مجله علمی پژوهشی «علوم و فناوری‌های پدافند غیرعامل»
سال چهارم، شماره۱، بهار ۱۳۹۲؛ ص ۷۰- ۶۵

بررسی رفتار فازی داروهای مدتومیدین هیدروکلراید، کتامین هیدروکلراید و سووفلوران در حضور اتانول و پیشرانه

محمد صالح اباذری[۱]
دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه جامع امام حسین (ع)
(دریافت: ۹۱/۰۸/۲۸، پذیرش: ۹۲/۰۲/۲۹)

چکیده

در این مقاله، رفتار فازی مخلوط داروی هوشبر سووفلوران و داروهای آرام بخش مدتومیدین هیدروکلراید و کتامین هیدروکلراید در حضور اتانول و پیشرانه‌های پروپان و/یا HFC134a بررسی شده و بهترین فرمولاسیون‌ها شامل اجزایی مانند دارو، حلال (اتانول)، پروپان و/یا HFC134a ارائه شده است. به این منظور، ابتدا وضعیت رفتار فازی اجزاء مختلف فرمولاسیون در دماهای مختلف و با کسرهای مولی متفاوت (دیاگرام فاز) آنها مورد بررسی قرار گرفته و بر اساس نتایج به‌دست آمده از آزمایش‌های انجام شده، فرمولاسیون بهینه داروی تک فازی با بالاترین غلظت ممکن بر اساس درصد وزنی اجزاء تعیین شده است. در پایان فرمولاسیون‌های بهینه مدتومیدین هیدروکلراید ۵٪ در پروپان، مدتومیدین هیدروکلراید ۱۰٪ در HFC134a و کتامین هیدروکلراید ۱/۵٪ در پروپان و HFC134a ارائه شده است. اضافه نمودن سوولفوران به مخلوط فرمولاسیون‌های قبلی منجر به فرمولاسیون‌های بهینه مدتومیدین هیدروکلراید ۴٪ و سووفلوران ۵۴٪ در پروپان، مدتومیدین هیدروکلراید ۳٪ و سووفلوران ۳۵٪ در HFC134a و کتامین هیدروکلراید ۲٪ و سووفلوران ۱۹٪ در پروپان و HFC134a شده است.

کلید واژه‌ها: رفتار فازی، مدتومیدین هیدروکلراید، سووفلوران، پروپان، HFC134a.

Investigating the Phase Behavior of Medetomidine Hydrochloride, Ketamine Hydrochloride and Sevoflurane in the Presence of Ethanol and Propellant

M. S. Abazari
Imam Hossein University
(Received: 18/11/2012; Accepted: 19 /05/2013)

Abstract

In this paper, the phase behavior of mixture of sevoflurane (Sev), medetomidine hydrochloride (Med), ketamine hydrochloride (Ket) in the presence of ethanol and propellants (Propane or HFC134a) is investigated and optimal formulations consisting of drug, solvent (ethanol), propane or HFC134a were achieved. For this purpose, firstly, the phase behavior of various components of the formulation was examined in different temperatures. According to the results, the optimized drug formulation with highest possible concentration of drugs (in w/w%) having single phase behavior was determined. Thus, optimized formulation of Med 5% in propane, Med 10% in HFC134a and Ket 1.5% in propane and HFC134a have been obtained. Addition of Sev to the formulation afforded optimized formulation of Med 4% - Sev 54% in propane, Med 3% - Sev 35% in HFC134a and Ket 2% - Sev 19% in propane and HFC134a.

Keywords: Phase Diagram, Medetomidine Hydrochloride, Ketamine Hydrochloride, Sevoflurane, Propane, HFC13.

* Corresponding Author Email: saleh.abazari@gmail.com

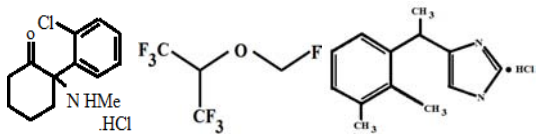
Archive of SID
www.SID.ir

۱. مقدمه

نمودارهای فازی، نمایش دهنده حالت یک ماده به‌عنوان تابعی از دما، فشار و غلظت ترکیب‌های تشکیل دهنده هستند. تبدیل فاز نیز، تبدیل خودبخود یک فاز به دیگری است که در فشار یا دمایی مشخصی انجام می‌شود [۱].

داروهای بی‌هوشی به‌صورت آئروسل در بی‌هوشی و بی‌حرکتی سازی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از روش‌های ائروسل سازی، تهیه محلول‌های اسپری تک فازی حاوی دارو، حلال و پیشرانه است. برای تهیه آئروسل داروهای آرام بخش و یا بی‌هوش کننده، قطر ذرات حاصل از محلول اسپری اهمیت زیادی دارد چرا که این ذرات می‌بایست از طریق مجاری تنفسی تحتانی جذب شوند و این امر با ذراتی که قطر آنها حدود ۵-۱ میکرومتر است تحقق می‌یابد. بنابراین باید فرمولاسیون اسپری به‌صورتی باشد که حداکثر ماده اصلی (داروی بی‌هوشی) در حداقل حلال حل شده باشد و دارای حداکثر مقدار پیشرانه باشد. برای به‌دست آوردن بهترین فرمولاسیون، نیاز است که رفتار فازی داروهای بی‌هوشی در حضور مقادیر مختلف حلال و پیشرانه بررسی شده و فرمولاسیونی که دارای حداکثر دارو و پیشرانه و حداقل حلال در یک فاز است به عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب شود [۲].

مدتومیدین هیدروکلراید[1] (شکل ۱)، باعث تحریک گیرنده‌های سیستم عصبی مرکزی از نوع الفا ۲ ادرنرژیک شده و موجب آرام بخشی و بی‌دردی می‌شود. علاوه بر این، این دارو برای کنترل فشار خون نیز استفاده می‌شود [۳].



شکل ۱. ساختار شیمیایی نمک مدتومیدین هیدروکلراید (سمت راست)، سووفلوران (وسط) و کتامین هیدروکلراید (سمت چپ)

کتامین به عنوان جایگزین داروی فن سیکلیدین[2] به بازار آمد و همچنان تا به امروز در بی‌هوشی انسان و حیوان کاربرد دارد [۵ و ۴]. کتامین از جمله داروهای بی‌نظیر است که دارای سه اثر خواب‌آور، مسکن و فراموشی کوتاه مدت است. به‌طوری که هیچ یک از داروهای شناخته شده این سه ویژگی مهم را با هم ندارند. نمک کتامین هیدروکلراید، ترکیبی بلورین است که به‌صورت مخلوط راسمیک از دو انانتیومر است و به آسانی در حلال‌های قطبی حل می‌شود [۶].

سووفلوران، مایعی فرار به عنوان بی‌هوش کننده عمومی است که از سال ۱۹۹۵ به‌طور بالینی در سراسر دنیا مصرف می‌شود [۹-۷]. از سووفلوران برای بی‌هوشی عمومی (از دست دادن هوشیاری) قبل و در حین عمل جراحی استفاده می‌شود [۱۱ و ۱۰]. استفاده از مخلوط سووفلوران به همراه دیگر داروها به جهت ایجاد اثر هم افزایی و نیز تداوم اثر دارو می باشد.

گزارش‌های مختلفی در زمینه داروهای استنشاقی به‌صورت آئروسل و فرمولاسیون آنها منتشر شده است. برخی از فرمولاسیون‌های سوسپانسیون گزارش شده برای آئروسل سازی تعدادی از داروها در جدول (۱) آورده شده است [۱۲].

جدول ۱. فرمولاسیون‌های دارویی برای آئروسل برخی از داروها به‌صورت سوسپانسیون.

دارو	عامل سوسپانسیون	پیشرانه
اکستروپیوم برمید ٪ ۰/۱	سویا لسیتین ٪۰/۰۱	پنتان ۴٪ ٪۹۵/۹ HFC 227
فنوترول ٪ ۰/۳	سویا لسیتین ٪۰/۱	پنتان ۱۰٪، HFC 227 ٪۷۰ ٪۱۹/۶ HFC 134
ایپراتروپیوم برمید ٪۰/۱	سویا لسیتین ٪۰/۱	پنتان ۲۰٪، بوتان ۲۰٪ ٪۴۹/۸ CFC 11
سالبوتامول ٪ ۰/۳	اسپن ٪ ۰/۲	پنتان ۲۰٪، HFC 227 ٪۶۰ ٪۱۹/۵ CFC 12

نتایج بررسی فرمولاسیون اسپری برای آئروسل سازی برخی دیگر از داروها نیز که قبلاً توسط همین گروه تحقیقاتی صورت گرفته است در جدول (۲) ارائه شده است [۱۴ و ۱۳].

در این تحقیق، ابتدا رفتار فازی داروها به‌صورت سه جزئی همراه با حلال و پیشرانه و سپس به صورت چهار جزئی همراه حلال، پیشرانه و سووفلوران مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین بهترین فرمولاسیون‌ها برای نیل به بالاترین غلظت دارو با توجه به معیارهای ذکر شده انتخاب شده و در نهایت اندازه قطر ذرات حاصل از اسپری محلول دارو بررسی شده است.

۲. بخش تجربی

۲-۱. مواد

مدتومیدین هیدروکلراید ۹۸٪ از شرکت ژ- ب- ل هوسوار (چین)[3] و کتامین هیدروکلراید ۹۸٪ از شرکت روتکس مدیکا (آلمان)[4] و سووفلوران ۹۹٪ از شرکت داروسازی ابوت[5] تهیه شده‌اند. سایز ذرات اسپری شده از طریق یک دوز شمار استنشاقی حاوی محلول‌های ۱ و ۲٪ از مدتومیدین هیدروکلراید به وسیله دستگاه سیمپاتک- هلوس[6] انجام شد.

[1] Hydrochloride
[2] Phencyclidines
[3] GBLHisoar Limited (China)
[4] Rotexmedica (Germany)
[5] ABBOT
[6] Sympatec GmbH - HELOS/KF

Archive of SID

www.SID.ir

۲-۲. روش آزمایش

برای به‌دست آوردن نقاط مرزی فاز، ۰/۱ گرم نمک مدتومیدین هیدروکلراید و یا کتامین هیدروکلراید در ۱ میلی‌لیتر اتانول مطلق، داخل یک کپسول شیشه‌ای به‌حجم ۱۰ میلی‌لیتر با قابلیت تحمل فشار (در حدود ۱۰ اتمسفر) حل شد. سپس به این محلول، مقادیر مختلف سووفلوران اضافه شد. در نهایت به مخلوط‌های تهیه شده، از طریق یک کپسول شیشه‌ای تحت فشار دیگر که حاوی پروپان مایع و یا HFC134a مایع بودند، به‌آرامی پیشرانه اضافه شد تا زمانی که مخلوط دو فازی شود و مدتومیدین هیدروکلراید رسوب کند (نقطه ابری). این فرایند، برای مقادیر مختلف از مدتومیدین هیدروکلراید و کتامین هیدروکلراید و حلال اتانول در دمای ۲۰°C تکرار شد.

جدول۲. فرمولاسیون‌های اسپری برای آئروسل سازی مدتومیدین هیدروکلراید، کتامین هیدروکلراید، پروپرانولول هیدروکلراید و کتانسرین تارتارات.

دارو	دارو گرم، (٪)	حلال گرم، (٪)	اسپن گرم، (٪)	پروپان گرم، (٪)
مدتومیدین هیدروکلراید	۰/۱ (۱٪)	متانول ۲/۳ (۲۳/۴٪)	۰/۰۵ (۰/۵٪)	۷/۵ (۷۵٪)
مدتومیدین هیدروکلراید	۱ (۵/۵٪)	اتانول ۸ (۴۴٪)	۰/۲۵ (۱/۵٪)	۱۰ (۴۹٪)
کتامین هیدروکلراید	۰/۲ (۲/۸٪)	متانول ۳/۱ (۴۲/۵٪)	۰/۰۵ (۰/۷٪)	۴ (۵۴٪)
پروپرانولول هیدروکلراید	۰/۲ (۲/۵٪)	متانول ۳/۵ (۳۱٪)	۰/۰۵ (۰/۵٪)	۷ (۶۶٪)
کتانسرین تارتارات	۰/۲ (۲/۲٪)	اتانول ۴/۹ (۶۹٪) آب ۲ (۱۴/۵٪)	--	۲ (۱۴/۵٪)

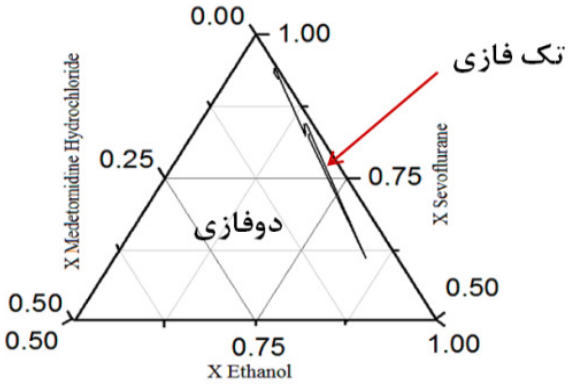
۳. نتایج و بحث

برای بررسی رفتار فازی مخلوط داروهای مدتومیدین هیدروکلراید و سووفلوران، اتانول نسبت به متانول و دیگر حلال‌ها مناسب‌تر است [۱۴]. به‌طوری‌که ۰/۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید در ۰/۲۵ میلی‌لیتر اتانول حل می‌شود. همچنین اتانول، حلالیت فوق‌العاده‌ای برای سووفلوران در دمای ۲۰°C دارد.

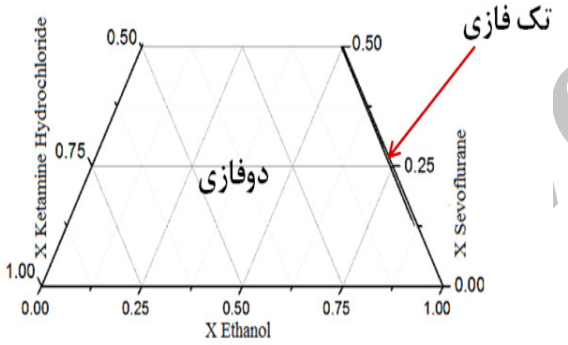
در مرحله بعد، رفتار فازی مدتومیدین هیدروکلراید حل شده در اتانول، در برابر افزودن تدریجی سووفلوران، پروپان و HFC134a به‌صورت جدا از هم در دمای ۲۰°C بررسی شد. برای این کار محلول‌های مختلفی از مدتومیدین هیدروکلراید (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۵ گرم) در اتانول تهیه و رفتار فازی این محلول‌ها، با افزودن تدریجی یکی از سه ماده سووفلوران، پروپان و HFC134a مشخص شد.

به‌همین شیوه، رفتار فازی کتامین هیدروکلراید (۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ گرم) حل شده در اتانول، در برابر افزودن تدریجی سووفلوران، پروپان و HFC134a نیز به‌صورت جداگانه در دمای ۲۰°C بررسی شد.

نمودار فاز سه جزئی اتانول- سووفلوران- مدتومیدین هیدروکلراید (شکل ۲) و نمودار فاز سه جزئی اتانول- سووفلوران-کتامین هیدروکلراید (شکل ۳) نشان می‌دهند که بخش عمده‌ای از نمودار فاز این دو مخلوط مربوط به حالت دو فازی است و تنها در بخش کوچکی از نمودار فاز و در کسرهای مولی کم از داروی مدتومیدین هیدروکلراید یا کتامین هیدروکلراید، مخلوط تک فازی و همگن به‌دست خواهد آمد.



شکل ۲. نمودار فاز سه جزئی مدتومیدین هیدروکلراید، اتانول و سووفلوران در دمای ۲۰°C



شکل ۳. نمودار فاز سه جزئی کتامین هیدروکلراید، اتانول و سووفلوران در دمای ۲۰°C

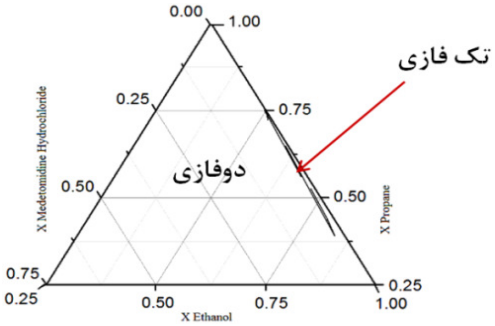
با مقایسه این دو شکل می‌توان دریافت که، مخلوط همگن در مورد مدتومیدین هیدروکلراید در کسر مولی‌های بالاتر نسبت به مخلوط حاوی کتامین هیدروکلراید تحقق می‌یابد.

نمودارهای فاز سه جزئی مدتومیدین هیدروکلراید- اتانول- پروپان (شکل ۴) و کتامین هیدروکلراید- اتانول- پروپان (شکل ۵) نیز نشان می‌دهند که در حضور پیشرانه پروپان، محلول‌های اسپری مدتومیدین هیدروکلراید با غلظت بالاتر نسبت به کتامین هیدروکلراید قابل تهیه هستند.

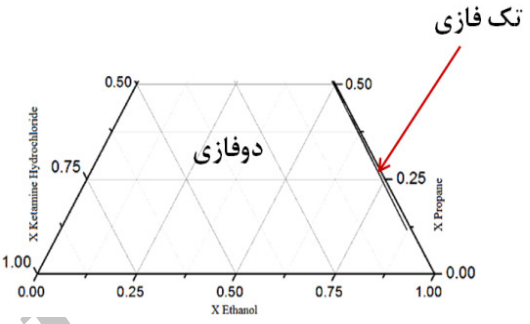
نمودارهای فاز همین ترکیبات در حضور پیشرانه HFC134a شکل‌های (۶ و ۷) نیز تقریباً مشابه آنچه در مورد پروپان ملاحظه شد، به‌دست آمد. بنابراین این دو ترکیب در حضور هر دو پیشرانه در غلظت‌های یکسان، رفتار فازی مشابه دارند.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۴. دیاگرام فاز سه جزئی مدتومیدین هیدروکلراید، اتانول و پروپان در دمای ۲۰°C

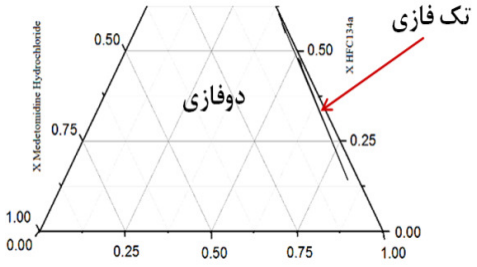


شکل ۵. دیاگرام فاز سه جزئی کتامین هیدروکلراید، اتانول و پروپان در دمای ۲۰°C

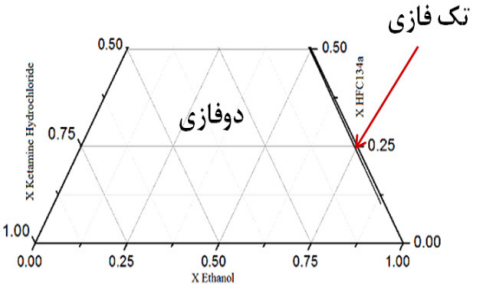
رفتار فازی سیستم چهار جزئی متشکل از داروهای مدتومیدین هیدروکلراید یا کتامین هیدروکلراید، اتانول، سووفلوران و پیشرانه (پروپان و یا HFC134a) در شکل‌های (۸ و ۹) (مدتومیدین هیدروکلراید) و شکل‌های (۱۰ و ۱۱) (کتامین هیدروکلراید) نشان داده شده است.

بررسی این نمودارها نشان می‌دهد که با افزایش میزان سووفلوران، تشکیل نقاط ابری (دو فازی شدن محلول) به ازاء مقادیر بیشتر از پیشرانه پروپان و یا HFC134a اتفاق می‌افتد.

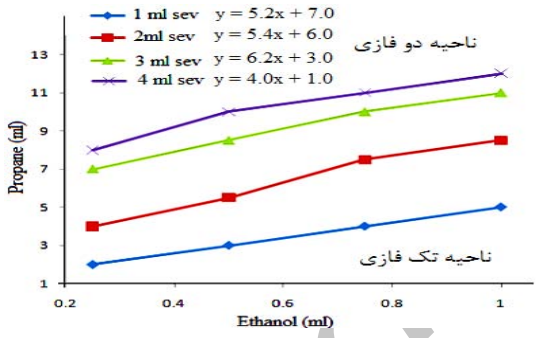
سایز ذرات ائروسل ایجاد شده بعد از اسپری نمودن محلول همگن حاوی تمام اجزای فرمولاسیون، بستگی به غلظت مواد غیر فرار در آن دارد (مدتومیدین هیدروکلراید یا کتامین هیدروکلراید و اسپن۸۵). برای بررسی اندازه ذرات حاصل از اسپری محلول و تأثیر غلظت مدتومیدین، تست PSI[1] بر روی محلول اسپری داروی مدتومیدین هیدروکلراید با غلظت ۱ و ۲٪ انجام شده است (شکل ۱۲). نتایج این آزمایش نشان داده که قطر تمامی ذرات خروجی از این آئروسل کوچک‌تر از ۱۰ میکرومتر بوده و اکثر ذرات، اندازه‌ای بین ۰/۵ میکرومتر تا ۵ میکرومتر دارند و از طرف دیگر، افزایش غلظت مدتومیدین (در غلظت‌های پایین‌تر از ۱۰٪) تأثیر قابل ملاحظه‌ای در افزایش سایز ذرات نخواهد داشت. ذراتی با این اندازه از راه مجاری فوقانی تنفسی می‌توانند جذب بدن شوند.



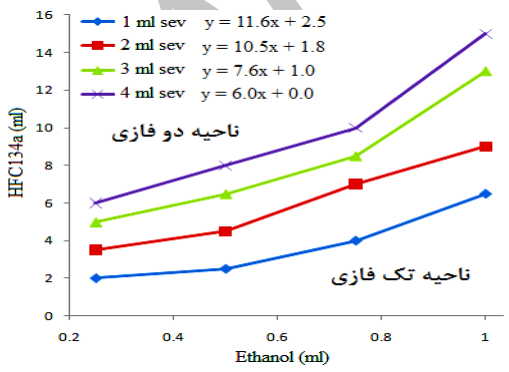
شکل ۶. دیاگرام فاز سه جزئی مدتومیدین هیدروکلراید، اتانول و HFC134a در دمای ۲۰°C



شکل ۷. دیاگرام فاز سه جزئی کتامین هیدروکلراید، اتانول و HFC134a در دمای ۲۰°C



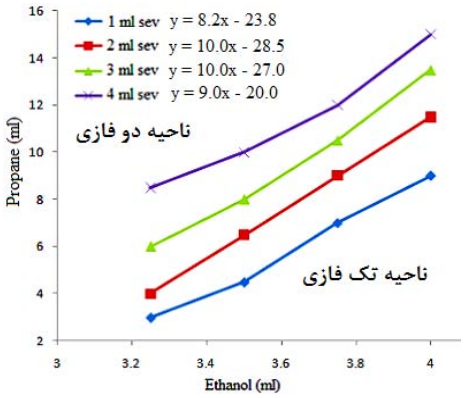
شکل ۸. منحنی تغییرات پروپان در مقابل اتانول برای مقادیر مختلف سووفلوران در حضور ۰/۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید در دمای ۲۰°C



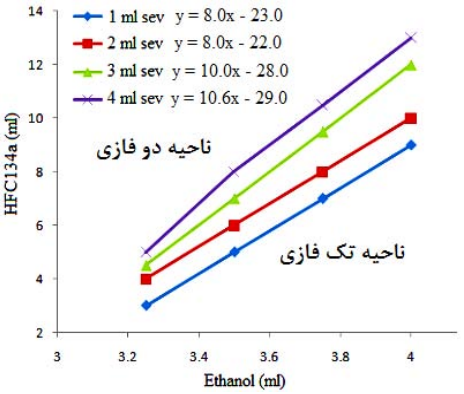
شکل ۹. منحنی تغییرات HFC134a در مقابل اتانول برای مقادیر مختلف سووفلوران در حضور ۰/۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید در دمای ۲۰°C

[1] Particle Size Analysis

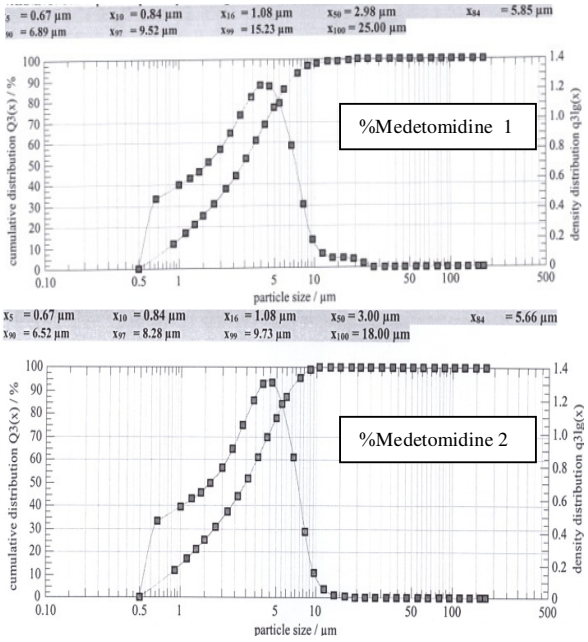
www.SID.ir



شکل ۱۰. منحنی تغییرات پروپان در مقابل اتانول برای مقادیر مختلف سووفلوران در حضور ۰/۱ گرم کتامین هیدروکلراید در دمای ۲۰°C



شکل ۱۱. منحنی تغییرات HFC134a در مقابل اتانول برای مقادیر مختلف سووفلوران در حضور ۰/۱ گرم کتامین هیدروکلراید در دمای ۲۰°C



شکل ۱۲. نتایج اندازه‌گیری سایز ذرات (PSA) بر روی محلول اسپری مدتومیدین هیدروکلراید ۱ و ۲٪

۴. نتیجه‌گیری

در این مقاله، رفتار فازی نمک مدتومیدین هیدروکلراید و کتامین هیدروکلراید، در حضور سووفلوران، اتانول و پیشرانه‌های پروپان و یا HFC134a بررسی شده و بهترین فرمولاسیون‌ها، شامل اجزایی مانند دارو، حلال (اتانول)، پروپان و یا HFC134a به‌دست آمده است. هدف، بررسی شرایط تشکیل مناسب‌ترین محلول‌های (با حداکثر غلظت دارو) تک فازی در دمای ۲۰°C است. نتایج نشان داده که اتانول، حلال مناسبی برای سه داروی مدتومیدین هیدروکلراید، کتامین هیدروکلراید و سووفلوران است و اتانول و سووفلوران در دمای ۲۰°C به هر نسبتی در یکدیگر حل می‌شوند. محلول‌های اتانولی مدتومیدین هیدروکلراید یا کتامین هیدروکلراید، با افزودن مقداری سووفلوران به حالت دو فازی در می‌آیند.

یکی دیگر از ویژگی‌های این تحقیق، بررسی مقایسه‌ای فرمولاسیون‌ها در حضور دو پیشرانه پروپان و HFC134a و بررسی شرایط برای نیل به فرمولاسیون تک فازی با بالاترین غلظت دارو بوده است. زیرا در گزارش‌های منتشر شده، غلظت داروها از حدود چند دهم درصد فراتر نمی‌رفت. با بررسی فرمولاسیون‌ها مشخص شد که در تهیه محلول اسپری برای داروی مدتومیدین هیدروکلراید، استفاده از HFC134a به‌عنوان پیشرانه، منجر به محلول همگن با کسر مولی بیشتر می‌شود در حالی که برای مخلوط مدتومیدین هیدروکلراید با سووفلوران پیشرانه پروپان مناسب‌تر است. در مورد محلول اسپری نمک کتامین هیدروکلراید نیز استفاده از پیشرانه HFC134a منجر به محلول همگن با کسر مولی بالاتر می‌شود اما برای مخلوط کتامین هیدروکلراید و سووفلوران، استفاده از پیشرانه HFC134a یا پروپان تفاوت چندانی ندارد.

در نهایت برخی فرمولاسیون‌های تک فازی داروها به‌شرح زیر پیشنهاد می‌شوند:

مدتومیدین هیدروکلراید ۵٪ در پروپان: ۲/۷ گرم مدتومیدین هیدروکلراید، ۳۰ میلی‌لیتر اتانول (۴۵٪) و ۵۲ میلی‌لیتر پروپان (۵۰٪).

مدتومیدین هیدروکلراید ۱۰٪ در HFC134a: ۱۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید، ۵۰ میلی‌لیتر اتانول (۳۶٪) و ۵۰ میلی‌لیتر HFC134a (۵۴٪).

مدتومیدین هیدروکلراید ۴٪- سووفلوران ۵۴٪: ۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید، ۱۰میلی‌لیتر سووفلوران، ۲/۵ میلی‌لیتر اتانول (۷٪)، ۲۰ میلی‌لیتر پروپان (۳۵٪).

مدتومیدین هیدروکلراید ۳٪- سووفلوران ۳۵٪: ۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید، ۱۰ میلی‌لیتر سووفلوران، ۲/۵ میلی‌لیتر اتانول (۵٪)، ۲۰میلی‌لیتر HFC134a (۵۷٪).

کتامین هیدروکلراید ۱/۵٪ در پروپان: ۱ گرم کتامین هیدروکلراید، ۴۰ میلی‌لیتر اتانول (۴۵/۰٪) و ۷۵ میلی‌لیتر پروپان (۵۳/۵٪).

Archive of SID

www.SID.ir

کتـامین هیدروکلرایـد ۱/۵٪ در HFC134a: ۲ گـرم کتـامین هیدروکلراید، ۵۵ میلی‌لیتر اتانول (۳۳/۵٪) و ۷۰میلی‌لیتر HFC134a (۶۵٪).

کتـامین هیدروکلرایـد ۲٪- سـووفلوران ۱۹٪ در پروپـان: ۱ گـرم کتامین هیدروکلراید، ۱۰ میلی‌لیتر سووفلوران، ۳۷ میلی‌لیتـر اتـانول (۳۶٪)، ۷۰میلی‌لیتر پروپان (۴۳٪).

کتامین هیدروکلرایـد ۲٪- سـووفلوران۱۹٪ در HFC134a: ۱گـرم کتامین هیدروکلراید، ۱۰ میلی‌لیتر سووفلوران، ۳۲ میلی‌لیتـر اتـانول (۳۳٪)، ۳۰ میلی‌لیتر HFC134a (۴۶٪).

۵. مراجع

[1] Atkins, P.; Paula, J. D. “Atkins Physical Chemistry;” Eight Ed., 2006.

[2] Fuchs, N. A. “the Mechanics of Aerosol”; Pergamon, Oxford, 1964. Republished, Dover Press, 1989.

[3] Paris, A.; Tonner, P. H. “Dexmedetomidine in Anesthesia”; Current Opinion in Anesthesiology 2005, 18, 412-418.

[4] K M Johnson, K. M.; Jones, S. M. "Neuropharmacology of Phencyclidine: Basic Mechanisms and Therapeutic Potential"; Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1990, 30, 707-750.

[5] Lanning, C. F.; Harmel, M. H. "Ketamine Anesthesia"; Annual Review of Medicine 1975, 26, 137-141.

[6] “Ketamine Hydrochloride”; European Pharmacopedia 50, 2005.

[7] Miller, R. D.; Pardo, M. “Basic of Anesthesia”; Elsevier, 6rd Ed., 2011.

[8] augman, W. R.; Rigor, B.; Foster, S. “Priciple and practice of Nurce Anesthesia”; Pearson, 3rd Ed., 1999.

[9] Othmer, K. “Encyclopedia of Chemical Technology”; Wiley Interscience, 1985.

[10] “Ultane (Sevoflurane) Volatile Liquid for Inhalation”; http://www.rxlist.com/ultane-drug.htm, 2010.

[11] Ryu, J. H.; Sohn, I. S.; Do, S. H. “Controlled Hypotension for Middle Ear Surgery: A Comparison between Remifentanil and Magnesium Sulphate”; Br. J. Anesth. 2009, 103, 490.

[12] Hans, H. W. “Suspension Aerosol Formulations of Pharmaceutical Products”; U.S. Patent 0031548, 2005.

[13] Kamranpay, H. “Aerosolization of Hydrochloride Salts of Medetomidine, Ketamine, and Propranolol”; Imam Hossein Univ., M.Sc. Thesis, 2010.

[14] Kamranpay, H. “Aerosolization of Medetomidine Hydrochloride as an Incapacitating Agent”; Passsive Defence Sci. and Tech. 2011, 2, 51-56.

Archive of SID

www.SID.ir