‌ها یا بلعیده شدن توسط ماکروفاژها مهم‌ترین مکانیسم پاک‌سازی پودرهای استنشاقی از بدن است و می‌توان آن را با نظریه Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO) توضیح داد (۷۷). خصوصیات ذره‌ای مانند اندازه، شکل ذرات، مورفولوژی سطحی و بار الکترواستاتیک ذرات چهار ویژگی اصلی هستند که بر میزان فاگوسیتوز تأثیر می‌گذارند (۷۸). انواع مختلف سلول‌های ایمنی تمایل به جذب ذرات با

حذف شدند (۹۳). مطالعات متعددی پینوسیتوز را به عنوان مکانیسم اصلی جذب نانوذرات گزارش کرده‌اند، میزان پینوسیتوز بستگی به غلظت نانوذرات در محیط خارج سلولی و مدت زمان قرار گرفتن این ذرات در معرض سلول‌ها دارد (شکل ۳) (۹۴). Hardy و همکاران در مقایسه ذرات پلی استایرن با اندازه‌های ۵۰ و ۵۰۰ نانومتر گزارش کردند که ذرات ریزتر به صورت انتخابی‌تر و در مقادیر بیشتری وارد ماکروفاژهای آلوئولی و غیر آلوئولی شده‌اند (۹۵). تأثیر اندازه ذرات بر انحلال، فراهمی‌زیستی و حذف فرمولاسیون‌های DPI در جدول ۱ ارائه شده است.

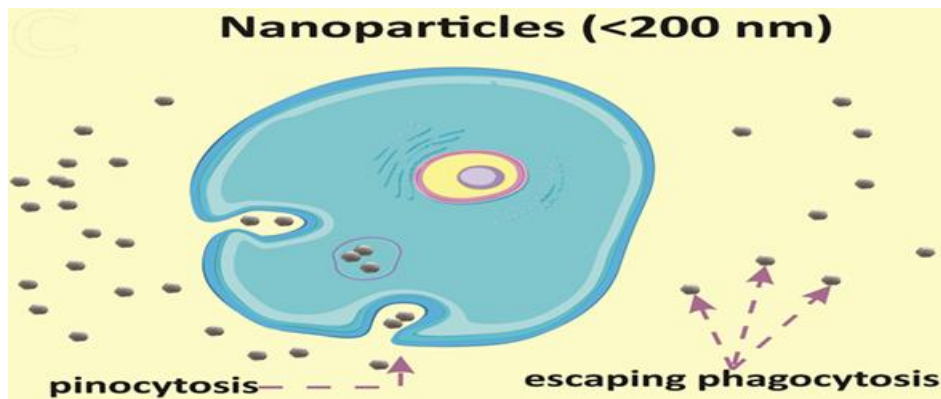
تر دارو (۹۱) نشان داده‌اند. به علاوه، بهبود جذب سلول‌های اپیتلیال برای LPPs گزارش شده است که می‌تواند با افزایش اندازه تخلخل‌ها در ذرات متخلخل افزایش یابد (۹۲). از سوی دیگر، ذرات ریز با توزیع اندازه ذره‌ای در محدوده نانومتر (اغلب کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر) وجود دارند که از شناخته شدن و حذف توسط سیستم ماکروفاژها در امان می‌مانند. Lehardt و همکاران با میکروسکوپ کانفکال پاک‌سازی ذرات را در شرایط برون تن در سلول‌های U937 مورد مطالعه قرار داده و نشان دادند که بخش اعظم میکروذرات در مدت ۳۰ دقیقه توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند، این در حالی است که حتی پس از هشت ساعت فقط بخش کوچکی از نانوذرات توسط ماکروفاژها



شکل ۱: تصویر شماتیک ساده از فرایند فاگوسیتوز ذرات استنشاق شده توسط ماکروفاژهای ریوی. ماکروفاژهای تنفسی میکروذرات کروی در محدوده اندازه ذره‌ای ۱ تا ۳ میکرومتر را راحت‌تر می‌بلعند.



شکل ۲: ذرات متخلخل بزرگ (LPPs)، ذرات قابل استنشاق با قطر هندسی بزرگتر از محدوده قابل بلع توسط ماکروفاژهای ریوی هستند.



شکل ۳: مکانیسم اصلی حذف برای نانوذرات پینوسیتوز است که به غلظت ذرات و همچنین مدت زمان قرارگیری آن‌ها در محیط خارج سلولی ماکروفاژها بستگی دارد.

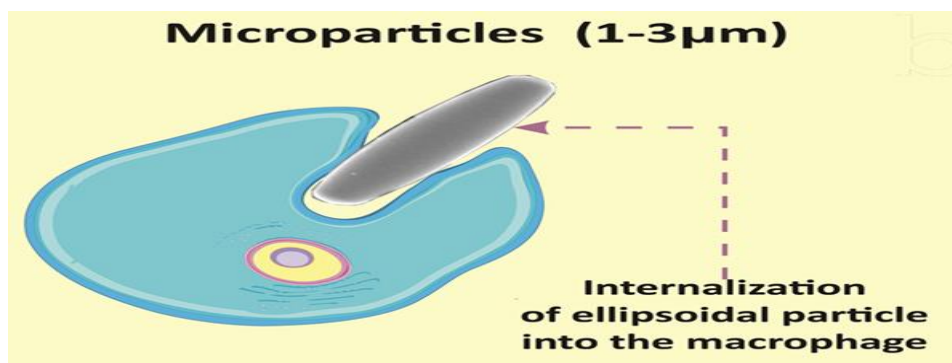
جدول ۱: تاثیر خصوصیات ذرات دارو/حامل بر روی انحلال، فراهمی زیستی و پاکسازی ماده فعال دارویی

منابع	انحلال، فراهمی زیستی و پاکسازی	خصوصیات ذرات دارو/حامل
(۹۳)	مقدار زیادی از میکروذرات در مدت ۳۰ دقیقه توسط ماکروفاژها به دام افتادند، از طرف دیگر حتی پس از ۸ ساعت فقط بخش کوچکی از نانوذرات توسط ماکروفاژها بلعیده شدند.	
(۸۶،۸۷،۹۶)	ذرات بزرگ متخلخل فرار فاگوسیتوزی زیادی داشته و زمان ماندگاری طولانی تری را در ریه‌ها نشان می‌دهد	
(۲۹،۸۸)	ذرات بزرگ متخلخل ماندگاری قابل قبولی (۷ روز) را در ریه‌ها نشان دادند	
(۲۸)	ذرات بزرگ متخلخل تا ۱۴ روز در ریه‌ها باقی می‌مانند.	
(۸۹،۹۰)	رهش مداوم دارو در ریه‌ها توسط ذرات بزرگ متخلخل نشان داده شده است	
(۹۱)	رهش کنترل شده دارو در ریه‌ها توسط ذرات بزرگ متخلخل نشان داده شده است	
(۹۲)	با افزایش اندازه منافذ ذرات بزرگ متخلخل، بازده جذب توسط سلول‌های اپیتلیال بهبود می‌یابد	اندازه ذره‌ای
(۹۷)	ذرات متخلخل ووریکونازول در مقایسه با ذرات مهندسی نشده این دارو سرعت انحلال بیشتری نشان دادند	
(۹۸)	از فرمولاسیون نانو در میکرو برای غلبه بر حذف دارو توسط ماکروفاژهای آلوئولی با موفقیت استفاده شد.	
(۹۹)	در محصول تولیدی شرکت آسترانکا (AZD5423) با کاهش قطر ایرودینامیک ذرات از ۳/۱ به ۱/۳ میکرومتر زمان لازم برای انحلال از ۱۹ دقیقه به ۱۰ دقیقه کاهش می‌یابد.	
(۱۰۰)	کاهش قطر ایرودینامیک ذرات بودزوناید از ۴/۶ به ۳/۲ میکرومتر باعث افزایش حدوداً دو برابری سرعت انحلال دارو شد.	
(۱۰۱)	برای میکروذرات تجمع یافته سطح در دسترس به طور قابل توجهی کاهش یافته و منجر به الگوی رهش آهسته تر برای مدت ۷ روز می‌گردد.	
(۱۰۲)	ذرات باردار تمایل بیشتری برای چسبیدن به دیواره‌های دستگاه استنشاقی و مناطق دهان و حلق داشته و فراهمی زیستی کمتری نشان می‌دهند.	بار الکتریکی
(۱۰۳)	ذرات باردار در مقایسه با ذرات خنثی بیشتر مستعد جذب به دیواره‌های هوایی هستند.	
(۱۰۴)	ذرات با بار مثبت به احتمال زیاد توسط ماکروفاژهای با بار منفی فاگوسیت می‌شوند	

شکل و توزیع شکل ذرات

از آنجا که روند فاگوسیتوز با اتصال ذره به غشای سلولی عامل فاگوسیت کننده شروع می‌شود (شکل ۱)، و سپس احاطه ذره توسط سلول اتفاق می‌افتد، شکل و هندسه ذرات نقش تعیین کننده‌ای در چگونگی پیش‌روی فرایند فاگوسیتوز دارد (Paul, ۱۰۵, ۱۰۶). و همکاران تأثیر اندازه و شکل ذرات بر روی فاگوسیتوز را بررسی کرده و اعلام کردند که تأثیر شکل بیشتر از اندازه است. آن‌ها با مقایسه ذرات بیضی شکل و کروی با اندازه یکسان، گزارش کردند که ذرات کروی راحت‌تر و سریع‌تر از بقیه ذرات بلعیده می‌شوند. آن‌ها مشاهده کردند که همه ذرات کروی در مدت ده دقیقه توسط ماکروفاژها بلعیده شده بودند در حالی که تعداد قابل توجهی از ذرات بیضی شکل تا ۵۵ دقیقه بدون فاگوسیت شدن باقی مانده‌اند (۱۰۷). علاوه بر این،

Mathaes و همکاران با بررسی میکرو و نانوذرات کروی و کشیده با اندازه دو میکرومتر گزارش کردند در حالیکه تعداد ذرات متصل به سطح ماکروفاژها برای ذرات کشیده تقریباً دو برابر بیشتر از این تعداد برای ذرات کروی بود، تعداد ذرات بلعیده شده به داخل ماکروفاژها برای ذرات کروی و ذرات کشیده به ترتیب $1/2$ و $0/3$ بود (۱۰۸). با توجه به این مشاهدات به نظر می‌رسد بیشترین احتمال فاگوسیتوز برای ذرات کروی مطرح می‌شود و افزایش ضریب طولی شدن ذرات (Elongation ratio) ذرات می‌تواند منجر به کاهش بلع آن‌ها توسط ماکروفاژها شود (شکل ۴). این داده‌ها ممکن است جهت تولید فرمولاسیون‌هایی برای دارورسانی هدفمند به ماکروفاژهای آلوئولی و یا ایجاد ذراتی با قابلیت فرار از سیستم دفاعی ریه مفید باشند.



شکل ۴: ماکروفاژها با بلعیدن ذرات کشیده مشکل دارند.

سطح ذرات

در مورد نانو و میکروذرات، سطح در دسترس افزایش یافته به عنوان یک عامل کلیدی برای انحلال به شمار می‌رود. Parumasivam و همکاران مشاهده کردند که سطح در دسترس میکروذرات در حالت تجمع یافته به شکل قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته و الگوی رهش آهسته‌تری در مدت هفت روز نشان می‌دهند (۱۰۱). در مقابل در مورد LPPs، افزایش سطح و در نتیجه تسریع الگوی رهش و انحلال، در کنار جذب سریع از طریق اپیتلیوم ریه از مزایای برجسته این ذرات است، که آن‌ها را به انتخاب مناسبی برای دارورسانی تبدیل می‌کند. در این زمینه، شیعه‌زاده و همکاران برای جنتامایسین سولفات

بارگذاری شده در ذرات متخلخل PLGA یک الگوی رهش فوری را در مدت ۳۰ دقیقه گزارش کردند (۱۰۹). راهکار دیگری که برای غلبه بر سیستم دفاعی دستگاه تنفسی پیشنهاد می‌شود، افزودن مواد جانبی مانند پلی اتیلن گلیکول (۱۰۸، ۱۱۰، ۱۱۱)، به فرمولاسون دارو به منظور مخفی کردن ذرات دارو از ماکروفاژها، و کربوکسی متیل سلولز (۱۱۲)، و کیتوزان (۱۱۳)، به عنوان عوامل مخاط چسب است که در نتیجه آن میزان حذف مخاطی دارو کاهش می‌یابد (۱۱۴). از سوی دیگر، استراتژی‌های اصلاح سطح نیز برای تهیه فرمولاسیون‌هایی با قابلیت فرار از سیستم ایمنی و نیز فرمولاسیون‌هایی با قابلیت اختصاصی هدف قرار دادن ماکروفاژها (۱۱۵) معرفی شده‌اند، از آن جمله می‌توان به

فرمولاسیون (۱۲۰) و میزان کریستالینیتی ذرات دارو (۱۲۱،۱۲۲) نیز بر سرنوشت دارو پس از استنشاق تاثیرگذار هستند که نیازمند مطالعات بیشتری جهت بررسی نقش دقیق تر آن‌ها می‌باشند.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تایید شده است (کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1396.897).

نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن مطالب مرور شده در بخش‌های فوق می‌توان نتیجه گرفت که خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذرات فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی مانند اندازه ذره‌ای، سطح و شکل ذرات، و نیز بار الکتریکی ذرات نقش تعیین کننده‌ای در انحلال، فراهمی‌زیستی و حذف دارو از بدن دارد. ذرات با قطر هندسی کمتر از یک میکرومتر مانند نانوذرات و ذرات با قطر هندسی بیشتر از ۱۰ میکرومتر مانند ذرات درشت متخلخل کمترین احتمال بلع توسط ماکروفاژهای ریوی را دارند. هم چنین ذرات کشیده‌تر در مقایسه با ذرات کروی یا بی‌شکل کمتر فاگوسیت می‌شوند. ذرات دارویی با بار الکتریکی سطحی فراهمی‌زیستی کمتری نسبت به ذرات خنثی نشان می‌دهند. در نتیجه به نظر می‌رسد جهت تهیه فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی تولید ذرات درشت متخلخل یا نانو ذرات با شکل هندسی کشیده و بدون بار الکتریکی مطلوب‌تر باشد. با توجه به این که محلولیت دارو در محل جذب و حذف از بدن تنها عوامل تعیین کننده کارایی یک سیستم DPI نیستند، به نظر می‌رسد که LPPs قابل قبول‌تر از نانوذرات و مواد بی شکل هستند. اگرچه LPPها به عنوان یک رویکرد سنتی شناخته می‌شوند، اما مزایای زیادی مانند تخلخل ذاتی، چگالی کم، کاهش تجمع، افزایش سطح، کاهش حذف توسط سیستم ایمنی و کاهش حساسیت به رطوبت آن‌ها را به سیستم‌های دارورسانی ارزشمندی تبدیل می‌کند.

حامی مالی: حامی مالی این طرح دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت گرنت شماره ۵۷۶۹۵ می‌باشد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

استفاده از برخی لیگاندها مانند FC (۸۲) یا CD47 (۱۱۶) و غیره اشاره کرد.

بار الکتریکی

برای ذرات دارای بار الکتریکی همواره اشکالاتی در رابطه با فرمولاسیون و انتقال آن‌ها به دستگاه تنفسی وجود دارد. این ذرات به دیواره دستگاه استنشاقی می‌چسبند و مقدار دوز استنشاق شده کاهش می‌یابد. علاوه بر این، Kaialy و همکاران گزارش کرده‌اند که ذرات باردار تمایل به چسبندگی به یکدیگر و تجمع دارند که این می‌تواند برای ریزش‌پذیری فرمولاسیون مشکل ایجاد کند. چون تمایل به تجمع در ذرات با بار الکتریکی زیاد بیشتر است، این ذرات در جریان هوای استنشاق شده با ایجاد تجمع‌های سنگین منجر به رسوب دارو در ناحیه دهان و حلق می‌شوند (۱۰۲) که این امر منجر به کاهش فراهمی‌زیستی دارو می‌گردد. با این حال، در موارد نادر، مقدار زیاد بارهای الکترواستاتیک روی ذرات DPI می‌تواند مفید باشد. به عنوان مثال، ثابت شده است که ذرات باردار در مقایسه با ذرات خنثی تمایل بیشتری برای جذب به دیواره راه‌های هوایی دارند که به نوبه خود می‌تواند منجر به افزایش فراهمی‌زیستی دارو شود (۱۰۳). این پدیده به ماهیت باردار غشاهای بیولوژیکی نسبت داده شده است که به طور موثرتری ذرات باردار را جذب می‌کنند. علاوه بر این، با توجه به بار منفی غشاهای بیولوژیکی، گزارش شده است که ماکروفاژها بیشتر تمایل به جذب ذرات با بار سطحی مثبت دارند (۱۰۶). این مشاهدات توسط مطالعات مختلف تأیید شده‌اند که نشان می‌دهند ذرات با بار الکتریکی بیش از ذرات خنثی جذب ماکروفاژها می‌شوند (۱۱۶). باید در نظر داشت که در برخی موارد در دارورسانی ریوی، ممکن است نیاز به ایجاد برخی پیچیدگی‌ها برای هدف قرار دادن ماکروفاژهای ریه باشد (۱۱۷، ۱۱۸)، همانطور که Liu و همکاران موفق شدند فاگوسیتوز ذرات داروی دارای بار مثبت را در ماکروفاژهای دارای بار منفی افزایش دهند (۱۰۴، ۱۱۹). تأثیر بار سطحی بر انحلال، فراهمی‌زیستی و پاک‌سازی فرمولاسیون‌های DPI در جدول ۱ ارائه شده است. علاوه بر موارد مطرح شده در مطالعه مروری حاضر، عوامل متعدد دیگری مانند pH

References:

- 1-Tomar J, Biel C, de Haan CAM, Rottier PJM, Petrovsky N, Frijlink HW, et al. *Passive Inhalation of Dry Powder Influenza Vaccine Formulations Completely Protects Chickens Against H5N1 Lethal Viral Challenge*. Eur J Pharm Biopharm 2018; 133: 85-95.
- 2-Leng D, Kissi EO, Löbmann K, Thanki K, Fattal E, Rades T, et al. *Design of Inhalable Solid Dosage Forms of Budesonide and Theophylline for Pulmonary Combination Therapy*. AAPS PharmSciTech 2019; 20(3): 137.
- 3-N'Guessan A, Fattal E, Chapron D, Gueutin C, Koffi A, Tsapis N. *Dexamethasone palmitate large porous particles: A controlled release formulation for lung delivery of corticosteroids*. Eur J Pharm Sci 2018; 113: 185-92.
- 4-Dolovich MB, Kuttler A, Dimke TJ, Usmani OS. *Biophysical Model to Predict Lung Delivery from a Dual Bronchodilator Dry-Powder Inhaler*. Int J Pharm X 2019; 1: 100018.
- 5-Ong HX, Traini D, Ballerin G, Morgan L, Buddle L, Scalia S, et al. *Combined Inhaled Salbutamol and Mannitol Therapy for Mucus Hyper-Secretion in Pulmonary Diseases*. AAPS J 2014; 16(2): 269-80.
- 6-Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. *Efficacy And Safety of the Dual Bronchodilator Combination Umeclidinium/Vilanterol in COPD by Age and Airflow Limitation Severity: A Pooled Post Hoc Analysis of Seven Clinical Trials*. Pulm Pharmacol Ther 2019; 101802.
- 7-Adi H, Young PM, Chan HK, Salama R, Traini D. *Controlled Release Antibiotics for Dry Powder Lung Delivery*. Drug Dev Ind Pharm 2010; 36(1): 119-26.
- 8-Al-Obaidi H, Kalgudi R, Zariwala MG. *Fabrication of Inhaled Hybrid Silver/Ciprofloxacin Nanoparticles with Synergetic Effect Against Pseudomonas Aeruginosa*. Eur J Pharm Biopharm 2018; 128: 27-35.
- 9-Farhangi M, Mahboubi A, Kobarfard F, Vatanara A, Mortazavi SA. *Optimization of a Dry Powder Inhaler of Ciprofloxacin-Loaded Polymeric Nanomicelles by Spray Drying Process*. Pharm Dev Technol 2019; 24(5): 584-92.
- 10-Gaspar MC, Pais AACC, Sousa JJS, Brillaut J, Olivier JC. *Development of Levofloxacin-Loaded PLGA Microspheres of Suitable Properties for Sustained Pulmonary Release*. Int J Pharm 2019; 556: 117-24.
- 11-Sibum I, Hagedoorn P, Frijlink HW, Grasmeijer F. *Characterization and Formulation of Isoniazid for High-Dose Dry Powder Inhalation*. Pharmaceutics 2019; 11(5): 233.
- 12-Silva DM, Paleco R, Traini D, Sencadas V. *Development of Ciprofloxacin-Loaded Poly(Vinyl Alcohol) Dry Powder Formulations for Lung Delivery*. Int J Pharm 2018; 547(1-2): 114-21.
- 13-Arora S, Haghi M, Young PM, Kappl M, Traini D, Jain S. *Highly Respirable Dry Powder*

- Inhalable Formulation of Voriconazole With Enhanced Pulmonary Bioavailability*. *Expert Opin on Drug Deliv* 2016; 13(2): 183-93.
- 14-Costabile G, d'Angelo I, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Pompili B, Del Porto P, et al. *Development of Inhalable Hyaluronan/Mannitol Composite Dry Powders for Flucytosine Repositioning in Local Therapy of Lung Infections*. *J Control Release* 2016; 238: 80-91.
- 15-Li M, Zhu L, Zhang T, Liu B, Du L, Jin Y. *Pulmonary Delivery of Tea Tree Oil-B-Cyclodextrin Inclusion Complexes for the Treatment of Fungal and Bacterial Pneumonia*. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69(11): 1458-67.
- 16-Pornputtapitak W, El-Gendy N, Berkland C. *NanoCluster Itraconazole Formulations Provide a Potential Engineered Drug Particle Approach to Generate Effective Dry Powder Aerosols*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015; 28(5): 341-52.
- 17-Hong DX, Yun YL, Guan YX, Yao SJ. *Preparation of Micrometric Powders of Parathyroid Hormone (PTH1-34)-Loaded Chitosan Oligosaccharide by Supercritical Fluid Assisted Atomization*. *Int J Pharm* 2018; 545(1-2): 389-4.
- 18-Onoue S, Yamamoto K, Kawabata Y, Hirose M, Mizumoto T, Yamada S. *Novel Dry Powder Inhaler Formulation of Glucagon with Addition of Citric Acid for Enhanced Pulmonary Delivery*. *Int J Pharm* 2009; 382(1-2): 144-50.
- 19-Amaro MI, Tewes F, Gobbo O, Tajber L, Corrigan OI, Ehrhardt C, et al. *Formulation, Stability and Pharmacokinetics of Sugar-Based Salmon Calcitonin-Loaded Nanoporous/Nanoparticulate Microparticles (Npmps) for Inhalation*. *Int J Pharm* 2015; 483(1-2): 6-18.
- 20-Guillemineault L, Azzopardi N, Arnoult C, Sobilo J, Hervé V, Montharu J, et al. *Fate of Inhaled Monoclonal Antibodies after the Deposition of Aerosolized Particles in The Respiratory System*. *J Control Release* 2014; 196: 344-54.
- 21-He J, Zhang G, Zhang Q, Chen J, Zhang Y, An X, et al. *Evaluation of Inhaled Recombinant Human Insulin Dry Powders: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and 14-Day Inhalation*. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71(2): 176-84.
- 22-Nieto-Orellana A, Li H, Rosiere R, Wauthoz N, Williams H, Monteiro CJ, et al. *Targeted PEG-Poly(Glutamic Acid) Complexes for Inhalation Protein Delivery to the Lung*. *J Control Release* 2019; 316: 250-62.
- 23-Shen ZG, Chen WH, Jugade N, Gao LY, Glover W, Shen JY, et al. *Fabrication of Inhalable Spore Like Pharmaceutical Particles for Deep Lung Deposition*. *Int J Pharm* 2012; 430(1-2): 98-103.
- 24-Kolte A, Patil S, Lesimple P, Hanrahan JW, Misra A. *Pegylated Composite Nanoparticles of PLGA and Polyethylenimine for Safe and*

- Efficient Delivery of Pdna to Lungs*. Int J Pharm 2017; 524(1-2): 382-96.
- 25-Mohamed A, Kunda NK, Ross K, Hutcheon GA, Saleem IY. *Polymeric nanoparticles for the delivery of miRNA to treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. Eur J Pharm Biopharm 2019; 136: 1-8.
- 26-Hou A, Li L, Huang Y, Singh V, Zhu C, Pan X, et al. *Fragmented Particles Containing Octreotide Acetate Prepared by Spray Drying Technique for Dry Powder Inhalation*. Drug Deliv Transl Res 2018; 8(3): 693-701.
- 27-Kabary DM, Helmy MW, Abdelfattah EA, Fang JY, Elkhodairy KA, Elzoghby AO. *Inhalable Multi-Compartmental Phospholipid Enveloped Lipid Core Nanocomposites for Localized Mtor Inhibitor/Herbal Combined Therapy of Lung Carcinoma*. Eur J Pharm Biopharm. 2018; 130: 152-64.
- 28-Kim I, Byeon HJ, Kim TH, Lee ES, Oh KT, Shin BS, et al. *Doxorubicin-Loaded Highly Porous Large PLGA Microparticles as a Sustained-Release Inhalation System for the Treatment of Metastatic Lung Cancer*. Biomaterials 2012; 33(22): 5574-83.
- 29-Kim I, Byeon HJ, Kim TH, Lee ES, Oh KT, Shin BS, et al. *Doxorubicin-Loaded Porous PLGA Microparticles with Surface Attached TRAIL for the Inhalation Treatment of Metastatic Lung Cancer*. Biomaterials 2013; 34(27): 6444-53.
- 30-Zhu X, Kong Y, Liu Q, Lu Y, Xing H, Lu X, et al. *Inhalable Dry Powder Prepared From Folic Acid-Conjugated Docetaxel Liposomes Alters Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties Relevant to Lung Cancer Chemotherapy*. Pulm Pharmacol Ther 2019; 55: 50-61.
- 31-Grenha A, Alves AD, Guerreiro F, Pinho J, Simões S, Almeida AJ, et al. *Inhalable Locust Bean Gum Microparticles Co-Associating Isoniazid and Rifabutin: Therapeutic Assessment in a Murine Model of Tuberculosis Infection*. Eur J Pharm Biopharm 2020; 147: 38-44.
- 32- Lin Y, Chang RYK, Britton WJ, Morales S, Kutter E, Li J, et al. *Inhalable Combination Powder Formulations of Phage and Ciprofloxacin for P. Aeruginosa Respiratory Infections*. Eur J Pharm Biopharm 2019; 142: 543-52.
- 33-Geller DE. *Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Metered-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler*. Respiratory Care 2005; 50(10): 1313.
- 34-Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. *Effect of Incorrect Use of Dry Powder Inhalers on Management of Patients with Asthma and COPD*. Respir Med 2008; 102(4): 593-604.
- 35-Rootmensen GN, Van Keimpema ARJ, Jansen HM, De Haan RJ. *Predictors of Incorrect Inhalation Technique in Patients with Asthma or COPD: A Study Using a Validated Videotaped Scoring Method*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(5): 323-8.

- 36-Davis S, Durvasula S, Merhi D, Young P, Traini D, Bosnic-Anticevich S. *The Ability of People with Intellectual Disability to Use Inhalers-An Exploratory Mixed Methods Study*. J Asthma 2016; 53(1): 86-93.
- 37-Chen L, Okuda T, Lu XY, Chan HK. *Amorphous Powders for Inhalation Drug Delivery*. Adv Drug Deliv Rev 2016; 100: 102-15.
- 38-Chow AHL, Tong HHY, Chattopadhyay P, Shekunov BY. *Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery*. Pharm Res 2007; 24(3): 411-37.
- 39-Gradon L, Sosnowski TR. *Formation of Particles for Dry Powder Inhalers*. Advanced Powder Technology 2014; 25(1): 43-55.
- 40-Kaialy W. *On the effects of blending, physicochemical properties, and their interactions on the performance of carrier-based dry powders for inhalation — A review*. Advances in Colloid and Interface Science 2016; 235: 70-89.
- 41-Weers JG, Miller DP, Tarara TE. *Spray-Dried PulmoSphere Formulations for Inhalation Comprising Crystalline Drug Particles*. AAPS PharmSciTech 2019; 20(3): 103.
- 42-Saleem IY, Diez F, Jones BE, Kayali N, Polo L. *Investigation on the Aerosol Performance of Dry Powder Inhalation Hypromellose Capsules with Different Lubricant Levels*. Int J Pharm 2015; 492(1-2): 258-63.
- 43-De Boer AH, Chan HK, Price R. *A Critical View on Lactose-Based Drug Formulation and Device Studies for Dry Powder Inhalation: Which are Relevant and What Interactions to Expect?* Adv Drug Deliv Rev 2012; 64(3): 257-74.
- 44-Islam N, Gladki E. *Dry Powder Inhalers (Dpis)-A Review of Device Reliability and Innovation*. Int J Pharm 2008; 360(1-2): 1-11.
- 45-Shur J, Lee S, Adams W, Lionberger R, Tibbatts J, Price R. *Effect of Device Design on the in Vitro Performance and Comparability for Capsule-Based Dry Powder Inhalers*. AAPS J. 2012; 14(4): 667-76.
- 46-Stegemann S, Kopp S, Borchard G, Shah VP, Senel S, Dubey R, et al. *Developing and Advancing Dry Powder Inhalation Towards Enhanced Therapeutics*. Eur J Pharm Sci 2013; 48(1-2): 181-94.
- 47-Wong W, Fletcher DF, Traini D, Chan HK, Young PM. *The Use of Computational Approaches in Inhaler Development*. Adv Drug Deliv Rev 2012; 64(4): 312-22.
- 48-Kleinstreuer C, Zhang Z. *Airflow and Particle Transport in the Human Respiratory System*. Annual Review of Fluid Mechanics 2010; 42: 301-34.
- 49-Kourmatzis A, Cheng S, Chan HK. *Airway Geometry, Airway Flow, and Particle Measurement Methods: Implications on Pulmonary Drug Delivery*. Expert Opinion on Drug Delivery 2018; 15(3): 271-282.
- 50-He Y, Liang Y, Han R, Lu WL, Mak JCW, Zheng Y. *Rational Particle Design to Overcome Pulmonary Barriers for Obstructive Lung*

- Diseases Therapy*. J Control Release 2019; 314: 48-61.
- 51-. 2019 Nov 28;314:48-61 Adams WP, Lee SL, Plourde R, Lionberger RA, Bertha CM, Doub WH, et al. *Effects of device and formulation on in vitro performance of dry powder inhalers*. AAPS J 2012; 14(3): 400-9.
- 52-Chan HK. *What is the Role of Particle Morphology in Pharmaceutical Powder Aerosols?* Expert Opinion on Drug Delivery 2008; 5(8): 909-14.
- 53-Chew NYK, Chan HK. *The Role of Particle Properties in Pharmaceutical Powder Inhalation Formulations*. Journal of Aerosol Medicine 2002; 15(3): 325-30.
- 54-Claus S, Weiler C, Schiewe J, Friess W. *How Can We Bring High Drug Doses to the Lung?* Eur J Pharm Biopharm 2014; 86(1): 1-6.
- 55-Crowder TM, Rosati JA, Schroeter JD, Hickey AJ, Martonen TB. *Fundamental Effects of Particle Morphology on Lung Delivery: Predictions of Stokes' Law and the Particular Relevance to Dry Powder Inhaler Formulation and Development*. Pharm Res 2002; 19(3): 239-45.
- 56-Peng T, Lin S, Niu B, Wang X, Huang Y, Zhang X, et al. *Influence of Physical Properties of Carrier on the Performance of Dry Powder Inhalers*. Acta Pharmaceutica Sinica B 2016; 6(4): 308-18.
- 57-Yaqoubi S, Chan HK, Nokhodchi A, Dastmalchi S, Alizadeh AA, Barzegar-Jalali M, et al. *A Quantitative Approach to Predicting Lung Deposition Profiles of Pharmaceutical Powder Aerosols*. Int J Pharm 2021; 602: 120568.
- 58-Laskin DL, Malaviya R, Laskin JD. *Chapter 32 - Pulmonary Macrophages*. In: Parent RA, editor. Comparative Biology of the Normal Lung (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2015: 629-49.
- 59-Bowden DH. *The Pulmonary Macrophage*. Environmental Health Perspectives 1976; 16: 55-60.
- 60-Eriksson J, Sjögren E, Thörn H, Rubin K, Bäckman P, Lennernäs H. *Pulmonary Absorption - Estimation of Effective Pulmonary Permeability and Tissue Retention of Ten Drugs Using an Ex Vivo Rat Model and Computational Analysis*. Eur J Pharm Biopharm 2018; 124: 1-12.
- 61-Haque S, Whittaker M, McIntosh MP, Pouton CW, Phipps S, Kaminskis LM. *A Comparison of The Lung Clearance Kinetics of Solid Lipid Nanoparticles and Liposomes by Following the (3)H-Labelled Structural Lipids after Pulmonary Delivery in Rats*. Eur J Pharm Biopharm 2018; 125: 1-12.
- 62-Pellosi DS, d'Angelo I, Maiolino S, Mitidieri E, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, et al. *In Vitro/In Vivo Investigation on the Potential of Pluronic® Mixed Micelles for Pulmonary Drug Delivery*. Eur J Pharm Biopharm 2018; 130: 30-8.
- 63-Alp G, Aydogan N. *Lipid-Based Mucus Penetrating Nanoparticles and their*

- Biophysical Interactions with Pulmonary Mucus Layer*. Eur J Pharm Biopharm 2020; 149: 45-57.
- 64-Hadipour Moghaddam SP, Mohammadpour R, Ghandehari H. *In Vitro and in Vivo Evaluation of Degradation, Toxicity, Biodistribution, and Clearance of Silica Nanoparticles as a Function of Size, Porosity, Density, and Composition*. J Control Release 2019; 311-312: 1-15
- 65-Kesisoglou F, Wu Y. *Understanding the Effect of API Properties on Bioavailability through Absorption Modeling*. AAPS J 2008; 10(4): 516-25.
- 66-Zhao Z, Huang Z, Zhang X, Huang Y, Cui Y, Ma C, et al. *Low Density, Good Flowability Cyclodextrin-Raffinose Binary Carrier for Dry Powder Inhaler: Anti-Hygroscopicity and Aerosolization Performance Enhancement*. Expert Opin Drug Deliv 2018; 15(5): 443-57.
- 67-Wu W, Nancollas GH. *A New Understanding of the Relationship between Solubility and Particle Size*. Journal of Solution Chemistry 1998; 27(6): 521-31.
- 68-Bhavna, Ahmad FJ, Mittal G, Jain GK, Malhotra G, Khar RK, et al. *Nano-Salbutamol Dry Powder Inhalation: A New Approach for Treating Broncho-Constrictive Conditions*. Eur J Pharm Biopharm 2009; 71(2): 282-91.
- 69-Cheow WS, Li S, Hadinoto K. *Spray Drying Formulation of Hollow Spherical Aggregates of Silica Nanoparticles By Experimental Design*. Chemical Engineering Research and Design 2010; 88(5-6): 673-85.
- 70-Javadzadeh Y, Yaqoubi S. *Chapter 20 - Therapeutic Nanostructures for Pulmonary Drug Delivery*. In: Andronescu E, Grumezescu AM, editors. Nanostructures for Drug Delivery: Elsevier 2017; 619-38.
- 71-Kalantarian P, Najafabadi AR, Haririan I, Vatanara A, Yamini Y, Darabi M, et al. *Preparation of 5-Fluorouracil Nanoparticles by Supercritical Antisolvents for Pulmonary Delivery*. Int J Nanomedicine 2010; 5: 763-70.
- 72-Kuzmov A, Minko T. *Nanotechnology Approaches for Inhalation Treatment of Lung Diseases*. J Control Release 2015; 219: 500-18.
- 73-Lee WH, Loo CY, Traini D, Young PM. *Inhalation of Nanoparticle-Based Drug for Lung Cancer Treatment: Advantages and Challenges*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 2015; 10(6): 481-9.
- 74-Plumley C, Gorman EM, El-Gendy N, Bybee CR, Munson EJ, Berkland C. *Nifedipine Nanoparticle Agglomeration as a Dry Powder Aerosol Formulation Strategy*. Int J Pharm 2009; 369(1-2): 136-43.
- 75-Zhang Y, Zhu J, Tang Y, Chen X, Yang Y. *The Preparation and Application of Pulmonary Surfactant Nanoparticles as Absorption Enhancers in Insulin Dry Powder Delivery*. Drug Dev Ind Pharm 2009; 35(9): 1059-65.
- 76-Leung SS, Wong J, Guerra HV, Samnick K, Prud'homme RK, Chan HK. *Porous Mannitol*

- Carrier for Pulmonary Delivery of Cyclosporine A Nanoparticles*. Aaps J 2017; 19(2): 578-6.
- 77-Champion JA, Walker A, Mitragotri S. *Role of Particle Size in Phagocytosis of Polymeric Microspheres*. Pharm Research 2008; 25(8): 1815-21.
- 78-Ungaro F, d'Angelo I, Miro A, La Rotonda MI, Quaglia F. *Engineered PLGA Nano- and Micro-Carriers for Pulmonary Delivery: Challenges and Promises*. J Pharm Pharmacol 2012; 64(9): 1217-35.
- 79-Makino K, Yamamoto N, Higuchi K, Harada N, Ohshima H, Terada H. *Phagocytic Uptake of Polystyrene Microspheres by Alveolar Macrophages: Effects of the Size and Surface Properties of the Microspheres*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2003; 27(1): 33-9.
- 80-Hasegawa T, Hirota K, Tomoda K, Ito F, Inagawa H, Kochi C, et al. *Phagocytic Activity of Alveolar Macrophages Toward Polystyrene Latex Microspheres and PLGA Microspheres Loaded with Anti-Tuberculosis Agent*. Colloids Surf B Biointerfaces 2007; 60(2): 221-8.
- 81-Hirota K, Hasegawa T, Hinata H, Ito F, Inagawa H, Kochi C, et al. *Optimum Conditions for Efficient Phagocytosis of Rifampicin-Loaded PLGA Microspheres by Alveolar Macrophages*. Journal of Controlled Release 2007; 119(1): 69-76.
- 82-Pacheco P, White D, Sulchek T. *Effects of Microparticle Size and Fc Density on Macrophage Phagocytosis*. PLOS ONE 2013; 8(4): e60989.
- 83-Edwards DA, Ben-Jebria A, Langer R. *Recent Advances in Pulmonary Drug Delivery Using Large, Porous Inhaled Particles*. J Appl Physiol 1985; 85(2): 379-85.
- 84-Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, et al. *Large Porous Particles for Pulmonary Drug Delivery*. Science 1997; 276(5320): 1868-71.
- 85-Hamishshkar H, Emami J, Najafabadi AR, Gilani K, Minaiyan M, Hassanzadeh K, et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Controlled Release Insulin Loaded PLGA Microcapsules Using Dry Powder Inhaler in Diabetic Rats*. Biopharm Drug Dispos 2010; 31(2-3): 189-201.
- 86-Hu Y, Li M, Zhang M, Jin Y. *Inhalation Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Curcumin Large Porous Microparticles*. Int J Pharm 2018; 551(1-2): 212-22.
- 87-Patel B, Rashid J, Gupta N, Ahsan F. *Low-Molecular-Weight Heparin-Coated and Montelukast-Filled Inhalable Particles: A Dual-Drug Delivery System for Combination Therapy in Asthma*. J Pharm Sci 2017; 106(4): 1124-35.
- 88-Gupta V, Davis M, Hope-Weeks LJ, Ahsan F. *PLGA Microparticles Encapsulating Prostaglandin E1-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin (PGE1-Hpβcd) Complex for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)*. Pharm Res 2011; 28(7): 1733-49.
- 89-Kim H, Lee J, Kim TH, Lee ES, Oh KT, Lee DH, et al. *Albumin-Coated Porous Hollow Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Microparticles*

- Bound with Palmityl-Acylated Exendin-4 as a Long-Acting Inhalation Delivery System for the Treatment of Diabetes*. Pharm Res 2011; 28(8): 2008-19.
- 90-Shi X, Li C, Gao S, Zhang L, Han H, Zhang J, et al. *Combination of Doxorubicin-Based Chemotherapy and Polyethylenimine/P53 Gene Therapy for the Treatment of Lung Cancer Using Porous PLGA Microparticles*. Colloids Surf B Biointerfaces 2014; 122: 498-504.
- 91-Ni R, Muenster U, Zhao J, Zhang L, Becker-Pelster EM, Rosenbruch M, et al. *Exploring Polyvinylpyrrolidone in the Engineering of Large Porous PLGA Microparticles Via Single Emulsion Method with Tunable Sustained Release in the Lung: In Vitro and in Vivo Characterization*. J Control Release 2017; 249: 11-22.
- 92-Oh YJ, Lee J, Seo JY, Rhim T, Kim SH, Yoon HJ, et al. *Preparation of Budesonide-Loaded Porous PLGA Microparticles and their Therapeutic Efficacy in a Murine Asthma Model*. J Control Release 2011; 150(1): 56-62.
- 93-Lebhardt T, Roesler S, Uusitalo HP, Kissel T. *Surfactant-Free Redispersible Nanoparticles In Fast-Dissolving Composite Microcarriers for Dry-Powder Inhalation* Eur J Pharm Biopharm 2011; 78(1): 90-6.
- 94-Hirota K, Ter H. *Endocytosis of Particle Formulations by Macrophages and Its Application to Clinical Treatment*. In: Ceresa B, editor. Molecular Regulation of Endocytosis. London: IntechOpen; 2012.
- 95-Hardy CL, LeMasurier JS, Mohamud R, Yao J, Xiang SD, Rolland JM, et al. *Differential Uptake of Nanoparticles and Microparticles by Pulmonary APC Subsets Induces Discrete Immunological Imprints*. J Immunol 2013; 191(10): 5278-90.
- 96-Patel B, Rashid J, Ahsan F. *Aerosolizable Modified-Release Particles of Montelukast Improve Retention and Availability of the Drug in the Lungs*. Eur J Pharm Sci 2017; 96: 560-70.
- 97-Liao Q, Yip L, Chow MYT, Chow SF, Chan H-K, Kwok PCL, et al. *Porous and Highly Dispersible Voriconazole Dry Powders Produced By Spray Freeze Drying for Pulmonary Delivery with Efficient Lung Deposition*. Int J Pharm 2019; 560: 144-54.
- 98-Mejías JC, Roy K. *In-Vitro and In-Vivo Characterization of a Multi-Stage Enzyme-Responsive Nanoparticle-In-Microgel Pulmonary Drug Delivery System*. J Control Release 2019; 316: 393-403.
- 99-Franek F, Fransson R, Thörn H, Bäckman P, Andersson PU, Tehler U. *Ranking in Vitro Dissolution of Inhaled Micronized Drug Powders including a Candidate Drug with Two Different Particle Sizes*. Mol Pharm 2018; 15(11): 5319-26.
- 100-Zellnitz S, Zellnitz L, Müller MT, Meindl C, Schröttner H, Fröhlich E. *Impact of Drug Particle Shape on Permeability and Cellular Uptake in the Lung*. Eur J Pharm Sci 2019; 139: 105065.

- 101- Parumasivam T, Leung SS, Quan DH, Triccas JA, Britton WJ, Chan HK. *Rifapentine-Loaded PLGA Microparticles for Tuberculosis Inhaled Therapy: Preparation and in Vitro Aerosol Characterization*. Eur J Pharm Sci 2016; 88: 1-11.
- 102- Kaialy W, Hussain T, Alhalaweh A, Nokhodchi A. *Towards a More Desirable Dry Powder Inhaler Formulation: Large Spray-Dried Mannitol Microspheres Outperform Small Microspheres*. Pharm Res 2014; 31(1): 60-76.
- 103- Darquenne C. *Aerosol Deposition in Health and Disease*. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2012; 25(3): 140-7.
- 104- Liu Z, Li X, Xiu B, Duan C, Li J, Zhang X, et al. *A Novel and Simple Preparative Method for Uniform-Sized PLGA Microspheres: Preliminary Application in Antitubercular Drug Delivery*. Colloids Surf B Biointerfaces 2016; 145: 679-87.
- 105- Doshi N, Mitragotri S. *Macrophages Recognize Size and Shape of their Targets*. PLoS ONE 2010; 5(4): e10051.
- 106- Gustafson HH, Holt-Casper D, Grainger DW, Ghandehari H. *Nanoparticle Uptake: The Phagocyte Problem*. Nano Today 2015; 10(4): 487-510.
- 107- Paul D, Achouri S, Yoon YZ, Herre J, Bryant CE, Cicuta P. *Phagocytosis Dynamics Depends on Target Shape*. Biophys J 2013; 105(5): 1143-50.
- 108- Mathaes R, Winter G, Besheer A, Engert J. *Influence of Particle Geometry and Pegylation on Phagocytosis of Particulate Carriers*. Int J Pharm 2014; 465(1-2): 159-64.
- 109- Shieh-zadeh F, Tafaghodi M, Dehghani ML, Mashhoori F, Fazly Bazzaz BS, Imenshahidi M. *Preparation and Characterization of a Dry Powder Inhaler Composed of PLGA Large Porous Particles Encapsulating Gentamicin Sulfate*. Adv Pharm Bull 2019; 9(2): 255-61.
- 110- Qie Y, Yuan H, von Roemeling CA, Chen Y, Liu X, Shih KD, et al. *Surface Modification of Nanoparticles Enables Selective Evasion of Phagocytic Clearance by Distinct Macrophage Phenotypes*. Sci Rep 2016; 6: 26269.
- 111- Tewes F, Tajber L, Corrigan OI, Ehrhardt C, Healy AM. *Development and Characterisation of Soluble Polymeric Particles for Pulmonary Peptide Delivery*. Eur J Pharm Sci 2010;41(2): 337-52.
- 112- Mishra M, Mishra B. *Mucoadhesive Microparticles as Potential Carriers in Inhalation Delivery of Doxycycline Hyclate: A Comparative Study*. Acta Pharmaceutica Sinica B 2012; 2(5): 518-26.
- 113- Mishra B, Mishra M, Yadav SK. *Antibacterial Loaded Spray Dried Chitosan Polyelectrolyte Complexes as Dry Powder Aerosol for the Treatment of Lung Infections*. Iran J Pharm Res 2017; 16(1): 74-92.
- 114- Griesenbach U, Meng C, Farley R, Wasowicz MY, Munkonge FM, Chan M, et al. *The Use of Carboxymethylcellulose Gel To Increase Non-Viral Gene Transfer in Mouse Airways*. Biomaterials 2010; 31(9): 2665-72.

- 115- O'Connor G, Krishnan N, Fagan-Murphy A, Cassidy J, O'Leary S, Robertson BD, et al. *Inhalable Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) (PLGA) Microparticles Encapsulating All-Trans-Retinoic Acid (ATRA) as a Host-Directed, Adjunctive Treatment for Mycobacterium Tuberculosis Infection*. Eur J Pharm Biopharm 2019; 134: 153-65.
- 116- Lee WH, Loo CY, Traini D, Young PM. *Nano- and Micro-Based Inhaled Drug Delivery Systems for Targeting Alveolar Macrophages*. Expert Opin Drug Deliv 2015; 12(6): 1009-26.
- 117- Chono S, Tanino T, Seki T, Morimoto K. *Efficient Drug Delivery to Alveolar Macrophages and Lung Epithelial Lining Fluid Following Pulmonary Administration of Liposomal Ciprofloxacin in Rats with Pneumonia and Estimation of its Antibacterial Effects*. Drug Dev Ind Pharm 2008; 34(10): 1090-6.
- 118- Chono S, Tanino T, Seki T, Morimoto K. *Efficient Drug Targeting to Rat Alveolar Macrophages by Pulmonary Administration of Ciprofloxacin Incorporated Into Mannosylated Liposomes for Treatment of Respiratory Intracellular Parasitic Infections*. J Control Release 2008; 127(1): 50-8.
- 119- Costa A, Sarmiento B, Seabra V. *Mannose-Functionalized Solid Lipid Nanoparticles Are Effective In Targeting Alveolar Macrophages*. Eur J Pharm Sci 2018; 114: 103-13.
- 120- Mangal S, Nie H, Xu R, Guo R, Cavallaro A, Zemlyanov D, et al. *Physico-Chemical Properties, Aerosolization and Dissolution of Co-Spray Dried Azithromycin Particles with L-Leucine for Inhalation*. Pharm Res 2018; 35(2): 28.
- 121- AboulFotouh K, Zhang Y, Maniruzzaman M, Williams RO, Cui Z. *Amorphous Solid Dispersion Dry Powder for Pulmonary Drug Delivery: Advantages and Challenges*. Int J Pharm 2020; 587: 119711.
- 122- Yaqoubi S, Adibkia K, Nokhodchi A, Emami S, Alizadeh AA, Hamishehkar H, et al. *Co-Electrospraying Technology as a Novel Approach for Dry Powder Inhalation Formulation of Montelukast and Budesonide for Pulmonary Co-Delivery*. Int J Pharm 2020; 591: 119970.

Effect of Particulate Properties of Inhaled Dry Powder Formulation on Bioavailability, Dissolution Rate of Drug Particles and Rate of Drug Removal from the Body

Ali Akbar Alizadeh¹, Hamed Hamishehkar², Shadi Yaqoubi^{*3,4}

Review Article

Introduction: The use of pulmonary drug delivery as a non-invasive drug delivery system for the systemic treatment of diseases as well as the topical treatment of respiratory diseases is increasing. Among the various inhaled formulations, inhaled dry powders show advantages over the other forms of inhaled medicines due to high stability, bioavailability and ease of use. The effect of particle properties on the rate of drug delivery to the lungs in inhaled dry powders has been investigated in previous papers.

Conclusion: Since the physicochemical properties of particles of dry powder inhalation formulations such as particle size, surface and particle shape, as well as the electrical charge of the particles play a decisive role in drug pharmacokinetics, in the present review article we intended to discuss the effect of these parameters of inhaled dry powder formulations on bioavailability, dissolution rate of drug particles and the rate of drug clearance from the body.

Keywords: Dry powder inhalation, Pulmonary drug delivery, Bioavailability, Drug formulation.

Citation: Alizadeh A, Hamishehkar H, Yaqoubi SH. **Effect of Particulate Properties of Inhaled Dry Powder Formulation on Bioavailability, Dissolution Rate of Drug Particles and Rate Of Drug Removal from the Body.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 30(2): 4535-52.

¹Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

²Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

³Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

⁴Research Center for Integrative Medicine in Aging, Aging Research Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09141972215, email: Shadi.yaqoubi@gmail.com