

Mogućnosti nazalne primjene lijekova

Hafner, Anita; Škrinjar, Dejana; Filipović-Grčić, Jelena

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2014, 70, 303 - 321**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:382714>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



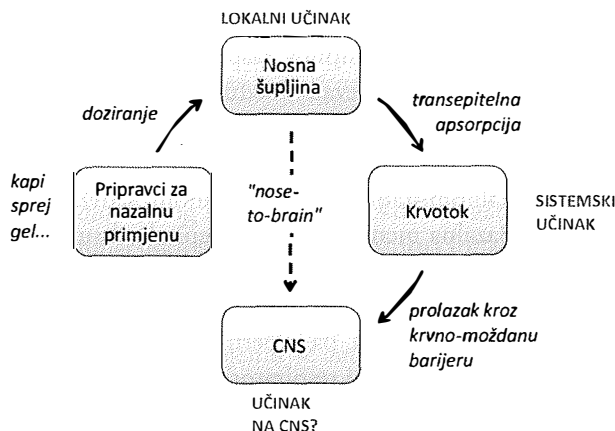
Mogućnosti nazalne primjene lijekova

ANITA HAFNER, DEJANA ŠKRINJAR, JELENA FILIPOVIĆ-GRČIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmaceutsku tehnologiju

UVOD

Nazalna primjena biološki aktivnih tvari je od davnina prepoznata kao put primjene koji osigurava sistemski učinak. Prije više stotina godina autohtono stanovništvo Sjeverne i Južne Amerike nazalno je primjenjivalo duhan i različite psihotropne tvari. Prema povijesnim zapisima, perzijski liječnici i ljekarnici u srednjem su vijeku propisivali nazalnu primjenu lijekova u liječenju brojnih bolesti (1). U današnje vrijeme većina ljekovitih pripravaka za nazalnu primjenu prisutnih na tržištu (70–80 %) namijenjena je liječenju akutnih ili kroničnih bolesti sluznice nosa poput alergijskog rinitisa i kongestije nosa, dok se preostali pripravci primjenjuju nazalno s ciljem postizanja sistemskog učinka. Potencijal nazalne primjene lijekova (shema 1.) još uvijek je nedovoljno iskorišten. Specifične anatomske i histološke značajke nosne šupljine osiguravaju brojne prednosti nazalne primjene lijekova poput terapijskog učinka lijeka nedugo nakon primjene ili mogućnosti direktne dostave lijeka u mozak. Istodobno, fiziologija nosne sluznice predstavlja prepreku nazalnoj apsorpciji lijekova. Kako povećati nazalnu apsorpciju lijekova ne utječući na sigurnost primjene još uvijek je izazov koji pokreće suvremena istraživanja.



Shema 1. Mogućnosti i ciljevi nazalne primjene lijekova

Anatomija i histologija nosne šupljine

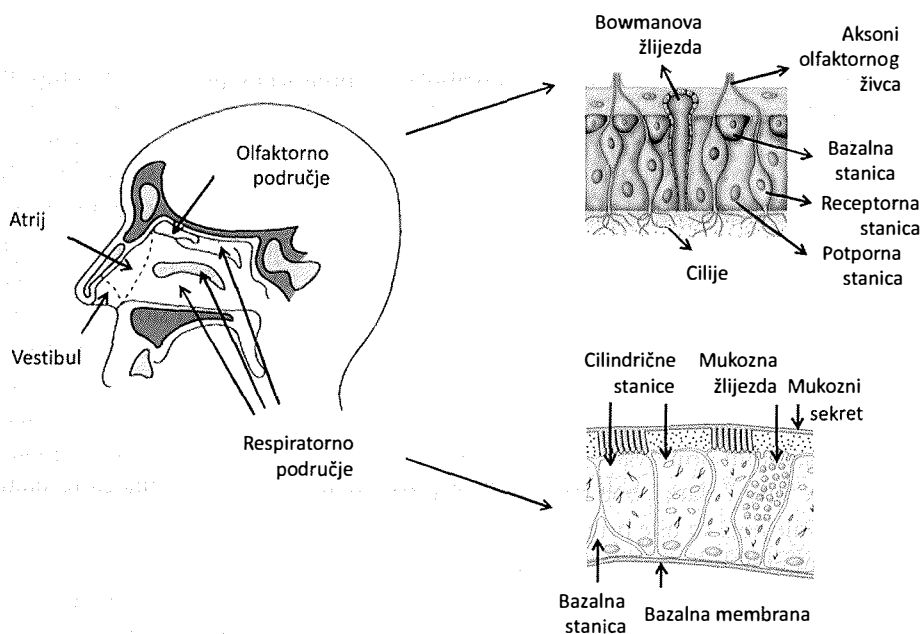
Mogućnosti nazalne primjene lijekova prvenstveno su određene specifičnim anatomskim i histološkim značajkama nosne šupljine. Nosna šupljina proteže se od nosnica do nazofarinksa. Podijeljena je nosnom pregradom na dva nepravilna i nejednaka dijela koja se sastoje od četiri područja: vestibula, atriya, respiratornog područja i olfaktornog područja (slika 1.). Ukupni volumen nosne šupljine je 15–20 mL, duljine je 12–14 cm, a ukupna površina joj je oko 160 cm² (2, 3).

Vestibul je prednji dio nosne šupljine površine oko 0,6 cm². Prekriven je višeslojnim pločastim keratiniziranim epitelom u kojem su prisutne žlijezde lojnice. Zbog slabe prokrvljenosti i prisustva keratiniziranih stanica predstavlja područje izrazito male permeabilnosti (2, 4). U području vestibula 1–1,5 cm prema unutrašnjosti nalaze se nosne dlačice koje imaju ulogu filtriranja udahnutog zraka (zaustavljaju veće čestice kao što su čestice prašine) (5, 6).

Atrij obuhvaća područje između vestibula i respiratornog područja. Prednji dio atriya prekriven je višeslojnim pločastim epitelom, a stražnji pseudovišeslojnim cilindričnim epitelom prekrivenim mikrovilima. Atrij je slabo prokrvljen te zahvaljujući višeslojnom pločastom epitelu koji prekriva prednji dio atriya predstavlja područje ograničene permeabilnosti (2).

Respiratorno područje ima površinu od oko 130 cm², što je 80–90 % ukupne površine nosne šupljine (2, 3). U tom području nalaze se gornja, srednja i donja nosna školjka, koje imaju važnu ulogu u vlaženju i zagrijavanju udahnutog zraka. Respiratorno područje prekriveno je pseudovišeslojnim cilindričnim cilijarnim epitelom (slika 1.). Sve epitelne stanice prekrivene su s oko 300 mikrovila, između kojih strše cilije u lumen nosne šupljine. Velikim brojem mikrovila višestruko se povećava površina epitelnih stanica, a i zadržava vlažnost površine koja je neophodna za funkciju cilija. Cilije se javljaju tek u drugoj trećini nosne šupljine. Svaka stanica sadrži oko 100 cilija koje su široke 0,3 μm, a dugačke 5 μm. Raspoređene su tako da su gušće na mjestima gdje je sporiji protok udahnutog zraka, stoga ih ima više na donjem dijelu nosne šupljine nego na gornjem. Na njihov raspored također utječe temperatura i vlažnost. Epitelne stanice su čvrsto povezane međustaničnim vezama (*tight junctions*). U epitelu se nalaze i jednostanične mukozne žlijezde (slika 1.). To su vrčaste stanice, s proširenim apikalnim dijelom u kojem se nalaze granule s mucinom. Kad se membrane granula spoje s apikalnom staničnom membranom, sadržaj granula oslobađa se na površinu epitela (7). Bazalna membrana odvaja epitel od subepitelnog rahlog vezivnog tkiva (*lamina propria*) bogatog pretežno mukoznim ali i seroznim alveotubularnim žlijezdama, živcima, elementima limfatičkog tkiva i krvnim žilama (5). Prokrvljenost tog područja je veoma velika, pa je permeabilnost jako dobra. Zahvaljujući dobroj permeabilnosti i velikoj površini respiratorne sluznice, apsorpcija nazalno primijenjenog lijeka s ciljem postizanja sistemskog učinka najvećim dijelom odvija se upravo preko epitela respiratornog područja nosne šupljine (2, 4).

Olfaktorno područje ima površinu oko 5–6 cm² (slika 1.). Nalazi se na vrhu nosne šupljine te se kratko proteže prema nosnoj pregradi i lateralnom zidu nosne šupljine. Prokrvljenost tog područja je velika i omogućuje direktan pristup središnjem živčanom sustavu. Naime, neuroepitel olfaktornog područja (olfaktorni epitel) je pseudovišeslojni cilindrični epitel koji sadrži olfaktorne receptorske stanice s cilijama važne za osjet mirisa te predstavlja jedini dio središnjeg živčanog sustava koji je izravno izložen vanjskoj okolini (2). Olfaktorni epitel uz olfaktorne receptorske stanice sadrži potporne stanice (imaju duge mikrovile koji se miješaju s cilijama olfaktornih receptorskih stanica) i bazalne stanice. U tom području nalaze se i male serozne žlijezde (Bowmanove žlijezde) koje formiraju tubularne kanale i luče sekret koji služi kao otapalo za mirisne tvari (2, 3).

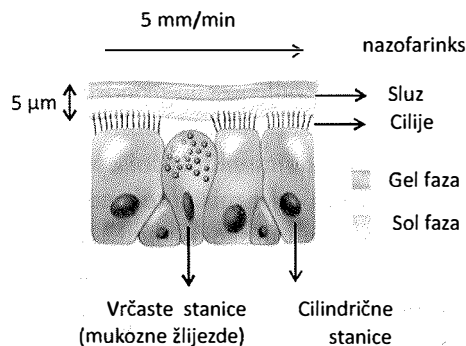


Slika 1. Shematski prikaz građe nosne šupljine te olfaktorne i respiratorne sluznice (prilagođeno prema (4, 8))

Fiziologija nosa

Nos je početni dio dišnog sustava. Ima nekoliko važnih funkcija: respiratornu, olfaktornu, zaštitnu i fonacijsku (rezonantnu). Zaštitna funkcija nosa iznimno je važna. Ona uključuje kondicioniranje zraka vlaženjem i zagrijavanjem, te sprječavanje prodora štetnih tvari (alergena, bakterija, virusa, toksina) u donje dišne putove. Nos predstavlja mehanički filtar na kojemu se zadržavaju gotovo sve čestice veće od 10 μm, dok čestice manje od 2 μm mogu proći u donje dišne putove. Pri udisanju se čestice zaustavljaju u nosu zbog prijanjanja ili otapanja u sloju sluzi. Zaustavljene se čestice uklanjaju iz nosa kroz 30 minuta mukocilijarnim mehanizmom čišćenja do

nazofarinksa te završavaju u gastrointestinalnom traktu (7). Mukocilijarni aparat čine tanki sloj sluzi – viskozno-elastična tekućina i cilije respiratornog epitela (slika 2.). Sluz se sastoji uglavnom od vode (95 %), te od glikoproteina mucina (2 %), drugih proteina uključujući albumin, imunoglobuline, lizozim i laktoferin (1 %), anorganskih soli (1 %) i lipida (< 1 %). Velika većina sluzi stvara se u submukoznim žlijezdama, koje se sastoje od dvije vrste stanica: mukoznih (proiz-



Slika 2. Mukocilijarni aparat (prilagođeno prema 11)

vode mukozni gel) i seroznih (proizvode vodenastu tekućinu). Sluz se također oslobađa i iz vrčastih stanica, ali u obliku mucinskih granula, koje nakon bubrenja u nosnoj tekućini prelaze u gel. Sluz na površini epitela stvara dvostruki sloj, sastavljen od vodene pericilijarne sol-faze niske viskoznosti, u kojoj se cilije pokreću, i površinskog sloja gela koji se preko vrhova cilija stalno pomiče prema nazofarinksu. Frekvencija treperenja cilija je oko 1000 puta u minuti, u smjeru nazofarinksa. Brzina pomicanja sloja sluzi prema stražnjem dijelu nosne šupljine je oko 5 mm/min tako da se ukupni sloj sluzi iz nosa spusti u nazofarinks približno dva puta na sat. Aktivnost cilija ovisi o brojnim čimbenicima, najviše o vlažnosti zraka te viskoznosti i pH sloja sluzi. Patološka stanja kao što su alergije i sinusitis također mogu utjecati na aktivnost cilija. Neke tvari mogu biti ciliotoksične, tj. mogu spriječiti djelovanje cilija ili oštetiti cilijarni epitel. Ciliotoksičnost je važan razlog zbog kojeg se ograničava vrijeme primjene određenih nazalnih pripravaka (6). Primjerice, primjena nazalnih dekonjestiva ograničena je na 5 do 7 dana zbog tzv. »rebound« fenomena, što znači da će se svi simptomi i funkcije koje su bile prigušene djelovanjem lijeka nakon prekida terapije javiti u pojačanom obliku. Dakle, nakon prestanka vazokonstriktorskog učinka lijeka javlja se sekundarna vazodilatacija i pogoršanje kongestije nosa. Takav fenomen često, pogrešno, uzrokuje potrebu za dugotrajnom i nekontroliranom upotrebom dekonjestiva te posljedično oštećenje cilijarnog epitela nosne sluznice (9).

Osim mehaničkog, nos predstavlja i imunosni i biokemijski filtar, djelovanjem nespecifičnih (lizozimi, interferon, komplement) i specifičnih (IgA, IgM, IgG) zaštitnih čimbenika te elemenata stanične imunosti (10).

Nazalna primjena lijekova – lokalni učinak

Nazalna primjena lijekova s lokalnim učinkom prvi je izbor u liječenju i prevenciji akutnih i kroničnih bolesti sluznice nosa poput alergijskog rinitisa, nazalne kongestije i infekcija (tablica 1.). Tako se dekonjestivi i antialergici (antihistaminici i kortikosteroidi s lokalnim djelovanjem) primjenjuju pri otežanom disanju kod otečene sluznice nosa (uslijed bakterijskih i virusnih upala, alergijski uzrokovanih promjena,

vazomotornog rinitisa) te mogu pomoći pri krvarenju iz nosa. Kortikosteroidi s lokalnim djelovanjem koriste se pri liječenju alergijskog rinitisa (sami ili u kombinaciji s antihistaminicima) i nosne polipoze (u kombinaciji s kirurškim liječenjem). Dekongestivi se primjenjuju kod simptoma virusnog rinitisa i bakterijske upale dišnih putova. Tipični nazalni dekonjestivi su simpatomimetici koji izazivaju konstrikciju krvnih žila nosne sluznice čime smanjuju otečenost sluznice (9, 12). Često se koriste u liječenju bolesti srednjeg uha kako bi se nos održavao prohodnim, a cjevčica koja osigurava normalan tlak u srednjem uhu (eustahijeva cjevčica) otvorenom. Barotrauma se razvija zbog poremećaja funkcije eustahijeve cjevčice i zbog neotvaranja njenog ušća u nosnom dijelu ždrijela kada se javlja bol i naglušost (10).

Tablica 1. Djelatne tvari s lokalnim učinkom u registriranim pripravcima za nazalnu primjenu u Republici Hrvatskoj

Djelatna tvar	Terapijska skupina	Indikacije	Farmaceutski oblik
Ksilometazolin Nafazolin Oksimetazolin	Simpatomimetici (dekonjestivi)	Akutni, vazomotorni, alergijski rinitis Rinosinusitis Upala srednjeg uha	Kapi za nos, otopina Sprej za nos, otopina
Budezonid Flutikazon Mometazon Triamcinolon	Kortikosteroidi	Sezonski i cjelogodišnji alergijski rinitis (profilaksa i liječenje) Vazomotorni rinitis Nosni polipi	Kapi za nos, suspenzija Sprej za nos, suspenzija
Azelastin + flutikazon	Antihistaminik + kortikosteroid	Sezonski i cjelogodišnji alergijski rinitis	Sprej za nos, suspenzija

Nazalnom primjenom lijekova u liječenju bolesti sluznice nosa simptomi bolesti otklanjaju se brzo, a puno je manji rizik sistemskih nuspojava u usporedbi s oralnom ili parenteralnom primjenom lijekova, prvenstveno zato što su za lokalno djelovanje potrebne značajno manje doze lijekova. Ograničenja nazalne primjene lijekova s ciljem postizanja lokalnog učinka su potencijalna ciliotoksičnost i iritacija sluznice nosa, brzo i varijabilno mukocilijarno čišćenje te ograničen volumen tekućeg pripravka koji se može primijeniti u nosnicu (25–200 μ L) (2, 12).

Nazalna primjena lijekova – sistemski učinak

Nazalna apsorpcija lijekova

Iako je većina pripravaka za nazalnu primjenu prisutnih na tržištu namijenjena liječenju akutnih ili kroničnih bolesti sluznice nosa, nazalno se primjenjuju i lijekovi s ciljem postizanja sistemskog učinka. Sistemskom učinku nazalno primijenjenih lijekova prethodi nazalna apsorpcija na koju utječe fiziologija nosne sluznice (protok

krvi, mukocilijarno čišćenje, aktivnost enzima i transportnih sustava), te fizičko-kemijska svojstva lijeka i ljekovitog pripravka (2, 13).

Fiziologija nosne sluznice

1. Protok krvi

Protok krvi uvelike utječe na brzinu i obim apsorpcije nazalno primijenjenih lijekova jer održava koncentracijski gradijent neophodan za prijenos/difuziju lijeka s mjesta apsorpcije u krvotok. To svakako treba imati na umu pri istodobnoj nazalnoj primjeni vazokonstriktora (koji su često u upotrebi pri liječenju različitih tipova rinitisa), i nekog drugog lijeka sa sistemskim učinkom: primjena vazokonstriktora rezultirat će smanjenim protokom krvi kroz nosnu sluznicu a posljedično i smanjenom apsorpcijom lijeka sa sistemskim učinkom. Primjerice, nazalna apsorpcija fentanila pri istodobnoj nazalnoj primjeni vazokonstriktora smanjuje se za oko 20 %, postiže se dvostruko niža vršna koncentracija fentanila u krvi od očekivane, a posljedično se smanjuje i analgetski učinak (14).

2. Mukocilijarni mehanizam čišćenja

Prva od barijera koju nazalno primijenjen lijek treba prijeći pri apsorpciji je sloj sluzi koji prekriva nosnu sluznicu. Debljina sloja sluzi na nosnoj sluznici iznosi tek nekoliko mikrometara te stoga ne predstavlja značajnu barijeru difuziji. No, sluz kao dio mukocilijarnog mehanizma čišćenja utječe na nazalnu apsorpciju jer skraćuje vrijeme raspoloživo za apsorpciju lijeka. Brzina mukocilijarnog čišćenja ovisi o duljini, gustoći i brzini treperenja cilija te o količini i viskozno-elastičnim svojstvima sluzi. Učinkom na navedene parametre određena patološka stanja mogu ubrzati (npr. astma) ili usporiti (npr. primarna cilijarna diskinezija, cistična fibroza, šećerna bolest) mukocilijarno čišćenje (15). Pušenje također može smanjiti brzinu mukocilijarnog čišćenja (povećanjem viskoznosti sluzi i smanjenjem broja cilija; 16), a i neke pomoćne tvari u nazalnim pripravcima poput konzervansa mogu utjecati na funkciju cilija (17, 18). Promjene brzine mukocilijarnog čišćenja uzrokuju varijabilnu nazalnu apsorpciju lijekova zato jer se vrijeme raspoloživo za nazalnu apsorpciju lijeka mijenja. Ako se lijek brzo ukloni iz nosne šupljine njegova će bioraspoloživost biti manja od očekivane. Suprotno tome, odgođeno mukocilijarno čišćenje može rezultirati povećanom bioraspoloživošću nazalno primijenjenog lijeka. Mukocilijarno čišćenje lijeka ovisi i o samom mjestu primjene: lijek primijenjen u stražnji dio nosa, zbog većeg broja cilija, brže se ukloni iz nosa nego lijek primijenjen u prednji dio nosa (2, 19).

3. Aktivnost enzima i transportnih sustava

Iako zaobilaze gastrointestinalni trakt i time prvi prolaz kroz jetru (*»first-pass effect«*), nazalno primijenjeni lijekovi mogu se u određenoj mjeri metabolizirati i u samoj nosnoj šupljini ili u nosnoj sluznici. Enzimi koji se nalaze u nosnoj sluznici su karboksil esteraze, aldehid dehidrogenaze, epoksid hidrolaze, glutation S-transferaze, izoenzimi citokroma P450 te aminopeptidaze i proteaze koje su jedna od glavnih

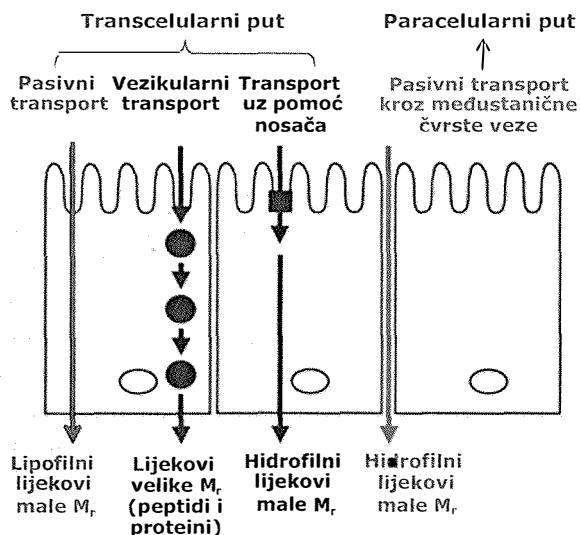
zapreka apsorpciji peptidnih lijekova. Nosna sluznica sadrži i membranske proteinske prijenosne sustave koji pridonose transcelularnom efluksu molekula lijeka, te zajedno s enzimima uključenim u metabolizam lijeka djeluju tijekom »prvog prolaska kroz nosnu sluznicu« (*»nasal first-pass effect«*). Takvi prijenosnici su P-glikoproteini (proteinske pumpe) koji aktivnim prijenosom molekula lijeka iz stanica – transcelularnim efluksom sprječavaju prijenos lijeka u krvotok i središnji živčani sustav (12).

Također su identificirani i prijenosnici organskih kationa (OCT) odgovorni za efluks antihistaminika, opioida i antibiotika (13).

Fizičko-kemijska svojstva lijeka

Prije nego dospije u krvotok, lijek primijenjen nazalno treba proći kroz epitelnu membranu u kojoj su stanice povezane međustaničnim čvrstim vezama. Lijek kroz epitel može proći transcelularno ili paracelularno (slika 3.). Transcelularni se prijenos odvija kroz epitelne stanice mehanizmom pasivne difuzije niz koncentracijski gradijent ili aktivnim prijenosom pomoću receptora ili membranskih nosača. Paracelularni prijenos odvija se kroz međustanične čvrste veze koje se otvaraju i zatvaraju djelovanjem signalnih mehanizama (12, 13).

Put i mehanizam prolaska lijeka kroz epitelnu barijeru ovisi o intrinzičnim fizičko-kemijskim svojstvima lijeka kao što su molekulska masa, hidrofilnost/lipofilnost i stupanj ionizacije. Važna je i brzina otapanja, koja (barem djelomično) ovisi o već navedenim svojstvima lijeka. Lipofilni lijekovi kroz epitel prolaze transcelularnim putem, dok hidrofilni lijekovi ovisno o molekulskoj masi istu barijeru mogu proći transcelularnim ili paracelularnim putem. Velika molekulska masa lijeka je ograničavajući čimbenik za paracelularni prijenos kroz međustanične čvrste veze (13).



Slika 3. Nazalna apsorpcija lijekova (13)

Nazalna apsorpcija lijekova molekulske mase manje od 300 D je brza i ne ovisi značajno o drugim fizičko-kemijskim svojstvima lijeka, dok se lijekovi molekulske mase veće od 1 kD apsorbiraju vrlo sporo postižući bioraspoloživost između 0,5 i 5 %. Za lijekove molekulske mase između 300 D i 1 kD nazalna apsorpcija je najvećim dijelom uvjetovana lipofilnošću lijeka jer to svojstvo izravno utječe na pasivnu difuziju kroz epitel (13).

Stupanj ionizacije lijeka također utječe na nazalnu apsorpciju. Ioniziranost lijeka ovisi o pK_a lijeka i o pH mjesta apsorpcije (prosječna vrijednost pH sluznice nosa iznosi 6,3) (20). Utvrđeno je da se molekule bolje apsorbiraju kada su u neioniziranom obliku jer su tada lipofilnije (2).

Brzina otapanja lijeka u sloju suzi također može biti jedan od ograničavajućih faktora nazalne apsorpcije, posebice pri primjeni prašaka ili suspenzija. Naime, kako bi se molekule lijeka mogle apsorbirati, one se moraju otopiti u sluzi. Pri sporom otapanju, molekule podliježu mukocilijarnom čišćenju i ne mogu se apsorbirati. Uz to, kako je volumen tekućeg pripravka koji se može nazalno primijeniti vrlo mali (najviše 200 μ L po nosnici), lijekovi koji su slabo topljivi u vodi ili zahtijevaju velike doze mogu predstavljati problem za nazalnu primjenu (12, 13). Može se zaključiti da bi, u idealnom slučaju, lijek namijenjen nazalnoj primjeni trebao biti male molekulske mase, lipofilan, neutralan pri fiziološkom pH, te dovoljno topljiv u vodi da je učinkovitu dozu moguće primijeniti u ograničenom volumenu pripravka koji se može primijeniti nazalno (13). U svakom dugom slučaju fizičko-kemijske karakteristike lijeka odredit će pristup i smjer razvoja prikladnog ljekovitog oblika u svrhu poboljšanja njegove nazalne apsorpcije.

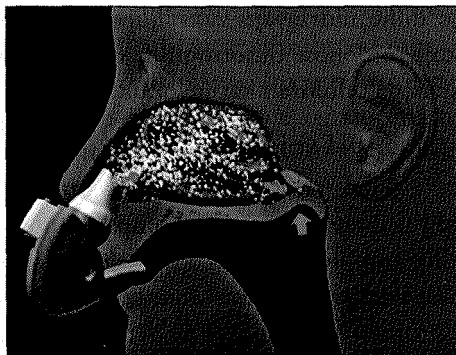
Svojstva ljekovitog pripravka

1. Farmaceutski oblik i način primjene

Prema definiciji koju navodi Europska farmakopeja pripravci za nos su tekući, polučvrsti i čvrsti pripravci namijenjeni za primjenu u nosnu šupljinu s ciljem postizanja lokalnog ili sistemskog učinka, a farmaceutski oblici u kojima dolaze lijekovi za nazalnu primjenu su kapi za nos, sprejevi za nos, prašci za nos, gelovi i masti za nos, vodice za nos i štapići za nos (21). U Republici Hrvatskoj svi registrirani ljekoviti pripravci za nazalnu primjenu su tekući (otopine i suspenzije u obliku kapi i spreja za nos). Pripravci za lokalno djelovanje formulirani su kao otopine i suspenzije u obliku kapi i sprejeva, dok su pripravci za sistemsko djelovanje redom formulirani kao otopine u obliku spreja za nos zbog mogućnosti preciznog doziranja. Farmaceutski oblik i način primjene su čimbenici koji utječu i na apsorpciju lijeka jer o njima ovisi mjesto prvog kontakta ljekovitog pripravka sa sluznicom (depozicija) te vrijeme zadržavanja u nosnoj šupljini. Kapi za nos primjenjuju se više u stražnji dio nosne šupljine, dok se sprejevi za nos raspršuju u prednji dio nosne šupljine, odakle se prenose prema nazofarinksu mukocilijarnim mehanizmom čišćenja, osiguravajući dulje vrijeme

zadržavanja u nosnoj šupljini (19). Razvijaju se i prašci za nazalnu primjenu s ciljem osiguranja duljeg i boljeg kontakta pripravka s nosnom sluznicom i opsežnije nazalne apsorpcije lijekova (22).

Tvrtka OptiNose US Inc. razvila je inovativni medicinski proizvod (*device*) za nazalnu primjenu tekućih i praškastih oblika lijekova duboko u nosnu šupljinu, a za postizanje sistemskog ili lokalnog učinka (slika 4.). Korisničke studije su pokazale jasnu prednost nad klasičnim sprejevima za nos uključujući: jednostavnost primjene, udobnost zbog fiksnog položaja tijekom uporabe, smanjenje okusa u stražnjem dijelu grla, te smanjenje nelagode koja se često osjeti pri raspršivanju klasičnih sprejeva jer se primjenom inovativnog medicinskog proizvoda lijek unosi izdahom odnosno protokom zraka kroz nos. Uređaj čine jednokratni spremnik za lijek i dio za višekratnu upotrebu. Nastavak za nos stavi se u jednu nosnicu, a kroz nastavak za usta se izdahne pri čemu se lijek iz spremnika protokom zraka unosi u nosnu šupljinu (slika 4.). Pri izdahu se podiže nepce pri čemu se odvaja nosna od usne šupljine što onemogućuje prolaz lijeka u pluća i probavni sustav. Pripravci za čiju primjenu se koristi ovaj uređaj su u trećoj fazi kliničkih ispitivanja, a to su pripravak s flutikazonom za liječenje nazalnih polipa i kroničnog rinosinuitisa te pripravak sa sumatriptanom za liječenje migrene (23).



Slika 4. Inovativni medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućih i praškastih oblika lijekova duboko u nosnu šupljinu (23, 24)

2. Viskoznost

Osim što utječe na stabilnost, viskoznost pripravka utječe i na brzinu mukocilijarnog čišćenja, odnosno na vrijeme raspoloživo za apsorpciju lijeka: što je viskoznost pripravka veća, pripravak se dulje zadržava u nosnoj šupljini. No, povećanje viskoznosti sustava ne mora uvijek rezultirati poboljšanom apsorpcijom lijeka. Naime, vrlo viskozni pripravci dulje se zadržavaju u nosnoj šupljini, odnosno na površini sluzi, ali teže dolaze u kontakt s nosnom sluznicom (2). Također, u slučaju tekućih pripravaka u obliku spreja za nos, viskoziji pripravak raspršuje se u veće kapljice, pri čemu se dodirna površina s nosnom sluznicom smanjuje (25). Ipak, kada se koriste površinski aktivne tvari za prilagođavanje viskoznosti kao što je natrijeva karboksimetilceluloza, uslijed smanjenja površinske napetosti, pripravak se može raspršiti u manje kapljice, pri čemu će dodirna površina sa nosnom sluznicom biti veća.

Suspenzije (u obliku spreja za nos) mogu imati i tiksotropna svojstva. Tiksotropnim sustavima se viskoznost smanjuje djelovanjem neke vanjske sile, no ako se sustav ostavi u mirovanju viskoznost će se povećati. Sukladno tome, tiksotropne suspenzije se bolje raspršuju, jer im se viskoznost pri raspršivanju smanjuje, a na mjestu primjene

se dulje zadržavaju zahvaljujući ponovnom povećanju viskoznosti. Pomoćne tvari koje pridonose tiksotropnim svojstvima suspenzija za nazalnu primjenu su mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij (2, 26).

3. pH vrijednost

Jedno od osnovnih svojstva pripravaka za nazalnu primjenu je pH. Vrijednost pH pripravka utječe na kompatibilnost pripravka s nosnom sluznicom i funkcijom cilija, topljivost lijeka, udio neioniziranog oblika lijeka, rast bakterija te učinkovitost i neškodljivost konzervansa (27). Prosječna pH vrijednost nosne sluznice je 6,3 (20). Europska farmakopeja ne definira granice unutar kojih bi trebala biti pH vrijednost nazalnih pripravaka, ali zahtijeva da pripravci nemaju štetan učinak na nosnu sluznicu niti cilije (21).

Za puferiranje nazalnih pripravaka većinom se koriste fosfatni i TRIS (tris (hidroksimetil) aminometan) pufer a rjeđe citratni pufer. Prilagođavanje pH i puferiranje pripravka provodi se ako pripravak sadrži djelatnu tvar čija apsorpcija ovisi o pH. Nazalna apsorpcija lijekova male molekulske mase koji su slabe baze ili slabe kiseline, može se pospiješiti prilagođavanjem pH upotrebom pufera. Apsorpcija slabih baza bit će brža i potpunija što je pH otopine veći, dok će apsorpciji slabih kiselina pogodovati niži pH (13).

4. Izotoničnost

Izotonične otopine su kompatibilne s nosnom sluznicom. Hipertonične i hipotonične otopine utječu na brzinu mukocilijarnog čišćenja. Hipotonične otopine imaju naglašeniji učinak na cilije od hipertoničnih. Hipertonične otopine natrijevog klorida (2 % i 3 %) koriste se u kontroliranju simptoma u bolesnika s rinitisom. Njihova primjena je sigurna, a nuspojave koje se vrlo rijetko javljaju mogu biti lokalna iritacija, svrbež, peckanje, otalgija i osjećaj pritiska na lice (28). Sredstva koja se koriste za prilagođavanje toničnosti su natrijev klorid, glukoza i manitol (29).

Djelatne tvari sa sistemskim učinkom u registriranim pripravcima za nazalnu primjenu

Usljed velike apsorpcijske površine, dobre prokrvljenosti i permeabilnosti sluznice nosa, te znatno niže enzimske aktivnosti nego u probavnom sustavu, a ovisno o svojstvima molekule lijeka, nazalnom primjenom lijeka moguće je postići relativno visoke sistemske koncentracije i terapijski učinak lijeka nedugo nakon primjene. Stoga nazalni put primjene lijekova može biti alternativa oralnoj i/ili intravenskoj primjeni lijekova koji se značajno razgrađuju u probavnom sustavu ili prvim prolaskom kroz jetru, te lijekova za koje je važno brzo postizanje terapijskog učinka (12, 13). U skladu s tim, djelatne tvari sa sistemskim učinkom u registriranim pripravcima za nazalnu primjenu uglavnom se mogu svrstati u dvije skupine: lipofilne lijekove male molekulske mase (npr. opioidni analgetici, antimigrenici) i lijekove peptidne strukture (npr.

dezmopresin, buserelin, nafarelin, oksitocin; tablica 2.). Lipofilni lijekovi male molekulske mase poput opioidnih analgetika i antimigrenika brzo se apsorbiraju putem sluznice nosa, osiguravajući učinak unutar pola sata od primjene, što je od iznimne važnosti pri suzbijanju boli. Registrirani lijekovi peptidne strukture ograničene su permeabilnosti kroz nosnu sluznicu, no zbog izrazite potentnosti ostvaruju sistemski učinak (30).

Tablica 2. Djelatne tvari sa sistemskim učinkom u gotovim lijekovima (sprejevima) za nazalnu primjenu.

Djelatna tvar	Terapijska skupina	Indikacije
Nafarelin	Agonist gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH)	Endometriozna
Buserelin	Antitumorski lijek, agonist GnRH	Karcinom prostate
Dezmopresin*	Analog antidiuretskog hormona	Dijabetes insipidus
Oksitocin*	Uterotonik, uterostiptik, galaktokinetik	Poticanje izlučivanja majčinog mlijeka Prevenција mastitisa
Butorfanol	Opioidni analgetik	Bol, uključujući napadaj migrene
Fentanil*	Opioidni analgetik	Probijajuća bol (tumorske boli)
Zolmitriptan	Antimigrenik	Akutni napadaj migrene
Sumatriptan*	Antimigrenik	Akutni napadaj migrene
Cijanokobalamin	Vitamin	Perniciozna anemija
Nikotin	Lijek koji pomaže pri odvikavanju od pušenja	Odvikavanje od pušenja

*Pripravci registrirani u Republici Hrvatskoj.

U kliničkim su ispitivanjima još neki poznati lijekovi sa sistemskim učinkom za koje se razmatra mogućnost nazalne primjene. Nalokson, lijek kod predoziranja opioidima i kod poremećaja prehrane, je u fazi 2 kliničkih ispitivanja (Lightlake Therapeutics Inc.) (31, 32). Metoklopramid, namjenjen liječenju gastropareze u dijabetičara, završio je fazu 2 kliničkih ispitivanja (Evoke Pharma) (33). Od lijekova za liječenje epilepsije, midazolam je u fazi 3 kliničkih ispitivanja (Upsher-Smith Pharmaceuticals) (34) dok je diazepam završio istu fazu kliničkih ispitivanja (Acorda Therapeutics) (35).

Nazalna cjepiva

U novije je vrijeme nosna sluznica postala i mjesto primjene cjepiva. Nazalna primjena cjepiva predstavlja alternativu parenteralnoj primjeni jer može potaknuti i lokalni i sistemski imunološki odgovor. To je posebice važno u prevenciji respiratornih

infekcija kod kojih nosna sluznica predstavlja mjesto prvog kontakta s inhaliranim antigenima (12, 36). Trenutno su registrirana dva pripravka nazalnog cjepiva (Fluenz[®] i Fluenz[®] tetra) protiv influence A (H1N1 i H3N2) i influence B. Pripravci su odobreni centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka (CP) za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA). Cijepiva dolaze u obliku nazalnog spreja, a sadrže različite žive oslabljene sojeve virusa influence (37, 38).

Direktna dostava lijeka iz nosne šupljine u mozak

Kao kompleksni organ s brojnim vitalnim funkcijama, mozak je različitim mehanizmima zaštićen od vanjskog utjecaja. Homeostazu mozga osigurava krvno-moždana barijera koja sprječava ulaz potencijalno neurotoksičnih tvari iz krvi u mozak, a među njima i lijekova namijenjenih liječenju neuroloških bolesti (3).

Nazalna primjena lijekova s ciljem postizanja učinka na središnji živčani sustav (CNS) predmet je sve većeg broja istraživanja. Naime, dokazano je da lijek primijenjen nazalno može direktno dospjeti u mozak zaobilazeći krvno-moždanu barijeru. Direktna veza između nosne šupljine i mozga moguća je putem olfaktornog živca (olfaktorni bipolarni neuroni nalaze se u olfaktornom epitelu) i ogranaka trigeminalnog živca koji sudjeluje u senzibilnoj inervaciji unutrašnjeg nosa (živčani završeci protežu se skoro do površine epitela), no putovi i mehanizmi prijenosa lijeka iz nosne šupljine u mozak nisu još u potpunosti razjašnjeni (3). Suvremena istraživanja usmjerena su k razvoju terapijskih sustava (polimernih i lipidnih nanočestica, liposoma, micela, mikro/nanoemulzija) koji bi omogućili direktnu dostavu nazalno primijenjenog lijeka u mozak u terapijskim koncentracijama (39–42). Uspjeh tih istraživanja značio bi prekretnicu u liječenju neurodegenerativnih oboljenja poput moždanog udara, Parkinsonove bolesti, multiple skleroze, Alzheimerove bolesti, epilepsije i mentalnih poremećaja (2).

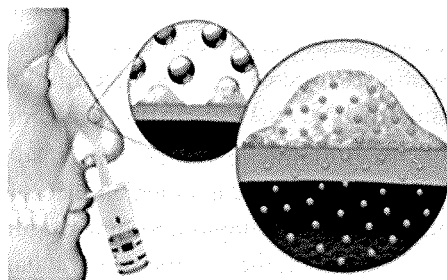
Suvremena istraživanja – inovativni pripravci

Iznimna svojstva nosne sluznice poput velike površine, malog sadržaja enzima te dobre prokrvljenosti i permeabilnosti predstavljaju čvrst temelj brojnim istraživanjima kojima se mogućnosti nazalne primjene lijekova nastoje povećati. Cilj je poboljšati farmakokinetički profil i biorasploživost nazalno primijenjenog lijeka čime bi se, među ostalim, osigurala učinkovitost i manje potentnih lijekova od onih koji su već prisutni na tržištu. Raznovrsnost prepreka nazalnoj apsorpciji lijekova (mukocilijarni mehanizam čišćenja, prijenos kroz epitelnu barijeru, enzimska razgradnja lijeka, ograničeni volumen nosne šupljine, problem depozicije lijeka) rezultirala je razvojem brojnih strategija s ciljem poboljšanja biorasploživosti nazalno primijenjenog lijeka. Razvijaju se sredstva za prilagođavanje apsorpcije (modulatori apsorpcije) u svrhu optimiranja farmakokinetičkog profila lijekova koji se i inače dobro apsorbiraju iz nosne šupljine, te pospješivači apsorpcije hidrofilnih lijekova male molekulske mase i

bioloških lijekova poput peptida i proteina (30). Ispituje se učinkovitost i sigurnost primjene mukoadhezivnih polimera kojima se nastoji produljiti vrijeme raspoloživo za apsorpciju lijeka (43). U svrhu poboljšanja stabilnosti djelatne tvari u nosnoj šupljini sintetiziraju se prolijevajući te se ispituje učinkovitost inhibitora enzima u nazalnim pripravcima (2). Intenzivno se razvijaju terapijski sustavi mikrometarskih i nanometarskih veličina (mikro/nanosfere, mikro/nanokapsule, liposomi, micle) u koje se lijek uklapa s ciljem poboljšanja topljivosti, stabilnosti ili permeabilnosti kroz biološke barijere (39, 44–46). Zahvaljujući velikom omjeru površine prema volumenu takvi sustavi osiguravaju bolji kontakt s apsorpcijskom površinom. Njihova prednost je i to što mogu objediniti neke od već spomenutih strategija poboljšanja bioraspoloživosti lijeka. Primjerice, terapijski sustavi mogu biti pripremljeni od mukoadhezivnih polimera ili polimera koji pospješuju apsorpciju, a istovremeno mogu biti nosači i lijeka i odgovarajućeg inhibitora enzima (47). Mogu se prevesti i u suhe praškaste oblike koji se otapaju ili bubre/formiraju gel u kontaktu sa sluznicom što će u konačnici utjecati na vrijeme zadržavanja u nosnoj šupljini te profil oslobađanja i apsorpcije lijeka (22, 48).

Od svih navedenih strategija, dosada je jedino strategija razvoja modulatora apsorpcije rezultirala inovativnim pripravkom na tržištu. Radi se o proizvodu PecFent[®] (Archimedes Pharma Ltd), nazalnom pripravku fentanila u obliku spreja za nos koji je indiciran za ublažavanje probijajuće tumorske boli u odraslih bolesnika koji već koriste opioide za kontrolu kronične boli (49). Lijek je odobren CP postupkom u EU. PecFent[®] koristi tehnologiju PecSys[™] koja se temelji na metoksiliranom pektinu (stupnja esterifikacije < 50 %). PecFent[®] je pripremljen kao otopina koja se raspršuje u prednji dio nosne šupljine te se u kontaktu s nosnom sluznicom gelira uslijed interakcije pektina s ionima kalcija iz sluzi (slika 5.). Formiranje gela omogućuje produljeno zadržavanje pripravka u nosnoj šupljini te kontrolirano oslobađanje i apsorpciju lijeka. Zato je PecFent[®] pripravak s poboljšanim farmakokinetičkim profilom fentanila. Klinička ispitivanja pokazala su da su brzina i obim apsorpcije fentanila pri primjeni nazalnog pripravka PecFent[®] značajno veći u odnosu na oralnu transmukoznu primjenu fentanila. Bioraspoloživost fentanila iz nazalnog pripravka PecFent[®] u odnosu na bioraspoloživost fentanila iz oralnog transmukoznog oblika iznosi 120 %. Ublažavanje boli očekuje se već 5 minuta nakon primjene pripravka PecFent[®], što je znatno prije nego u slučaju oralne transmukozne primjene fentanila (30, 50).

Razvoj potencijalno učinkovitih i sigurnih pospješivača apsorpcije rezultirao je mnogim inovativnim pripravcima za nazalnu primjenu koji su u različitim fazama pretkliničkih i kliničkih ispitivanja.



Slika 5. PecSys[®]: tehnologija temeljena na pektinu (prilagođeno prema (51))

Tehnologija CPE-215[®] (CPEX Pharmaceuticals Inc.) temelji se na površinski aktivnom ciklopentadekalaktonu koji najvjerojatnije u interakciji sa sastaničnom membranom, povećava njezinu fluidnost i omogućuje transcelularnu apsorpciju. Pripravak kratkodjelujućeg inzulina s takvim pospješivačem apsorpcije (Nasulin[®]) je u fazi 2 kliničkih istraživanja. Intravail[™] (Aegis Therapeutics) je tehnologija koja kao pospješivač apsorpcije koristi alkilsaharide, a utvrđeno je da najbolji učinak ima tetrade-cilmaltozid. Poboljšanje apsorpcije se temelji na povećanju endocitoze, fluidnosti membrane i u manjoj mjeri paracelularnog prijenosa uslijed otvaranja međustaničnih čvrstih veza. Pripravci analoga paratiroidnog hormona i diazepama temeljeni na Intra-vail[™] tehnologiji su u fazi 1 kliničkih ispitivanja. U razvoju je i tehnologija ChiSys[™] (Archimedes Pharma Ltd), koja kao pospješivač apsorpcije koristi prirodni polisaha-rid kitozan. Zbog svog pozitivnog naboja pri fiziološkom pH nosne sluznice, kitozan je bioadhezivan te se dulje zadržava u nosnoj šupljini, a istodobno utječe i na otvara-nje međustaničnih čvrstih veza. U fazi 2 kliničkih ispitivanja je pripravak morfina (Rylomine[®]) temeljen na ChiSys[™] tehnologiji, a razvijaju se i nazalna cjevica koja su također u fazi 2 kliničkih ispitivanja (30). Tehnologija CriticalSorb[™] (Critical Phar-maceuticals Ltd) kao pospješivač apsorpcije koristi makrogol[15]hidroksistearat (smjesa mono i diestera stearinske kiseline), a djeluje kao pospješivač transcelularne apsorpcije. Završena je faza 1 kliničkih ispitivanja pripravka humanog hormona rasta koji bi u obliku nazalnog spreja trebao biti alternativa injekcijama i na taj način omogućiti jednostavniju i bezbolnu primjenu osiguravajući učinak koji je na razini primjene subkutanih injekcija (30, 52). Tehnologija $\mu\text{co}^{\text{™}}$ (Shin Nippon Biomedical Laborato-ries, Ltd.) koristi mikrokristaličnu celulozu kao pospješivač apsorpcije. Završena je faza 2 kliničkih ispitivanja pripravka antiemetika granisetrona temeljenog na $\mu\text{co}^{\text{™}}$ tehnologiji kojem je utvrđena brza apsorpcija, velika bioraspoloživost i visoka sigurnost. Fazu 1 kliničkih ispitivanja završio je pripravak zolmitriptana s utvrđenom brzom i obimnom apsorpcijom i bioraspoloživošću 200 % većom nego za registrirane tablete te 333 % većom nego za već registrirani sprej za nos. U pretkliničkim ispitiva-njima nalazi se nazalno cjevivo protiv influence (TR-Flu) (53).

Od brojnih terapijskih sustava koji se razvijaju s ciljem poboljšanja farmakoki-netičkih svojstava nazalno primijenjenog lijeka za sada su u kliničkim ispitivanjima jedino liposomski pripravci. Fazu 3 kliničkih ispitivanja završio je lijek SinuNase[®], liposomski pripravak amfotericina B (Accentia Biopharmaceuticals) za nazalnu pri-mjenu. Lijek je namijenjen liječenju kroničnog sinusitisa uzrokovanog upalom iza-zvanom gljivicama (54–56).

Fazu 2 kliničkih ispitivanja završio je nazalni sprej Ox-NLA (Orexo), liposomski pripravak cetirizina, namijenjen liječenju alergijskog rinitisa (57). Nazalna primjena cetirizina uklopljenog u liposome osigurava lokalni učinak usporediv s učinkom koji se postiže pri oralnoj primjeni cetirizina. Istodobno, izbjegavaju se njegove nuspojave poput sedacije koja se javlja pri oralnoj primjeni te iritacije nosa koja se javlja pri primjeni otopine cetirizina u obliku spreja za nos (58, 59).

Fazu 2 kliničkih ispitivanja završio je i liposomski pripravak nazalnog cjepiva protiv influence (Hadassah Medical Organization). U pretkliničkim ispitivanjima opaženo je da nazalno cjepivo formulirano kao liposomski pripravak izaziva bolji imunološki odgovor od konvencionalnog nazalnog cjepiva protiv influence (60).

SAŽETAK

Nazalna primjena lijekova za lokalni učinak prvi je izbor u liječenju akutnih i kroničnih bolesti sluznice nosa poput alergijskog rinitisa, nazalne kongestije i infekcija. Istodobno, nazalno se primjenjuju i lijekovi s ciljem postizanja sistemskog učinka. Takav pristup omogućuje velika apsorpcijska površina, dobra prokrvljenost i permeabilnost sluznice nosa, te znatno manja enzimaska aktivnost od one u probavnom sustavu, zbog čega je moguće postići relativno visoke sistemske koncentracije i terapijski učinak lijeka ubrzo nakon nazalne primjene.

Učinkovitost nazalno primijenjenog lijeka uvelike ovisi o fiziologiji nosne sluznice te fizičko-kemijskim svojstvima lijeka i ljekovitog pripravka. Pripravci za nazalnu primjenu po svojim svojstvima i načinu primjene trebaju biti prilagođeni anatomskim, histološkim i fiziološkim značajkama nosne šupljine. Ne smiju štetno utjecati na funkciju nosne sluznice i cilija respiratornog sustava koje zajedno sa sluzi štite niže dišne putove od infekcija i stranih tvari.

Suvremena istraživanja nazalne primjene lijekova usmjerena su na razvoj inovativnih pripravaka koji će poboljšati bioraspodjelu i omogućiti sistemski učinak djeelatne tvari nakon nazalne primjene takvog inovativnog pripravka. Osnovni cilj je u što više slučajeva zamijeniti invazivnu intravensku s nazalnom primjenom lijekova te omogućiti neinvazivnu izvanbolničku primjenu lijeka na dobrobit bolesnika i zdravstvenog sustava. Istražuje se i mogućnost razvoja terapijskih sustava za pospješivanje izravne dostave nazalno primijenjenog lijeka u mozak. Uspjeh tih istraživanja značio bi prekretnicu u liječenju neuroloških oboljenja.

ZAKLJUČAK

Iako se u prvom redu nazalno primjenjuju lijekovi s lokalnim djelovanjem, interes za postizanjem sistemskog učinka nazalnom primjenom lijekova kontinuirano raste. Brojna istraživanja u tom području usmjerena su k razvoju inovativnih tehnologija i ljekovitih oblika kojima bi se omogućilo sistemsko djelovanje onih lijekova koji se za sada ne mogu dostatno apsorbirati putem nosne sluznice. Očekuje se da će ti naponi u budućnosti rezultirati pojavom novih pripravaka na tržištu koji će uključivati ne samo lijekove za liječenje različitih akutnih i kroničnih bolesti, već i nova nazalna cjepiva koja će osigurati bolju lokalnu ili sistemsku zaštitu od infekcija, te lijekove s ciljanim učinkom na mozak uz smanjenje sistemskih nuspojava.

Nasal administration of medicines

by A. Hafner, D. Škrinjar, J. Filipović-Grčić

Abstract

Nasal administration of medicines with local effect is the natural choice for the treatment of acute and chronic topical nasal disorders such as allergic rhinitis, nasal congestion and nasal infections. At the same time, it is an attractive route for certain active substances with a systemic effect. Large absorption surface, low enzymatic activity and high vascularisation and permeability of nasal mucosa may provide high rate of drug absorption, relatively high blood concentrations and therapeutic effect shortly after nasal administration.

Effectiveness of nasally administered drug depends on nasal physiology and physicochemical properties of drug and formulation. Properties of nasal formulation and method of its administration should be adjusted to anatomical and physiological features of the nasal cavity. Nasal formulations should not interfere with the physiological function of the nose and mucociliary apparatus, which clears foreign particles and microorganisms from the airways thus playing an important role in respiratory defence mechanism.

Current investigations on nasal drug delivery are directed towards development of innovative nasal delivery systems able to increase bioavailability of systemically acting drugs. The final aim is to replace invasive intravenous drug delivery with more convenient nasal delivery, which will enable self-medication resulting in patient and health care system benefits. At the same time significant efforts are made to develop nasal delivery systems able to potentiate direct nose to brain delivery of the drug. Success in this investigation area would represent a turning point in the treatment of neurological diseases (Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb).

1. Zarshenas MM, Zargaran A, Müller J, Mohagheghzadeh A. Nasal drug delivery in traditional Persian medicine. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 2013; 8:144–148.
2. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2009; 12:288–311.
3. Lochhead J, Thorne R. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012; 64:614–628.
4. Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery. *Drug Discov. Today* 2002; 7:967–975.
5. Ugwoke MI, Verbeke N, Kinget R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001; 53:3–22.
6. Marttin E, Schipper NGM, Verhoef JC, Merkus FWHM. Nasalmucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998; 29:13–38.
7. Mygind N, Dahl R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998; 29:3–12.
8. <http://www.britannica.com/EBchecked/media/48235/The-olfactory-epithelium-found-within-the-nasal-cavity-contains-olfactory>, datum pristupa: 23.1.2014.

9. Tudorić N, Branica S, Macan D. Lijekovi s učinkom na respiracijski sustav. U: Francetić I (Ur.). Farmakoterapijski priručnik. 6. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
10. Padovan I, Kosoković F, Pansini M, Poljak Ž. Otorinolaringologija. 4. izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1991.
11. <http://dc335.4shared.com/doc/IMfWyc3F/preview.html>, datum pristupa: 13.1.2014.
12. Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quaya SC. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *Int. J. Pharm.* 2007; 337:1–24.
13. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration: Focus on opioids. *Pharmacol. Ther.* 2012; 134:366–379.
14. Nave R, Sides EH, Colberg T, Meng X, Lahu G, Schmitt H. Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in subjects with seasonal allergic rhinitis with or without prior administration of oxymetazoline. 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters, Lisbon, 2009, Abstract 718.
15. Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. DrugDeliv. Rev.* 1998; 29:13–38.
16. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, MacWilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1986; 41:519–523.
17. Merkus P1, Romeijn SG, Verhoef JC, Merkus FW, Schouwenburg PF. Classification of cilio-inhibiting effects of nasal drugs. *Laryngoscope* 2001; 111:595–602.
18. Mallants R, Jorissen M, Augustijns P. Effect of preservatives on ciliary beat frequency in human nasalepithelial cell culture: Single versus multiple exposure. *Int. J. Pharm.* 2007; 338:64–69.
19. Illum L. Nasal drug delivery: possibilities, problems and solutions. *J. Control. Release* 2003; 87:187–198.
20. Washington N, Steele RJC, Jackson SJ, Bush D, Mason J, Gill DA, Pitt K, Rawlins DA. Determination of baseline human nasal pH and the effect of intranasally administered buffers. *Int. J. Pharm.* 2000; 198:139–146.
21. European Pharmacopoeia, 5.ed. Strasbourg: Council of Europe.2012.
22. Filipović-Grčić J, Hafner A. Nasal powder drug delivery. U: Gad SC (Ur.). *Pharmaceutical Manufacturing Handbook-Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2008.
23. Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2013; 3:42–62.
24. <http://www.optinose.com/products/technical-overview>, datum pristupa 21.2.2014.
25. Kundoor V, Dalby RN. Effect of formulation and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. *Pharm. Res.* 2011; 28:1895–1904.
26. Lee CH, Moturi V, Lee Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *J. Control. Release* 2009; 136: 88–98.
27. Aurora J. Development of nasal delivery systems: A review. *Drug Deliv. Technol.* 2002; 2:1–8.
28. Ferreira de Mello Júnior J, de Godoy Mion O, Alves de Andrade N, Anselmo-Lima W, Cassol Stamm A, de Cerqueira Almeida W, Cavalcante Filho P, de Carvalho e Castro J, de Melo Padua F, Ricci Romano F, de Paulo Santos R, Roitmann R, Voegels R, Campos

- Meirelles R, Barbosa Sá L, Moacyr T, dos Santos M, Santos Guimarães R. Brazilian Academy of Rhinology position paper on topical intranasal therapy. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2013; 79:391–400
29. Dreijer S, Hafner A. *Nose*. U: Bouwman Y, Le Brun P, Fenton-May V (Ur.). *Textbook Practical Pharmaceutics*, Springer International, u pripremi.
 30. Illum L. Nasal drug delivery – Recent developments and future prospects. *J Control Release* 2012; 161:254–263.
 31. http://www.lightlaketherapeutics.com/Lightlake_Therapeutics_GrassRoots_report_1003.pdf, datum pristupa 21.2.2014.
 32. <http://www.lightlaketherapeutics.com/pipeline.html>, datum pristupa 21.2.2014.
 33. http://www.evokepharma.com/product_evk001.htm, datum pristupa 21.2.2014.
 34. <http://www.upsher-smith.com/our-therapeutic-focus/pipeline/>, datum pristupa 21.2.2014.
 35. http://www.acorda.com/Products/Pipeline.aspx?mname=menu_Products, datum pristupa 21.2.2014.
 36. Thompson AL and Staats HF. Cytokines: The Future of Intranasal Vaccine Adjuvants. *Clin. Dev. Immunol.* 2011; 2011:289–597, published online doi: 10.1155/2011/289597.
 37. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001101/WC500103709.pdf, datum pristupa 21.2.2014.
 38. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf, datum pristupa 21.2.2014.
 39. Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. *Int. J. Pharm.* 2009; 379:146–157.
 40. Kanazawa T, Akiyama F, Kakizaki S, Takashima Y, Seta Y. Delivery of siRNA to the brain using a combination of nose-to-brain delivery and cell-penetrating peptide-modified nano-micelles. *Biomaterials* 2013; 34:9220–9226.
 41. Yang Z, Zhang Y, Wang Z, Wu K, Lou J, Qi X. Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *Int. J. Pharm.* 2013; 452:344–354.
 42. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int. J. Pharm.* 2008; 358:285–291.
 43. Ugwoke MI, Agu RU, Verbeke N, Kinget R. Nasal mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 57:1640–1665.
 44. Kammona O, Kiparissides C. Recent advances in nanocarrier-based mucosal delivery of biomolecules. *J. Control. Release* 2012; 161:781–794.
 45. Duan X, Mao S. New strategies to improve the intranasal absorption of insulin. *Drug Discov. Today* 2010; 15:416–427.
 46. Kang ML, Cho CS, Yoo HS. Application of chitosan microspheres for nasal delivery of vaccines. *Biotechnol. Adv.* 2009; 27:857–865.
 47. Zhang X, Wang Y, Zheng C, Li C. Phenylboronic acid-functionalized glycopolymeric nanoparticles for biomacromolecules delivery across nasal respiratory. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012; 82:76–84.
 48. Buttini F, Colombo P, Rossi A, Sonvico F, Colombo G. Particles and powders: Tools of innovation for non-invasive drug administration. *J. Control. Release* 2012; 161:693–702.

49. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001164/human_med_001387.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, datum pristupa: 7.2.2014.
50. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001164/human_med_001387.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, datum pristupa: 7.2.2014.
51. <http://www.revistaarydol.es/autor/admin/>, datum pristupa: 27.1.2014.
52. <http://www.criticalpharmaceuticals.com/products/cp024>, datum pristupa: 7.2.2014.
53. <http://www.snbl-nds.co.jp/en/pipeline/>, datum pristupa: 7.2.2014.
54. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00425620?term=nasal+liposome&rank=10>, datum pristupa: 21.2.2014.
55. <http://www.themarketfinancial.com/accentia-pinkabpi-is-advancing-potential-blockbuster-drug-candidates/109141>, datum pristupa: 21.2.2014.
56. <http://www.jazdlifesciences.com/pharmatech/company/Accentia-Biopharmaceuticals/SinuNase.htm?supplierId=30000770&productId=562601>, datum pristupa: 21.2.2014.
57. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00533637?term=nasal+liposome&rank=4>, datum pristupa: 21.2.2014.
58. http://www.drugs.com/clinical_trials/orexo-s-product-nla-nasal-shows-excellent-local-tolerability-patients-rhinitis-3614.html, datum pristupa: 21.2.2014.
59. <http://www.orexo.com/Documents/Presentationer/080515%20Presentation%20av%20Bokslutskommunik%C3%A9%202007.pdf>, datum pristupa: 21.2.2014.
60. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00197301?term=nasal+liposome&rank=2>, datum pristupa: 21.2.2014.

Primljeno 3. ožujka 2014.