



Preparation of Dry Powder Inhaler of Montelukast Sodium- Loaded Solid Lipid Nanoparticles and Evaluation of its Physicochemical Characteristics

Nazanin RAHMANIAN¹, Jafar EZZATI NAZHAD DOLATABADI^{1*},
Yadollah OMIDI^{1*}, Vahid PANAHI-AZAR^{2,3} & Hamed HAMISHEHKAR²

¹ Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, ² Drug Applied Research Center, &

³ Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

SUMMARY. The aim of the current study was to formulate montelukast sodium into solid lipid nanoparticles (SLNs) for pulmonary application to improve its systemic bioavailability, to reduce the metabolite-based hepatic cellular toxicity and to avoid the hepatic metabolism. Montelukast loaded SLNs were prepared using hot homogenization method while its dry powder inhaler (DPI) was made by spray drying method without and with 4% mannitol and lactose as carrier. The Carr's index and Hausner ratio were calculated as appropriate criteria for the evaluation of the DPIs flowability. *In vitro* deposition of the aerosolized drug was studied using a Next Generation Impactor (NGI) at 60 L/min following the methodology described in the European and United States Pharmacopeias. The particle size and encapsulation efficiency (EE) of montelukast loaded SLNs were below 100 nm and > 99%, respectively. *In vitro* aerosol performance study indicated more than 93% of the emitted dose (ED) for DPIs containing mannitol and lactose as carrier in comparison with 78% for DPI prepared without any sugars. The fine particle fraction (FPF) and mass median aerodynamic diameter (MMAD) of all prepared powders were reasonable enough for DPIs. The attained results indicate that this novel inhalable spray dried nanoparticulates mounted on microparticles aerosol platform may offer improved systemic delivery of the montelukast sodium.

RESUMEN. El objetivo del presente estudio fue formular montelukast sódico en nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) de aplicación pulmonar para mejorar su biodisponibilidad sistémica, para reducir la toxicidad celular hepática de su metabolito y para evitar el metabolismo hepático. SLNs cargadas de montelukast se prepararon utilizando el método de homogeneización en caliente y el inhalador de polvo seco (DPI) se preparó por el método de secado por pulverización con y sin 4% de manitol y lactosa como vehículo. El índice de Carr y la relación de Hausner se calcularon como criterios apropiados para la evaluación de la capacidad de flujo del DPI. La deposición *in vitro* del fármaco en forma de aerosol se estudió usando una Next Generation Impactor (NGI) a 60 L/min siguiendo la metodología descrita en el Farmacopeas Europea y de EE.UU. El tamaño de partícula y la eficiencia de encapsulación (EE) de SLNs cargadas de montelukast estaban por debajo de 100 nm y > 99%, respectivamente. El estudio de rendimiento del aerosol *in vitro* indica más del 93% de la dosis emitida (ED) para inhaladores de polvo seco que contienen manitol y lactosa como vehículo en comparación con 78% para los DPIs preparados sin azúcares. La fracción de partículas finas (FPF) y el diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de todos los polvos preparados eran lo suficientemente razonables como para ser utilizados como DPIs. Los resultados obtenidos indican que esta nuevas nanopartículas inhalables secadas por liofilización montadas en una plataforma de micropartículas en aerosol puede ofrecer un mejor suministro sistémico del montelukast sódico.

KEY WORDS: dry powder inhaler, fine particle fraction, lactose, mannitol, montelukast sodium, solid lipid nanoparticle.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: ezzatij@tbzmed.ac.ir; yomidi@tbzmed.ac.ir