Medicinski proizvodi namijenjeni nazalnoj primjeni lijekova

Petrić, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:253570

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Ana Petrić

MEDICINSKI PROIZVODI NAMIJENJENI NAZALNOJ PRIMJENI LIJEKOVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ RAZVOJ LIJEKOVA

Mentor rada: Dr. sc. Anita Hafner, izv. prof.

Specijalistički rad obranjen je dana _____ u/na

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____
2. _____
3. _____

Rad ima _____ listova.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom dr. sc. Anite Hafner, izv. prof., na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Željela bih zahvaliti dr. sc. Aniti Hafner, izv. prof., na podršci i sjajnom mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkograda.

SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko – biokemijski fakultet

Zavod za farmaceutsku tehnologiju

MEDICINSKI PROIZVODI NAMIJENJENI NAZALNOJ PRIMJENI LIJEKOVA

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je istraživanja definirati načela razvoja medicinskih proizvoda namijenjenih nazalnoj primjeni lijekova i njihov utjecaj na ishod liječenja temeljem detaljnog uvida u anatomske, fiziološke i aerodinamičke značajke nosne šupljine, mogućnosti nazalne primjene lijekova te prednosti/nedostatke postojećih medicinskih proizvoda.

Hipoteze istraživanja su:

Nazalnom primjenom moguće je postići lokalni ili sistemski učinak lijeka, ali i izravnu dostavu lijeka u mozak.

Anatomske, fiziološke i aerodinamičke značajke nosne šupljine predstavljaju prepreku depoziciji nazalno primijenjenih lijekova.

Značajke formulacije i medicinskog proizvoda namijenjenog nazalnoj primjeni utječu na ishod liječenja.

MATERIJAL I METODE

Pretraživanje literature obavljeno je elektronskim putem, a temeljem pretrage PubMed baze podataka prikazan je pregled anatomskih i fizioloških značajki nosne šupljine, uz kritičko obrazlaganje i osvrt na prednosti i ograničenja koja mogu utjecati na učinak nazalno primijenjenih lijekova. Prikazan je i pregled istraživanja medicinskih proizvoda namijenjenih nazalnoj primjeni, od samih početaka pa do današnjih novih tehnologija s osvrtom na njihov utjecaj na ishod liječenja.

Elektroničkim putem su pretražene i smjernice Europske agencije za lijekove (EMA) i Agencije za hranu i lijekove (FDA) vezane za postizanje i osiguranje kvalitete inhalacijskih i nazalnih lijekova, kao i studije bioraspoloživosti i bioekvivalencije nazalnih, aerosolskih i sprej pripravaka namijenjenih lokalnom djelovanju.

REZULTATI

Razvoj inovativnih ljekovitih oblika omogućuje dostavu nazalno primijenjenog lijeka na mjesto djelovanja u željenoj koncentraciji i trajanju. Literaturni navodi upućuju na važnost istodobnog razvoja medicinskih proizvoda namijenjenih nazalnoj primjeni lijekova, čije izvedbene značajke također utječu na depoziciju/zadržavanje/bioraspoloživost nazalno primijenjenog lijeka odnosno na ishod liječenja.

ZAKLJUČAK

Farmaceutski oblik i način primjene utječu na mjesto prvog kontakta ljekovitog pripravka sa sluznicom te na vrijeme zadržavanja u nosnoj šupljini. Stoga se danas razvijaju inovativni medicinski proizvodi i tehnologije raspršivanja ljekovitog pripravka, s ciljem povećanja bioraspoloživosti lijekova nakon nazalne primjene i poboljšanja ishoda liječenja.

SUMMARY

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Zavod za farmaceutsku tehnologiju

MEDICAL DEVICES FOR NASAL DRUG DELIVERY

OBJECTIVES

The aim of this research is to define development principles of medical devices for nasal drug delivery and their effect on therapeutic outcome on the basis of detailed insight on anatomy, physiology and aerodynamics of nasal cavity, possibilities of nasal drug delivery and advantages/disadvantages of existing medical devices.

Hypotheses are as follows:

Nasal administration can be used to deliver drugs for either local or systemic effect. In addition, nasal drug administration can result in direct nose to brain delivery.

Anatomy, physiology and aerodynamics of nasal cavity represent obstacles for deposition of nasally administered drugs.

Characteristics of formulation and medical device impact therapeutic outcome.

MATERIAL AND METHODS

The literature search was performed electronically; based on the PubMed scientific database search, an overview of anatomical and physiological characteristics of nasal cavity was presented, as well as critical review and explanation of advantages and limitations which could affect the performance of nasally administered drugs. In addition, a review of medical devices for nasal delivery, from the very begining to the cutting-edge technologies, and their impact on therapeutical outcome was also presented.

Guidelines of European Medicines Agency (EMA) and US Food And Drug Administration (FDA) related to pharmaceutical quality of inhalation and nasal products and bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosolos and nasal sprays for local action were thoroughly studied.

RESULTS

Development of innovative drug formulations enables delivery of nasally administered drug to the site of action in appropriate concentration and duration. Literature reports indicate the importance of concurrent development of medical devices for nasal drug delivery whose final characteristics also affect deposition/residence time/bioavailability of nasally administered drug and therapeutic outcome.

CONCLUSION

Pharmaceutical form and mode of application affect the drug deposition site and residence time within the nasal cavity. Therefore, current investigations are directed towards innovative medical devices and new concepts of aerosol generation and delivery, aiming to increase bioavailability of nasally administered drugs and to improve therapeutic outcome.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA 1

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 4

3. MATERIJALI I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI) 6

3.1. Pregled anatomskih i histoloških karakteristika nosne šupljine 7

3.2. Pregled fizioloških karakteristika nosne šupljine 12

3.3. Utjecaj anatomskih i fizioloških karakteristika na nazalnu primjenu lijekova 13

3.3.1. Nosne valvule i aerodinamika 13

3.3.2. Nosna sluznica – filtracija i klirens 14

3.3.3. Nosni ciklus 14

3.3.4. Nazalna i sinusna vaskulatura i limfatički sustav 15

3.3.5. Inervacija nosne sluznice 16

3.3.6. Osjetljivost nosne sluznice kao ograničavajući faktor 16

3.4. Nazalna primjena lijekova 17

3.4.1. Lijekovi s lokalnim učinkom 17

3.4.2. Lijekovi sa sistemskim učinkom 18

3.4.3. Primjena nazalnih cjepiva 20

3.4.4. Dostava lijekova iz nosne šupljine u središnji živčani sustav 21

3.5. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu lijekova 22

3.5.1. Tekući pripravci za nazalnu primjenu 22

3.5.1.1. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu tekućih pripravaka 23

3.5.2. Praškasti pripravci za nazalnu primjenu 41

3.5.2.1. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu praškastih pripravaka 41

3.5.3. Gelovi za nazalnu primjenu 51

3.6. Karakterizacija medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu lijekova 52

3.6.1. Raspodjela veličine čestica *(Droplet size distribution- DSD)* 57

3.6.2. Geometrija i uzorak raspršenog oblaka *(Plume geometry and spray pattern)* 59

3.6.3. Masa raspršene doze/validacija izvedbenih značajki raspršivača *(Shot weights/validation of pump delivery)* 61

3.7. Procjena nazalne depozicije i mukocilijarnog čišćenja 63

4. RASPRAVA 66

5. ZAKLJUČAK 71

6. LITERATURA 73

7. ŽIVOTOPIS 82

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA

Nazalna primjena lijekova odavna je prepoznata kao logičan izbor u liječenju bolesti sluznice nosa i paranazalnih i sinusa, no danas se, zahvaljujući neinvazivnosti, sve više razmatra i kao put primjene lijekova sa sistemskim učinkom te kao način direktne dostave lijeka iz nosne šupljine u mozak. Interes za postizanjem sistemskog učinka nazalnom primjenom lijekova kontinuirano raste.

Nazalna primjena lijeka može biti alternativa intravenskoj ili oralnoj primjeni lijekova koji se značajno razgrađuju u probavnom sustavu ili prvim prolaskom kroz jetru, te lijekova za koje je važan brz učinak (1). Uslijed relativno velike apsorpcijske površine, male enzimske aktivnosti, dobre prokrvljenosti i permeabilnosti sluznice nosa, nazalnom primjenom moguće je postići relativno visoke sistemske koncentracije i terapijski učinak lijeka nedugo nakon primjene. Međutim, mogućnosti nazalne primjene lijekova uvelike su određene anatomskim, fiziološkim, histološkim i aerodinamičkim značajkama nosne šupljine.

Postizanje ciljanog učinka nazalno primijenjenog lijeka ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima lijeka i ljekovitog pripravka, te načinu primjene. Dok o fizičko-kemijskim svojstvima lijeka ovisi mehanizam prijenosa kroz sluznicu nosa, farmaceutski oblik i način primjene utječu na mjesto prvog kontakta ljekovitog pripravka sa sluznicom, vrijeme zadržavanja u nosnoj šupljini te na fiziološke funkcije nosa tj. sigurnost primjene.

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 napori 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.

Uz istraživanje novih mogućnosti nazalne primjene lijekova i razvoj inovativnih ljekovitih oblika prilagođenih histološkim i fiziološkim značajkama nosne šupljine razvijaju se i medicinski proizvodi namijenjeni nazalnoj primjeni lijekova s ciljem optimiranja depozicije i vremena zadržavanja pripravka u nosnoj šupljini.

Medicinski proizvodi namijenjeni nazalnoj primjeni lijekova razvijaju se prema anatomskim i aerodinamičkim značajkama nosne šupljine te zajedno s karakteristikama same formulacije određuju učinkovitost i sigurnost liječenja (3).

Europska agencija za lijekove *(European Medicines Agency,* EMA*)* i Agencija za hranu i lijekove *(Food and Drug Administration,* FDA*)* objavile su smjernice i propise vezane za ispitivanja koja je potrebno provesti pri in vitro karakterizaciji nazalnih ljekovitih oblika u razvojnoj fazi, kao i u kontroli kvalitete te pri ispitivanju bioraspoloživosti/bioekvivalencije (4, 5). Smjernice i propisi vezani za ispitivanja koja je potrebno provesti u razvojnoj fazi oblika odnose se na određivanje raspodjele veličine kapljica/čestica, geometriju i uzorak raspršenog oblaka *(plume geometry/spray pattern)* te masu raspršene doze/validaciju izvedbenih značajki raspršivača *(shot weights/validation of pump delivery)* (6).

Raspodjela veličine kapljica nazalnog spreja je kritični parametar, budući da značajno utječe na depoziciju lijeka u nazalnoj šupljini. Ukoliko je veličina kapljica veća od 120 μm, depozicija se odvija u prednjim dijelovima nosne šupljine, a ukoliko su kapljice manje od 10 μm,

mogu biti udahnute i doći do pluća. Geometrija i uzorak raspršenog oblaka te masa raspršene doze karakteristike su samog dozirnog pomagala i služe za ocjenu njegove funkcionalnosti i reproducibilnosti, a u svrhu osiguranja reproducibilnog i preciznog doziranja. Uočeno je da na depoziciju i zadržavanje formulacije u nosnoj šupljini utječu različiti faktori, kao što su svojstva ljekovitog pripravka, izabrani dozirni medicinski proizvod te parametri aktivacije dozirnog medicinskog proizvoda (7). Reologija samog ljekovitog pripravka, kao i različiti oblici dozirnih medicinskih proizvoda i njihove radne postavke, značajno utječu na raspodjelu veličina kapljica, geometriju i uzorak raspršenog oblaka (8). Smatra se da je učinak dozirnih medicinskih proizvoda toliko važan da bi njihov razvoj i odabir trebao biti napravljen istodobno ili čak prije razvoja ljekovitog pripravka (6).

Kako unaprijediti medicinske proizvode imajući u vidu anatomska i aerodinamička svojstva nosne šupljine, a s ciljem poboljšanja ishoda liječenja nazalnom primjenom lijekova još uvijek je izazov koji pokreće suvremena istraživanja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je definirati načela razvoja medicinskih proizvoda namijenjenih nazalnoj primjeni lijekova i njihov utjecaj na ishode liječenja temeljem detaljnog uvida u anatomske, fiziološke i aerodinamičke karakteristike nosne šupljine, mogućnosti nazalne primjene lijekova te prednosti/nedostatke postojećih medicinskih proizvoda.

Hipoteze istraživanja su:

1. Anatomske, fiziološke i aerodinamičke značajke nosne šupljine predstavljaju prepreku depoziciji nazalno primijenjenih lijekova.
2. Nazalnom primjenom moguće je postići lokalni ili sistemski učinak lijeka, ali i izravnu dostavu lijeka u mozak.
3. Značajke formulacije i medicinskog proizvoda namijenjenog nazalnoj primjeni utječu na ishod liječenja.

3. MATERIJALI I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI)

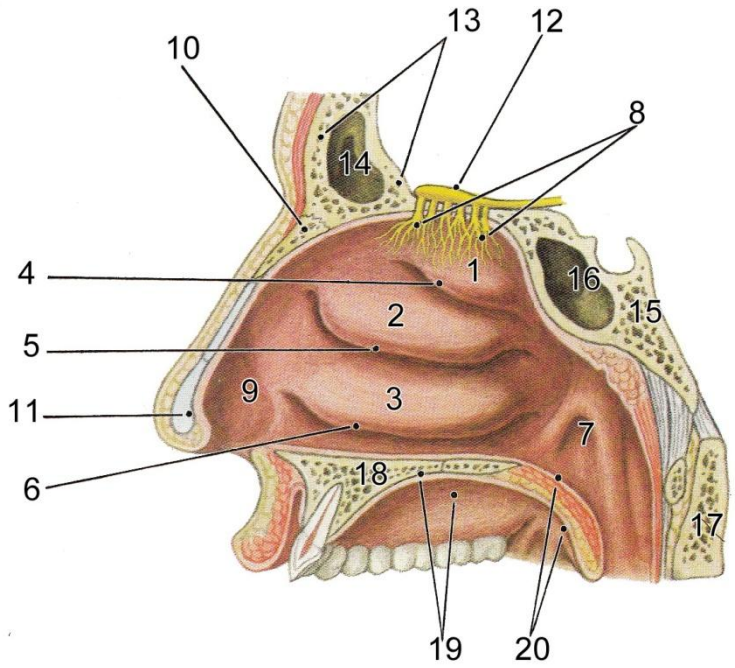
3.1. Pregled anatomskih i histoloških karakteristika nosne šupljine

Vanjski nos *(nasus externus)* sastoji se od korijena *(radix nasi)*, hrbata *(dorsum nasi)* i vrha *(apex nasi)*. Uobičajeno se naziva i nosnom piramidom *(pyramis nasalis).* Zrak ulazi u vanjski nos kroz parne nosnica *(nares)*, koje omeđuju nosna krila *(alae nasi)* (9).

Vanjski nos građen je od koštanog i hrskavičnog tkiva. Okružuje nosnice i jednu trećinu nosne šupljine (10).

Unutrašnji nos je podijeljen nosnom pregradom (*septum nasi*) na dva jednaka dijela, dvije simetrične nosne šupljine (*cavum nasi*). Nosna šupljina je parna šupljina koja se proteže od nosnica preko nosnih školjki (*conchae nasalis*) do nosnog ždrijela (*nasopharynx*) i ispunjava prostor između baze lubanje i gornjeg dijela usta. Ukupna površina obje nosne šupljine iznosi oko 150 cm^2, a ukupni volumen oko 15 ml.

U svakoj nosnoj šupljini postoje medijalni i lateralni zid, krov i dno. Lateralni zid čine frontalni nastavak i medijalna strana trupa gornje čeljusti, suzna kost, nosna kost, etmoidna kost sa srednjom i gornjom nosnom školjkom (*concha nasalis media et superior*), donja nosna školjka (*concha nasalis inferior*), maksilarna ploča nepčane kosti i medijalna ploča pterigoidnog nastavka (9) (Slika 1).



1. Gornja nosna školjka

2. Srednja nosna školjka

3. Donja nosna školjka

4. Gornji nosni hodnik

5. Srednji nosni hodnik

6. Donji nosni hodnik

7. Ždrijelno ušće Eustahijeve cijevi

8. Njušna živčana vlakna, njušni živci

9. Predvorje nosa (vestibulum)

10. Nosna kost

11. Nosna hrskavica

12. Njušni živac

13. Čeona kost

14. Čeoni (frontalni) sinus

15. Klinasta kost

16. Sfenoidalni sinus

17. Kralješak

18. Gornja čeljust

19. Tvrdo nepce

20. Meko nepce

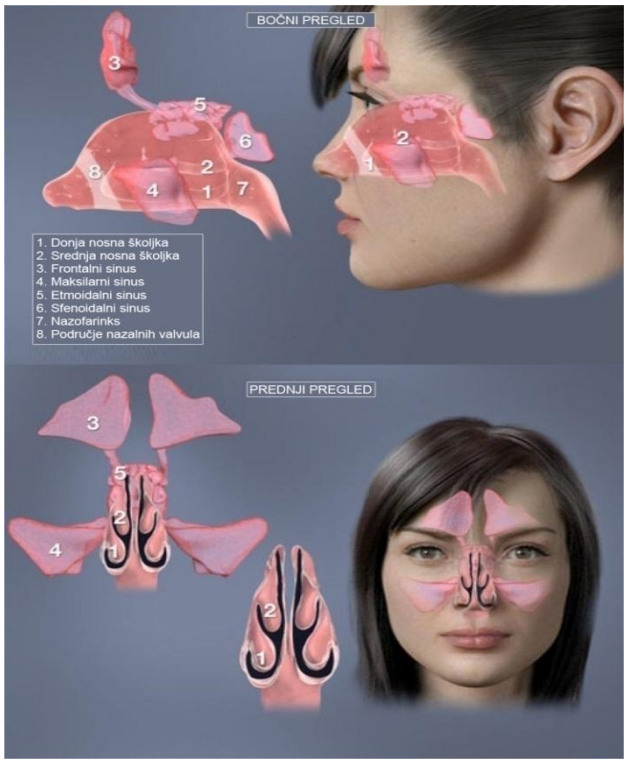
Slika 1. Anatomija nosa (11)

Krov nosne šupljine čine nosna kost, nosni nastavak čeone kosti, kribrozna ploča etmoida i trup sfenoidne kosti. Na koštani dio dna nosne šupljine, kojeg čine nepčani nastavak maksile i nepčane kosti nastavlja se prema nazad meko nepce, duplikatura nosnonepčane sluznice, u koju su umetnuti mišići i žlijezde.

Ispod nosnih školjki nalaze se odgovarajući nosni hodnici (*meatus nasi superior, medius et inferior)*. U nosne hodnike otvaraju se paranazalni sinusi, odnosno nazolakrimalni kanal (9).

Paranazalni sinusi su parne šupljine smještene u unutrašnjim kostima glave. U čeonoj kosti nalaze se parni frontalni sinusi, u gornjoj čeljusti nalaze se maksilarni sinusi. U području

etmoidne kosti smješten je etmoidalni sinus, a u trupu sfenoidne kosti parni sfenoidni sinusi (Slika 2).



Slika 2. Prikaz kompleksne nazalne anatomije i paranazalnih sinusa (2)

Unutrašnjost nosne šupljine i sinusa je prekrivena sluznicom. Sluznica nosne šupljine može se podijeliti u dva funkcionalno različita dijela: respiratornu i olfaktornu sluznicu, a sukladno tome i dvije regije nosne šupljine, respiratornu i olfaktornu regiju. Osim njih, nosna šupljina sadrži dijelove koji se nazivaju predvorje ili vestibul *(vestibulum*) i atrij (*atrium*).

Svaka od četiri regije se razlikuje prema svojim anatomskim i histološkim karakteristikama.

Nazalni vestibul je prednji dio nosne šupljine, smješten odmah iza nosnica, male površine od 0,6 cm^2. Tu se nalaze nosne dlaèice (*vibrissae*), koje zadržavaju i na taj način filtriraju veće čestice. Vestibul je prekriven višeslojnim, pločastim, keratiniziranim epitelom u kojem su smještene žlijezde lojnice (12). Keratinizirani epitel umanjuje utjecaj okolišnih čimbenika, ali istovremeno otežava apsorpciju drugih tvari, uključujući i lijekove (13). Vestibul je slabo prokrvljeno područje s vrlo malom mogućnošću permeacije (14).

Atrij je područje smješteno između nazalnog vestibula i respiratorne regije. Prednji dio atrija je prekriven višeslojnim, pločastim epitelom, a stražnji dio pseudovišeslojnim, cilindričnim epitelom s mikrovilima. Atrij je slabo prokrvljen, a zbog višeslojnog pločastog epitela također je područje ograničene permeabilnosti (15).

Respiratorna regija zauzima najveće područje nosne šupljine i podijeljena je na gornju, srednju i donju nosnu školjku. Ukupne površine od 130 cm^2, čini 80 – 90 % površine nosne šupljine (15, 16).

Uloga respiratorne regije je vlaženje i zagrijavanje udahnutog zraka. Sluznica nazalnog respiratornog područja sastoji se od epitela, bazalne membrane i subepitelnog rahlog vezivnog tkiva *(lamina propria*). Epitel je građen od pseudovišeslojnih, cilindričnih epitelnih cilijarnih stanica (17).

Epitelne stanice su čvrsto povezane međustaničnim vezama (*tight junctions*) i većina ih je prekrivena s oko 300 mikrovila, između kojih u lumen nosne šupljine strše trepetljike, cilije (16). Velikim brojem mikrovila povećava se površina epitelnih stanica, a i zadržava vlažnost površine neophodne za funkciju cilija. Funkcija cilija je transport sluzi prema nazofarinksu i gušće su na mjestima gdje je sporiji protok udahnutog zraka, te ih ima više na donjem dijelu nosne šupljine nego na gornjem.

U epitelu se nalaze i jednostanične mukozne žlijezde. To su vrčaste stanice s proširenim apikalnim dijelom u kojima su smještene granule s mucinom. Kad se membrane granula spoje s apikalnom staničnom membranom, sadržaj granula oslobađa se na površinu epitela (16, 18).

Bazalna membrana odvaja epitel od subepitelnog rahlog vezivnog tkiva bogatog pretežno mukoznim, ali i seroznim, alveotubularnim žlijezdama, živcima, elementima limfatičkog tkiva i krvnim žilama (16, 19). Prokrvljenost ovog područja je veoma velika, što omogućava i dobru permeabilnost.

Submukoza epitela nosa ima bogatu mrežu vrlo specijaliziranih krvnih žila sukladno zadaći grijanja i vlaženja udahnutog zraka.

Zbog tih elemenata, respiratorna regija nosne šupljine je najbolje mjesto apsorpcije nazalno primijenjenog lijeka s ciljem postizanja sistemskog učinka.

Motorička kontrola krvnih žila nosa potječe iz parasimpatičkog i simpatičkog živčanog sustava.

Senzorne živčane niti stižu u nos preko prve i druge grane trigeminusa. Nosna šupljina je opskrbljena krvlju preko ogranaka unutarnje (*arteria ophtalmica*) i vanjske (*arteria maxillaris* i *arteria facialis*) karotidne arterije.

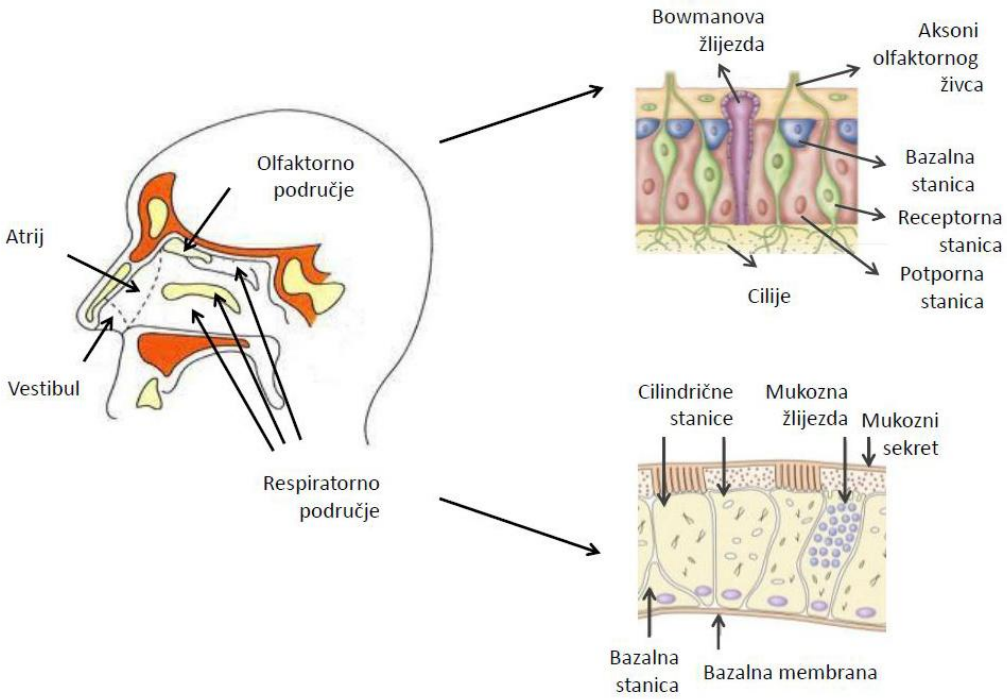
Arterijska krv dopire do guste mreže krvnih žila i kapilara smještenih na području nosnih školjki respiratorne regije.

Vensku krv iz nosne šupljine skupljaju facijalna, oftalmična i fenopalatinska vena, potom unutarnja jugularna vena, koja se preko vene cavae superior i vene subclavie ulijeva u desnu stranu srca. Taj mehanizam objašnjava zaobilaženje prvog prolaska kroz jetru nakon nazalne primjene lijekova. Nazalni protok krvi djelomično je kontroliran autonomnim živčanim sustavom. Stimulacija vaskularnih α-adrenergičkih receptora noradrenalinom oslobođenim iz simpatičkih živčanih završetaka uzrokuje značajnu vazokonstrikciju i smanjenje protoka krvi. Stimulacija muskarinskih receptora, uzrokuje vazodilataciju.

Promjene u lokalnoj vaskularnoj homeostazi mogu imati značajan utjecaj na apsorpciju nazalno primijenjenih lijekova (1).

Olfaktorna regija je područje smješteno na vrhu nosne šupljine i kratko se proteže prema nosnoj pregradi i lateralnom zidu nosne šupljine. Zauzima malu površinu od 15 cm^2, ali je prokrvljenost tog područja velika i predstavlja direktan pristup središnjem živčanom sustavu. Neuroepitel olfaktornog područja je jedini dio središnjeg živčanog sustava izravno izložen

vanjskoj okolini (15, 20). Građen je od pseudovišeslojnog, cilindričnog epitela, ali sadrži i olfaktorne receptorske stanice s cilijama važne za osjet mirisa. Olfaktorni epitel sadrži i potporne stanice, bazalne stanice i male serozne žlijezde (Bowmanove žlijezde) koje stvaraju sekrete koji služe kao otapalo za mirisne tvari (16, 21) (Slika 3.).



Slika 3. Anatomija i histologija nosa (22)

3.2. Pregled fizioloških karakteristika nosne šupljine

Glavne funkcije nosa i nosne šupljine su disanje i osjet mirisa (olfakcija). Uz njih, nos ima zaštitnu i fonacijsku (rezonantnu) ulogu.

Zaštitna funkcija nosne šupljine uključuje sprječavanje ulaska štetnih tvari (bakterija, virusa, alergena, 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. Temelj nazalnog čišćenja je tzv. mukocilijarni aparat. Pri udisanju se čestice zaustavljaju u nosu zbog prianjanja ili otapanja u sloju sluzi i prenose do nazofarinksa, odakle se uklanjaju putem probavnog trakta (15).

Mukocilijarni aparat čine sloj sluzi i cilije respiratornog epitela. U fiziološkim uvjetima nazalni epitel je prekriven tankim slojem sluzi, kojeg stvaraju submukozne žlijezde, koje se sastoje od mukoznih i seroznih vrsta stanica. Sluz na površini epitela stvara dvostruki sloj: unutrašnji, sastavljen od sol-faze niske viskoznosti i vanjski, sastavljen od gel-faze, koji se preko vrhova cilija stalno pomiče prema nazofarinksu. Sluz se sastoji uglavnom od vode (95%), glikoproteina (2%), drugih proteina uključujući albumin, imunoglobulina, lizozima, laktoferina (1%), anorganskih soli (1%) i lipida (<1%). Mukozne stanice proizvode mukozni gel, a serozne vodenastu tekućinu. Sluz se oslobađa i iz vrčastih stanica u obliku mucinskih granula, koje nakon bubrenja u nosnoj tekućini prelaze u gel.

Frekvencija treperenja cilija je 1000 puta u minuti u smjeru nazofarinksa. Brzina pomicanja sloja sluzi prema stražnjem dijelu nosne šupljine je oko 5 mm/min i vrijeme potrebno za prolazak kroz nosnu šupljinu traje oko 15 – 20 min (1).

Zaštitna funkcija nosa uključuje i termoregulaciju udahnutog zraka. Zdrav nos može hladni zrak zagrijati na oko 36, 5 ˚C, a topli rashladiti. Hladan zrak potiče vazodilataciju u tzv. nosnim radijatorima. Oni su izgrađeni od kavernoznog, vaskularnog tkiva smještenog u području gornjih dijelova septalne sluznice i u medijalnim površinama donjih nosnih školjki. Kavernozne šupljine ispunjene toplom krvi brzo i učinkovito zagrijavaju udahnuti zrak.

Kod udisanja pretoplog zraka, dolazi do vazokonstrikcije u području kavernoznih tkiva, ali i općenito u nosnim šupljinama, što ih čini širima nego u normalnome stanju. Širina nosnih šupljina omogućava kovitlanje zračne struje i njezino dulje zadržavanje u nosu. Tim se mehanizmom odvija jednostavno termodinamičko predavanje topline s toplijeg na hladnije tijelo (23).

Sluznica nosa predstavlja prvu crtu obrane gornjih dišnih putova, djelovanjem nespecifičnih (lizozimi, interferon, komplemet) i specifičnih (IgA, IgM, IgG) zaštitnih čimbenika te elemenata stanične imunosti (16).

Sluznica nosa i paranazalnih sinusa, pri prvom dodiru sa stranim antigenom aktivira lokalni imunološki odgovor protutijelima. Ta su protutijela mobilizirana iz epitelnoga pokrova i submukoznog sloja sluznice, a luče ih plazma stanice na poticaj T-pomoćničkih limfocita iz limfnog tkiva dišnog sustava.

Plazma stanice, T- i B- limfociti te makrofagi čine poseban sustav limfatičkog tkiva i odgovorni su za zaštitu cjelokupne sluznice gornjih dišnih putova utjecajem stanične i humoralne imunosti (23).

3.3. Utjecaj anatomskih i fizioloških karakteristika na nazalnu primjenu lijekova

Nazalna primjena lijekova smatra se logičnim izborom u liječenju bolesti sluznice nosa i paranazalnih sinusa, kao što su alergijski i nealergijski rinitis i sinusitis. Nos predstavlja i atraktivan put primjene cjepiva, kao i lijekova sa sistemskim učinkom. Zahvaljujući dobroj prokrvljenosti i velikoj površini, nosna sluznica predstavlja povoljno mjesto za apsorpciju lijekova, osiguravajući brži terapijski učinak u usporedbi s oralno primijenjenim lijekom (2).

Međutim, pri razmatranju nazalne primjene lijekova, treba uzeti u obzir da je bitna fiziološka zadaća dišnih putova zaštita pluća od utjecaja štetnih čimbenika. Uske nosne valvule i kompleksna nazalna geometrija s dinamičkim cikličkim fiziološkim izmjenama, osiguravaju učinkovitu filtraciju i kondicioniranje udahnutog zraka, poboljšavaju osjet, optimiraju izmjenu plinova i pridonose očuvanju protoka fluida za vrijeme izdisaja. Istodobno, faktori povezani s anatomijom, fiziologijom i aerodinamikom nosne šupljine mogu znatno umanjiti potencijal nazalne primjene lijekova i cjepiva.

3.3.1. Nosne valvule i aerodinamika

Nosne valvule su uski, trokutasti segmenti nazalne anatomije. S fiziološkog gledišta predstavljaju mjesto najvećeg otpora i ograničenja protoka zraka u nosu. Nalaze se 2-3 cm od otvora nosnica, a tvore ih lateralni nazalni zid, prednji dio septuma, gornji kraj donje nosne školjke i otvor osseous piriformi (24). Ovaj uski nosni segment utječe na količinu i smjer strujanja zraka pri disanju.

Anatomske studije opisuju statičke dimenzije valvula kao površinu od 0,3-0,4 cm^2 po svakoj strani nosa, dok slušne rinometrijske studije poprečnog presjeka površine okomite na slušni put pokazuju dimenzije veličine 0,5-0,6 cm^2 po svakoj strani nosa, u zdravih odraslih ljudi (25, 26, 27).

Protok zraka u nosu pri normalnom disanju doseže brzine od 18 m/s, a može se približiti i brzinama od 32 m/s pri jakom udisaju. Pri disanju u mirovanju, protok zraka u nosnim prolazima je uobičajeno laminaran i iznosi 15 l/min. Kada naraste na 25 l/min, pojavljuje se vrtloženje iza nosnih valvula (28, 29).

Tijekom udisaja, povećanjem protoka zraka Bernoulijeve sile sužavaju valvule i u pojedinaca mogu čak izazvati potpuni kolaps pri snažnom udisaju (2, 30). Tijekom izdisaja, valvula se ponaša kao „kočnica“ koja zadržava pozitivni izdisajni tlak. Pomaže održati faringealne i donje dišne putove otvorenima i povećati trajanje izdisajne faze. Valvule omogućuju dulju izmjenu plinova u alveolama i zadržavanje vlage i topline iz zagrijanog izdahnutog zraka (31, 32, 33).

Male dimenzije i trokutast oblik nosnih valvula, koji se dodatno sužavaju pri inhalaciji, predstavljaju značajne prepreke učinkovitoj nazalnoj primjeni lijekova.

3.3.2. Nosna sluznica – filtracija i klirens

Velika površina cilijarne respiratorne sluznice prekrivene zaštitnim slojem omogućuje učinkovito filtriranje (čestice veće od 10 μm se zaustavljaju u nosu zbog prianjanja ili otapanja u sloju sluzi) i kondicioniranje udahnutog zraka. Aktivnost cilija omogućuje pokretanje sloja sluzi u smjeru nazofarinksa. Istodobno, sluz kao dio mukocilijarnog mehanizma čišćenja utječe na apsorpciju nazalno primijenjenog lijeka 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. Na navedene parametre mogu utjecati određena patološka stanja te tako ubrzati ili usporiti mukocilijarno čišćenje. Neke pomoćne tvari u nazalnim pripravcima, poput konzervansa, mogu utjecati na funkciju cilija. Promjene brzine mukocilijarnog čišćenja za posljedicu imaju varijabilnu bioraspoloživost nazalno primijenjenih lijekova, jer se vrijeme raspoloživo za asporpciju mijenja (16).

Mikrobiološke čimbenike, koji se ne mogu mehanički ukloniti iz nosa, prepoznaje nazalni imunološki sustav, smješten u sluznici, sluznom omotaču i susjednim strukturama limfatičkog tkiva. Zajedno predstavljaju obrambene mehanizme sluznice, jer se nakon kontakta s predočenim antigenom aktiviraju stvaranjem elemenata stanične i humoralne imunosti. Te strukture potiču stvaranje imunološkog odgovora i čine nos atraktivnim mjestom za primjenu cjepiva s potencijalom postizanja dugogodišnjeg sistemskog i lokalnog imunosnog odgovora (2, 34).

3.3.3. Nosni ciklus

Nosni ciklus je varijabilnost otpora nosnog dišnog puta koja se odvija ciklički (cikličko povećanje i dekongestija tzv. kavernoznog tkiva nosa). Uočen je u 80 % zdravih ljudi (35). Trajanje jednog ciklusa je između 1-4 sata. Za to vrijeme sluznica jedne strana nosa je otečenija, dok to nije slučaj s drugom stranom. Ukupni nosni otpor ostaje konstantan, bez obzira na lokalizirane promjenjive otoke sluznice obje strane nosa. Zdravi pojedinci nesvjesni su spontanih fizioloških izmjena kongestije i dekongestije.

Cikličke promjene u zračnom otporu su ovisne o sadržaju krvi u submukoznim krvnim žilama, koje se nalaze u erektilnim tkivima, posebno u predjelu regije nosnih valvula. Erektilna tkiva smještena u predjelu septalnih i lateralnih zidova i nosnih školjki odgovaraju na podražaje, poput fizičkih i seksualnih podražaja te emocionalnih stanja, koja mogu promijeniti i nadići uobičajeni ciklički ritam (31). Nosno cirkuliranje je prisutno tijekom spavanja, ali ga se može nadvladati pritiskom na bočnu stranu tijela za vrijeme ležanja što uzrokuje dekongestiju gornjeg/suprotnog nosnog prolaza. Smatra se da ta činjenica uzrokuje okretanje u snu s jedne strane na drugu (36, 37).

Cikus je suprimiran kod intubiranih osoba, ali se ponovno javlja pri uspostavi normalnog disanja (38).

U začepljenim nosnim prolazima i pridruženim sinusima, nosni ciklus može dovesti do akumulacije dušičnog oksida (NO) što pridonosi zaštiti od mikroorganizama, pojačanom antimikrobnom aktivnošću i mukocilijarnim klirensom (39). Mjerenja su pokazala da je

koncentracija NO u udahnutom zraku relativno stalna, jer se povećanje koncentracije NO unutar začepljene nosnice uravnotežuje smanjenjem NO u nosnom protoku zraka (40).

U nekih bolesnika nosni ciklus može postati klinički evidentan i uzrokovati simptomatsku opstrukciju, a nastaje kao posljedica strukturne devijacije ili upalnog procesa nosne sluznice (18).

Zahvaljujući nosnom ciklusu, jedna od nosnica je uvijek blago začepljenija od druge, i većina zraka prolazi kroz jednu, dok druga ostaje dosta sužena, posebno na mjestu nosnih valvula (36).

Posljedično, nosni ciklus značajno pridonosi dinamici i otporu strujanja zraka u području nosnih valvula. To se mora uzeti u obzir kada se razmatra učinkovitost nazalne primjene lijekova.

3.3.4. Nazalna i sinusna vaskulatura i limfatički sustav

Općenito, protok krvi značajno utječe na brzinu i obim apsorpcije nazalno primijenjenih lijekova, jer održava koncentracijski gradijent neophodan za difuziju lijeka s mjesta apsorpcije u krvotok. Što je protok veći, veća je i difuzija lijeka, odnosno količina lijeka koja dolazi u sistemsku cirkulaciju. Vazodilatacija i vazokonstrikcija mogu utjecati na protok krvi, a posljedično i na udio i obujam apsorbiranog lijeka (14, 41, 42,). Uz to, mjesto depozicije nazalno primijenjenih djelatnih tvari znatno utječe na brzinu i obim apsorpcije.

Grane oftalmičke i maksilarne arterije opskrbljuju krvlju mukozne membrane sinusa, nosnih školjki, nosnih hodnika i septuma, dok gornja labijalna grana facijalne arterije opskrbljuje dio septuma u području vestibula. Nosne školjke u predjelu lateralnog nazalnog zida su dobro prokrvljene i djeluju kao grijači zraka. Sadrže erektilna tkiva i arteriovenske anastomoze, koji dozvoljavaju vazodilataciju i vazoknstrikciju povezanu s temperaturom i odgovorni su za nazalnu kongestiju i dekongestiju u zdravlju i bolesti (18, 43).

Ako se apsorpcija odvija u prednjim dijelovima nosne šupljine djelatna tvar dospijeva u jugularnu venu. Apsorpcijom u području iza nosnih valvula djelatna tvar dospijeva venama u sinus kavernozus, a tu venska krv dolazi u direktni kontakt sa zidom karotidne arterije. Tim putem djelatna tvar zaobilazi krvno-moždanu barijeru. Put je pogodan za male molekule, poput npr. midazolama.

Midazolam je sedativ velike bioraspoloživosti, koji relativno lako prolazi krvno-moždanu barijeru, ali put iz venske krvi može osigurati brži i direktan put prijenosa midazolama do mozga. Ispitivanja u miševa pokazala su da takav put prijenosa nakon nazalne primjene postoji samo za neke lijekove male molekulske mase. Autori sugeriraju da se transport događa u kompleksu sinus kavernozusa i karotidnih arterija, koji imaju sličnu strukturu u miševa i ljudi, ali značaj ovoga mehanizma u ljudi još uvijek nije pokazan (44, 45).

Limfatički put slijedi sličan uzorak, kao i venski slijev, gdje se limfatičke žile područja vestibula ulijevaju putem vanjskog nosa u submandibularne limfne čvorove, dok se krvne žile iz stražnjih dijelova nosa i paranazalnih sinusa slijevaju prema nazofarinksu i dubokim limfnim čvorovima (31).

U kontekstu nazalne dostave, prostori duž olfaktornog i trigeminalnog živca su uključeni u transport molekula iz nosne šupljine do središnjeg živčanog sustava (SŽS) (46).

3.3.5. Inervacija nosne sluznice

Njušna živčana vlakna ulaze u nos kroz kribroznu ploču i šire se naniže prema lateralnoj i medijalnoj strani nosne šupljine. Studije biopsije nosa u zdravih odraslih ljudi su pokazale da se olfaktorni živci spuštaju 2 – 3 cm prema nosnoj šupljini. Iako im se gustoća smanjuje, filamenti njušnih vlakana, zajedno s njušnim epitelom pronađeni su na prednjim i stražnjim dijelovima srednjih nosnih školjki. Osjetilna vlakna oftalmičke grane trigeminalnog živca opsrkbljuju osjetilnim živcima prednje dijelove nosa uključujući vestibul, dok maksilarna grana inervira stražnje dijelove i regiju s olfaktornim epitelom.

Olfaktorni i trigeminalni živci su na kompleksan način u međusobnoj interakciji. Trigeminalni sustav utječe na aktivnost olfaktornih receptora lokalnim oslobađanjem peptida ili refleksnim mehanizmom koji smanjuje utjecaj potencijalno štetnih tvari. To se događa promjenom u nosnoj prohodnosti i protoku zraka i kroz promjene u svojstvima sloja sluzi koji prekriva epitel. Trigeminalni živac može pojačati osjet mirisa kroz percepciju nosnog protoka zraka i na kemosenzornoj razini. Područje povećane trigeminalne kemosenzitivnosti je pronađeno u prednjem dijelu nosa, utječući na dodir, pritisak, temperaturu i bol (47).

Receptori za bol u nosu nisu prekriveni pločastim epitelom, što daje kemijskim podražajima direktan pristup slobodnim živčanim završecima. Gubitak trigeminalne osjetljivosti i funkcije može znatno umanjiti osjet mirisa (48).

3.3.6. Osjetljivost nosne sluznice kao ograničavajući faktor

Među čimbenicima koji mogu pridonijeti smanjenju učinkovitosti nazalne primjene lijekova svakako je i velika osjetljivost nosne sluznice. Izlaganje nosne sluznice različitim djelatnim i pomoćnim tvarima, promjenama temperature i tlaka, kao i direktnim dodirnim podražajima, može izazvati iritaciju, sekreciju, svrbež, kihanje, suzenje i jaku bol (47). Direktan kontakt sluznice s vrhom mlaznice raspršivača za vrijeme aktiviranja, u kombinaciji s depozicijom lijeka na prednjem dijelu septuma, može izazvati mehaničke iritacije i ozljede sluznice, rezultirajući krvarenjem iz nosa i ranicama te erozijom i perforacijom nosne sluznice (49). Velike brzine udara čestica na sluznicu i niske temperature pojedinih stlačenih raspršivača za nazalnu primjenu, mogu izazvati neugodan osjet i smanjiti suradljivost bolesnika. Senzorička, motorička i parasimpatička živčana vlakna uključena su u brojne nazalne reflekse važne za nazalnu primjenu lijekova (31). *In vivo* ispitivanja često se provode u anesteziranih ili sediranih laboratorijskih životinja čime se suprimiraju senzorni putovi i refleksi te ograničavaju kliničke prediktivne vrijednosti takvih ispitivanja. *In vitro* ispitivanja protoka zraka i obrazaca depozicije lijekova primjenom nazalnih modela ili kompjuterskih simulacija depozicije predstavljaju važan doprinos u razvoju i optimiranju ljekovitih pripravaka za nazalnu primjenu, no nedostaju povratne senzorske informacije neophodne za sveobuhvatnu procjenu medicinskog proizvoda (2).

3.4. Nazalna primjena lijekova

Korištenje nazalnih pripravaka za olakšavanje i liječenje lokalnih simptoma nazalne kongestije i alergijskog rinitisa smatra se logičnim izborom. Većina postojećih nazalnih pripravaka na tržištu je namijenjena liječenju lokalnih problema sluznice nosa.

No, nazalni put primjene koristi se i za postizanje sistemskog učinka. Nazalne formulacije sa sistemskim učinkom prvenstveno se razvijaju za lijekove koji se zbog nestabilnosti i razgradnje ne mogu unositi oralnim putem, a alternativni način primjene je parenteralna administracija (1). Neinvazivnost nazalne primjene pripravaka sa sistemskim djelovanjem nudi jednostavnost primjene, a time i bolju suradljivost pacijenata.

Nazalna cjepiva se također ispituju kao povoljna alternativa parenteralnoj primjeni, jer mogu potaknuti lokalni i sistemski imunološki modgovor.

Dostava lijekova iz nosne šupljine u SŽS pokazuje mogućnost direktnog transporta u mozak zaobilazeći krvno-moždanu barijeru i predmet je sve većeg broja ispitivanja, iako putovi i mehanizmi prijenosa nisu još potpuno razjašnjeni.

Posljednjih godina, razvojem novih kemijskih entiteta ili poboljšanjem terapeutskih profila već postojećih lijekova, intranazalni put primjene sve se više razmatra kao učinkovit način dostave lijekova.

3.4.1. Lijekovi s lokalnim učinkom

Nazalna primjena lijekova prirodan je izbor u liječenju i prevenciji bolesti sluznice nosa. Tipični primjeri su liječenje alergijskog ili infektivnog rinosinusitisa antihistaminicima i kortikosteroidima te simptoma prehlade dekongestivima (Tablica 1). Nazalni put primjene lijekova je prvi izbor u takvim slučajevima, jer osigurava brzo otklanjanje simptoma uz primjenu manjih doza te uz manju mogućnost razvoja nuspojava u odnosu na oralnu ili parenteralnu primjenu lijekova (50). Tako se, primjerice, nazalnom primjenom antibiotika, bez razvijanja sistemske toksičnosti, uspješno liječi kronični rinosinusitis i odstranjuje bakterijski biofilm, koji je često rezistentan na sistemsko liječenje (51, 52, 53).

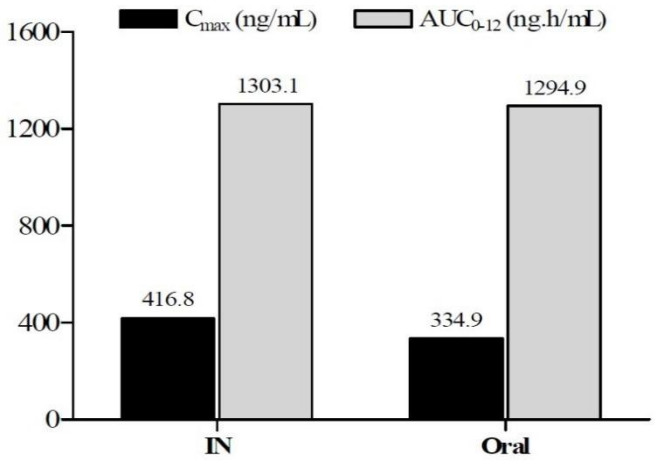
Djelatna tvar	Zaštićeno ime	Terapijska skupina	Indikacija	Farmaceutski oblik
Ksilometazolin	Olynth®, Nasic®	Simpatomimetici	Dekongestija nosne sluznice tijekom prehlade, vazomotornog i alergijskog rinitisa. Kataralna upala srednjeg uha	Kapi za nos, otopina Sprej za nos otopina
Nafazolin	Benil®, Nazol®			
Oksimetazolin	Nasivin® Operil®			
Natrijev kromoglikat	Kromoglicin STADA®	Antialergik	Sezonski i cjelogodišnji alergijski rinitis	Sprej za nos, otopina
Budezonid	Rhinocort Aqua®, Tafen nasal®	Kortikosteroidi	Sezonski i cjelogodišnji alergijski rinitis. Liječenje nosnih polipa, vazomotornog rinitisa	Kapi za nos, suspenzija Sprej za nos, suspenzija
Flutikazon	Avamys®, Flixonase®		Liječenje i profilaksa akutnog i kroničnog alergijskog rinitisa, uključujući peludnu hunjavicu	
Mometazon	Nasonex®		Sezonski i cjelogodišnji alergijski rinitis. Liječenje nosnih polipa	

Tablica 1. Primjeri djelatnih tvari s lokalnim učinkom u pripravcima za nazalnu primjenu registriranih u Republici Hrvatskoj

3.4.2. Lijekovi sa sistemskim učinkom

Nazalna primjena lijekova sa sistemskim učinkom može bit alternativa parenteralnoj i/ili oralnoj primjeni lijekova koji se značajno razgrađuju u probavnom sustavu ili prvim prolaskom kroz jetru, te lijekova za koje je važno brzo postizanje terapijskog učinka. Interes za nazalnom primjenom bioloških lijekova kao što su peptidni i proteinski lijekovi te cjepiva, danas je sve veći, iako nazalna apsorpcija ovih tvari opada s porastom njihove molekulske mase. Nazalni put primjene lijekova manje je pogodan pri liječenju kroničnih oboljenja za koje je potrebno višekratno doziranje, kao i za farmaceutske oblike koji osiguravaju kontrolirano oslobađanje lijeka kroz dulji period (54).

Neki se lijekovi brzo i opsežno apsorbiraju nakon nazalne primjene (55), što je i razvidno iz usporedbe farmakokinetičkih parametara dobivenih nakon nazalne, oralne ili parenteralne primjene istog lijeka (56, 57, 58) (Slika 4). Druge prednosti su smanjenje primijenjene doze, brže postizanje učinkovitih koncentracija lijeka u krvi (brz nastup farmakološkog djelovanja) i manja učestalost nuspojava u odnosu na druge putove primjene.



Slika 4. Farmakokinetički parametri dobiveni nakon nazalne i oralne primjene levonorgestrela (500μg) (59)

Međutim, na bioraspoloživost nazalno primijenjenih lijekova utječu fiziologija nosne sluznice (protok krvi, mukocilijarno čišćenje, aktivnost enzima i transportnih sustava) i fizičko-kemijska svojstva lijeka i ljekovitog pripravka (1, 15, 16).

Protok krvi značajno utječe na nazalnu apsorpciju lijekova zbog održavanja gradijenta koncentracije s mjesta apsorpcije u krv, budući da se većina lijekova apsorbira difuzijom. Posljedično, vazokonstrikcija i vazodilatacija, odnosno nazalna primjena vazodilatatora i vazokonstriktora može utjecati na brzinu i obim djelatne tvari namijenjene apsorpciji.

U nosnoj šupljini se nalaze enzimi koji potiču razgradnju nazalno primijenjenih lijekova. Uz njih, postoje citokrom P450 izoenzimi i proteolitički enzimi koji se smatraju glavnim preprekama pri apsorpciji peptidnih lijekova.

Nosna respiratorna sluznica sadrži membranske proteinske transportne sustave, poput P-glikoproteina, koji sprječavaju influks lijekova u krvotok i SŽS.

Danas se razvijaju brojne strategije s ciljem povećanja bioraspoloživosti lijeka nakon nazalne primjene (60). Najčešći pripravci za nazalnu primjenu su otopine u čijoj se pripravi koriste mukoadhezivni polimeri, a mogu sadržavati i inhibitore enzima i pospješivače nazalne apsorpcije. Mukoadhezivni polimeri produljuju vrijeme zadržavanja lijeka na nosnoj sluznici i time poboljšavaju terapijski učinak lijeka. Inhibitori enzima umanjuju enzimsku aktivnost sluznice, a pospješivači nazalne apsorpcije pospješuju permeabilnost lijeka (1, 15, 61, 62, 63, 64). Intenzivno se razvijaju i različiti mikro i nanosustavi koji mogu objediniti više strategija poboljšanja bioraspoloživosti lijeka (16).

Već je značajan broj djelatnih tvari sa sistemskim učinkom formuliran u gotove lijekove (otopine) za nazalnu primjenu (Tablica 2). U zadnjih nekoliko godina intenzivno se razvijaju terapijski sustavi za nazalnu primjenu djelatnih tvari različitih indikacija. Neki od primjera su: inzulin, hormonska nadomjesna terapija (levonorgestrel, progesteron), kardiovaskularni lijekovi (propranolol, karvedilol), analgetici (morfin), protuupalni lijekovi (indometacin, ketorolak), lijekovi za osteoporozu, migrenu (zolmitriptan, sumatriptan), rak prostate (15, 65).

Djelatna tvar	Zaštićeno ime	Terapijska skupina	Indikacija
Nikotin	Nicotrol NS®	Lijek koji pomaže odvikavanju od pušenja	Odvikavanje od pušenja
Cijanokobalamin	Nascobal®	Vitamin	Nedostatak vitamina B12
Desmopresin*	Minirin®	Analog antidiuretskog hormona vazopresina	Kontrola dehidracije kod dijabetes insipidusa
Oksitocin*	Syntocinon®	Utertonik, uterostiptik, galaktokinetik	Stimulacija poroda i laktacije
Buserelin	Suprefact®	Antitumorski lijek, agonist gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH)	Liječenje raka prostate
Nafarelin	Synarel®	Agonist GnRH	Liječenje endometrioze
Zolmitriptan	Zomig Nasal®	Antimigrenik	Liječenje migrene i klasternih glavobolja
Sumatriptan*	Imigran®	Antimigrenik	Liječenje migrene i klasternih glavobolja
Fentanil*	Instanyl®	Opioidni analgetik	Smanjenje boli
Butorfanol	Stadol NS®	Opioidni analgetik	Smanjenje boli
Cjepivo protiv gripe	FluMist®	Četverovalentno inaktivirano cjepivo protiv gripe	Prevencija gripe
* Pripravci registrirani u Republici Hrvatskoj.			

Tablica 2. Djelatne tvari sa sistemskim učinkom u gotovim lijekovima za nazalnu primjenu (12, 65, 66)

3.4.3. Primjena nazalnih cjepiva

Nosna sluznica je mjesto prvog kontakta s udahnutim antigenima (12, 65), stoga je nazalna primjena cjepiva opsežno razmatrana, pogotovo kod respiratornih infekcija. Nakon primjene nazalnih cjepiva dolazi do pojačanog imunosnog odgovora i povećanja razine specifičnog imunoglobulina G i nazalnog sekrecijskog imunoglobulina A (67, 68, 69, 70). U gornjim dišnim putovima, lokalni i sistemski imunološki odgovori posredovani su limfoidnim tkivom smještenim ispod nazalnog epitela. Limfoidno nazalno tkivo građeno je od aglomerata dendritičnih stanica, T-stanica i B-stanica uključenih u inicijaciju i izvršenje imunosnog odgovora. Primjeri nazalnih cjepiva uključuju cjepiva protiv virusa gripe A i B, proteosoma virusa gripe (71), adenovirusa gripe (72), virusa meningokoka tipa B (73), respiratornog sincicijskog virusa (RSV) (74), virusa parainfluence 3 (74, 75). Nazalna vakcinacija nije ograničena samo na gornje dišne putove. Nakon nazalne imunizacije sekrecijski imunoglobulin A je uočen i u drugim mukoznim sekretima, što može biti važno kod virusa koji se prenose kroz druga mukozna mjesta, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV) (76) i hepatitis B virus (77).

3.4.4. Dostava lijekova iz nosne šupljine u središnji živčani sustav (SŽS)

Mozak je kompleksni organ s brojnim vitalnim funkcijama te je raznim mehanizmima izoliran i zaštićen od vanjskih utjecaja. Mehanizmi koji štite mozak od potencijalno neurotoksičnih tvari ujedno i onemogućavaju dostavu lijekova u SŽS. Čvrste međustanične veze krvno-moždane barijere osiguravaju homeostazu mozga (78). U mozgu je transendotelni električni otpor značajno veći (1500-2000 Ώ/cm^2) nego u drugim tkivima npr. koži, mjehuru, kolonu, plućima (3-33 Ώ/cm^2) (79). Takva histološka organizacija otežava dostavu lijekova u SŽS. Ako lijekovi i uspiju prijeći krvno-moždanu barijeru, postoji i druga linija obrane, a to su proteinski transporteri. Utvrđeno je da je gotovo polovina lijekova kandidata za primjenu u SŽS, supstrat za P-glikoproteinsku pumpu, što im smanjuje mogućnost dostave do SŽS-a (80, 81). Nazalna primjena lijekova s ciljem postizanja učinka na SŽS predmet je sve većeg broja istraživanja. Direktna dostava lijeka iz nosne šupljine u mozak odvija se preko olfaktornog neuroepitela i uključuje paracelularni, transcelularni i/ili neuralni transport (12, 76, 82). Iako olfaktorni put predstavlja potencijal za zaobilaženje krvno-moždane barijere, potvrđeno je da su P-glikoproteini prisutni i u olfaktornom epitelu i endotelnim stanicama koje okružuju olfaktorno područje (83).

Dostava nazalno primijenjenih lijekova u SŽS ispitivana je primjenom humanih i životinjskih modela Alzheimerove bolesti, moždanih tumora, epilepsije, boli i poremećaja spavanja (84).

3.5. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu lijekova

Optimiranje učinka nazalno primijenjenog lijeka zahtjeva razmatranje utjecaja i interakcija više čimbenika. To su značajke ljekovitog pripravka, značajke medicinskog proizvoda za primjenu lijeka, način primjene i suradljivost bolesnika.

U okviru optimiranja učinkovitosti i sigurnosti nazalne primjene lijekova, veliki je značaj dizajna/razvoja medicinskog proizvoda za nazalnu primjenu temeljenog na značajkama ljekovitog pripravka, a uzimajući u obzir depoziciju, mukocilijarni klirens i apsorpciju djelatne tvari.

Mjesto depozicije nazalno primijenjenog ljekovitog pripravka važno je za učinkovitost lijeka, jer se različita područja nosne šupljine razlikuju prema anatomskim, histološkim i fiziološkim značajkama koje utječu na vrijeme zadržavanja pripravka u nosnoj šupljini te brzinu i obim apsorpcije djelatne tvari.

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. Farmaceutski oblici u kojima dolaze pripravci 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 (85).

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. 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. Razvijaju se i prašci za nazalnu primjenu s ciljem osiguranja duljeg i boljeg kontakta pripravka s nosnom sluznicom i opsežnije nazalne apsorpcije lijekova (16). Sukladno tome, medicinski proizvodi za nazalnu primjenu dijele se u dvije grupe: medicinske proizvode za nazalnu primjenu tekućih ljekovitih pripravaka i medicinske proizvode za nazalnu primjenu praškastih ljekovitih pripravaka.

3.5.1. Tekući pripravci za nazalnu primjenu

Tekući pripravci su najzastupljeniji farmaceutski oblici za nazalnu primjenu (2). Najčešće su vodene otopine, ali zastupljene su i suspenzije i emulzije. Tekući pripravci djeluju povoljno osiguravajući vlaženje sluznice pri liječenju alergijskih i kroničnih bolesti sluznice nosa povezanih sa sušenjem sluznice.

Nedostatak tekućih pripravaka je njihova mikrobiološka nestabilnost, koja zahtijeva primjenu konzervansa, od kojih neki pri dugotrajnoj primjeni mogu narušiti funkciju mukocilijarnog čišćenja (34, 86). Uz mikrobiološku nestabilnost, smanjena kemijska stabilnost i kratko vrijeme kontakta s nosnom sluznicom, također su nedostaci tekućih pripravaka za nazalnu primjenu.

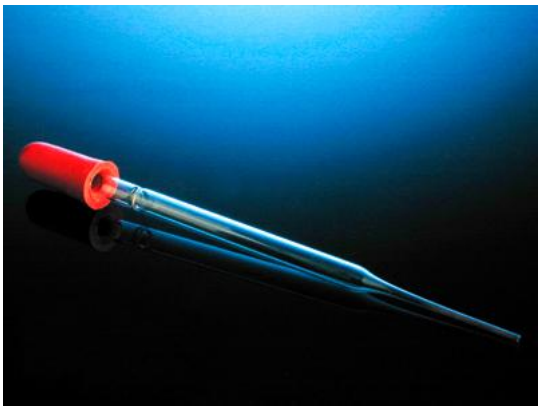
3.5.1.1. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu tekućih pripravaka

Tekući pripravci mogu se primjenjivati u nosnu šupljinu jednim od sljedećih pomagala:

- **Višedoznim kapaljkama za primjenu kapi za nos**
- **Jednodoznim spremnicima za primjenu kapi za nos**
- **Kateterima za primjenu kapi za nos**
- **Mehaničkim pumpicama raspršivača za nos**
- **Raspršivačima s potisnim plinom *(pressurized metered-dose inhalers, pMDIs)***
- **Atomizatorima**

VIŠEDOZNE KAPALJKE ZA PRIMJENU KAPI ZA NOS

Ukapavanje kapi za nos i inhaliranje para najstariji su oblici nazalne primjene djelatnih tvari. Tako se je u prošlosti majčino mlijeko ukapavalo u nos pri kongestiji nosa novorođenčadi, a inhaliranjem para mentola poticano je razbuđivanje onesviještenih ljudi (2).



Slika 5. Višedozna kapaljka za nazalnu primjenu tekućih pripravaka (87)

Nekadašnja primjena kapi uključivala je usisavanje tekućine u staklenu kapaljku, umetanje kapaljke u jednu nosnicu i stiskanje gumenog vrha staklene kapaljke, uz lagano zabacivanje glave unazad.

S anatomskog gledišta kapi za nos predstavljaju najprikladniji oblik doziranja za djecu, budući da je nosna šupljina u djece mala i jedna ili dvije kapi mogu prekriti cijelu sluznicu. S farmakološkog gledišta primjena kapi u djece je sporna zbog nedovoljne preciznosti doziranja (88). U odraslih, kapi se brže uklanjaju iz nosne šupljine utjecajem mukocilijarnog mehanizma čišćenja. Primjena relativno velikih volumena često rezultira brzim uklanjanjem lijeka prema laringofarinksu i smanjenjem učinkovitosti.

JEDNODOZNI SPREMNICI ZA PRIMJENU KAPI ZA NOS

Kapi za nos danas su u velikoj mjeri zamijenjene sprejevima za nos, ali postoje i jednodozni spremnici malih volumena s vrhom koji omogućuje iskapavanje tekućine. Jednodozni spremnici za nazalnu primjenu proizvedeni su aseptičkom tehnologijom oblikovanja, punjenja i zatvaranja plastičnih spremnika kontinuiranim procesom, bez utjecaja operatera (*blow-fill-seal* tehnologija). Zbog svojih prednosti koriste se za primjenu bezreceptnih lijekova, poput dekongestiva i fiziološke otopine.



Slika 6. Jednodozni spremnici za nazalnu primjenu tekućih ljekovitih oblika (89)

Prednost ovakvog pakiranja je mogućnost izbjegavanja konzervansa. Dozirni volumen je određen volumenom punjenja jednodoznog spremnika, a točnost doziranja je uvjetovana točnošću punjenja od strane samog proizvođača. Točnost doziranja veća je nego pri primjeni višedoznih kapi za nos, ali je još uvijek manja od točnosti doziranja koja se postiže primjenom višedoznih pumpica raspršivača za nos s odmjernom dozom (3).

U novije vrijeme, jednodozni spremnici za primjenu kapi za nos koriste se za primjenu suspenzije flutikazona u liječenju nazalnih polipa, budući da se primjena suspenzije flutikazona pumpicama raspršivača pokazala neučinkovitom za tu indikaciju. Primjenom jednodoznih spremnika za primjenu kapi za nos poboljšana je depozicija lijeka u srednjim nosnim hodnicima, gdje se polipi i nalaze (90, 91). Treba naglasiti da kapi za nos nisu najbolje prihvaćene od strane bolesnika, najčešće zbog neugodnih položaja spuštene glave i izvijenog vrata, kojima se želi postići depozicija kapi ovisna o gravitaciji (92, 93). Suradljivost bolesnika često je loša, budući da bolesnici s rinosinusitisom često imaju i jake glavobolje, a osjećaj neudobnosti se pojačava položajem glave koji se zahtijeva pri primjene kapi za nos.

KATETERI ZA PRIMJENU KAPI ZA NOS

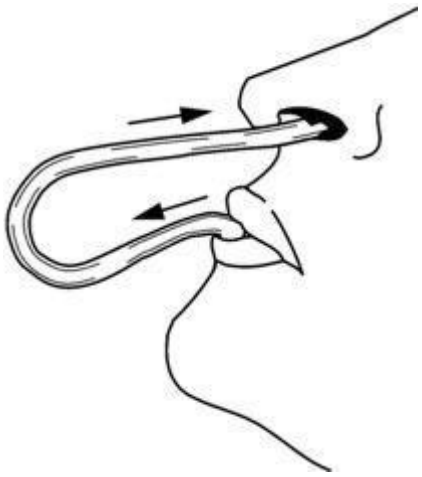
Kapi za nos mogu se dostaviti na ciljano mjesto u nosnoj regiji primjenom katetera za primjenu kapi za nos. Jedan kraj katetera umetne se u nosnicu, odnosno, željeno mjesto u nosu pod vizualnom kontrolom. Tekući pripravak dostavi se u nos u obliku kapi ili jačeg mlaza, upuhivanjem zraka (ustima) kroz drugi kraj katetera. Metoda nije pogodna za samostalnu primjenu i obično se koristi u eksperimentalne svrhe u ispitivanjima na životinjama koje su

obično anestezirane, a provodi ih liječnik ili obučeno osoblje. Može se koristiti u ljudi i bez anestetika, ali uz poseban oprez kako bi se smanjila mogućnost dodira s osjetljivom sluznicom (94).

Dostava tekućeg desmopresina u volumenu od 0,2 ml kateterom za primjenu kapi za nos pokazala je varijabilnost dostavljene doze lijeka. Pratila se dostava lijeka u nos u obliku kapi ili jačeg mlaza upuhivanog kroz drugi kraj katetera. Uočena je varijabilnost dostavljene doze lijeka u jednom i drugom slučaju (95).

Doziranje lijeka kateterima za primjenu kapi za nos je određeno punjenjem katetera prije same primjene lijeka, a ovisi i o vještini čovjeka koji njime rukuje (3). Studija koju su proveli Harris i suradnici je pokazala promjenjivost dostavljenog volumena desmopresina kateterom za primjenu kapi za nos (95). Nazalna depozicija i distribucija tekućine uvelike je ovisna o načinima administracije (3).

Unatoč nespretnom načinu doziranja sa znatnim rizikom od primjene neujednačene doze, na tržištu se, uz nazalni sprej i tablete, nalazi pripravak desmopresina koji se primjenjuje kateterom za primjenu kapi za nos u liječenju primarne noćne poliurije, Von Willebrandove bolesti i dijabetes insipidusa (2).



Slika 7. Kateter za nazalnu primjenu tekućih pripravaka (96)

MEHANIČKE PUMPICE RASPRŠIVAČA ZA NOS

a) ELASTIČNE BOČICE ZA ISKAPAVANJE

b) VIŠEDOZNE PUMPICE RASPRŠIVAČA ZA NOS S ODMJERNOM DOZOM

c) PUMPICE S MEHANIZMOM KOJI SPRJEČAVA ULAZ ZRAKA I NE ZAHTJEVA PRIMJENU KONZERVANSA

d) JEDNODOZNE I DVODOZNE PUMPICE RASPRŠIVAČA

a) ELASTIČNE BOČICE ZA ISKAPAVANJE

Ovaj tip medicinskih proizvoda uglavnom se koristi za nazalnu primjenu bezreceptnih lijekova, kao što su topički dekongestivi. Tekući ljekoviti pripravak nalazi se u plastičnoj bočici s jednostavnim istisnim otvorom. Stiskanjem bočice, zrak unutar spremnika prolazi kroz malen otvor na vrhu i posljedično „raspršuje" određeni volumen tekućeg pripravka. Raspršeni tekući pripravak dolazi u kontakt s većom površinom nosne sluznice nego što je to slučaj pri primjeni kapi za nos (88). Nedostatak opisane primjene lijeka je varijabilnost volumena istisnute tekućine, a time i doze, kao i mjesta depozicije ljekovitog pripravka. Naime, snaga stiskanja bočice utječe na volumen istisnute tekućine kao i na veličinu raspršenih kapljica (97). Tijekom uporabe, količina pripravka u spremniku se smanjuje te se mijenja omjer tekućine i zraka. To dodatno otežava kontrolu doze isporučene stiskanjem bočice (88). Zbog navedenih nedostataka potreban je poseban oprez pri takvoj primjeni ljekovitih pripravaka u djece (3).



Slika 8. Elastične bočice za iskapavanje (98)

Elastične bočice za iskapavanje koje se doziraju stiskanjem smatraju se „otvorenim" sustavom, budući da nemaju ventil ili slični mehanizam koji bi prihvatljivo brtvio i sprječavao kontaminaciju sadržaja. Vrh bočice koji je u kontaktu s nosom za vrijeme primjene lako se kontaminira. Nakon primjene tekućeg pripravka u nos i prestanka stiskanja bočice, zrak se ponovno uvlači natrag u spremnik, što može dovesti do usisavanja nazalnih sekreta u spremnik i do kontaminacije pripravka mikroorganizmima.

b) VIŠEDOZNE PUMPICE RASPRŠIVAČA ZA NOS S ODMJERNOM DOZOM

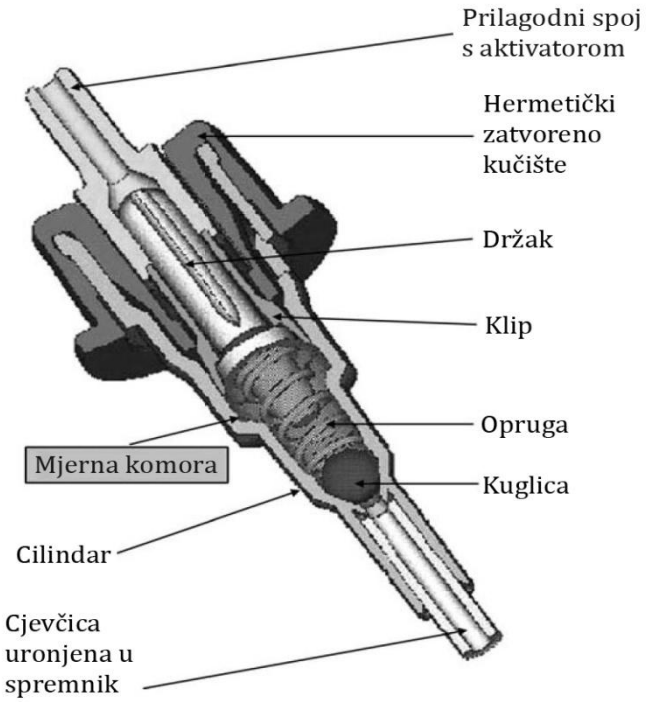
Od kada su se pojavile na tržištu, prije četiri desetljeća, višedozne pumpice raspršivača s odmjernom dozom dominiraju tržištem pripravaka za nazalnu primjenu. Većina tekućih pripravaka (otopina, emulzija i suspenzija) primjenjuje se u nosnu šupljinu ovim tipom raspršivača (88). U usporedbi s elastičnim bočicama za iskapavanje koje se doziraju stiskanjem, omogućuju primjenu točno definirane doze, raspršivanjem pripravka u oblak definiranih svojstava.

Pumpice raspršivača za nos s odmjernom dozom sastoje se od spremnika, pumpice s ventilom i aktivatora. Pokretačku jezgru mehaničkog sustava čini pumpica, na čijem dnu se nalazi cjevčica uronjena u tekući pripravak, a na vrhu pumpice smješten je aktivator.

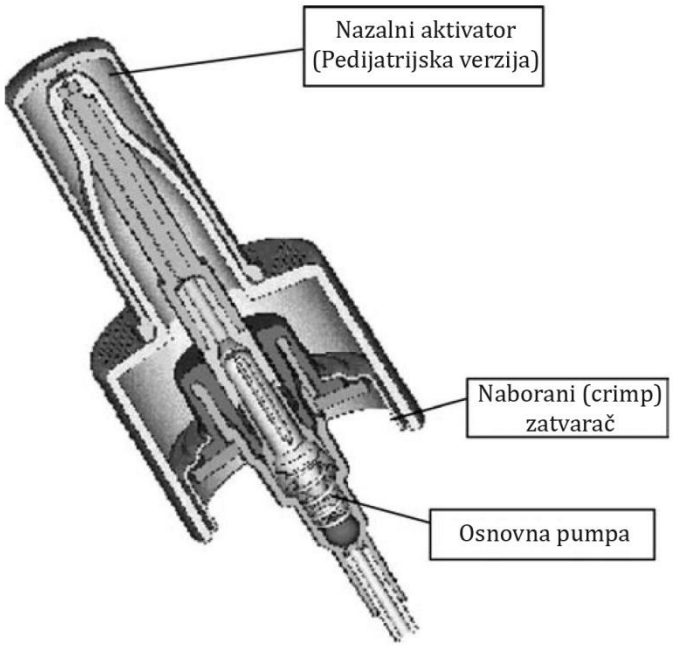
Prije početka korištenja sustava, potrebno je s nekoliko potisaka aktivatora *(priming),* istisnuti zrak iz sustava te omogućiti punjenje komorice potrebnim volumenom tekućeg pripravka. Pritisak aktivatora tijekom primjene uzrokuje komprimiranje opruge te pomicanje kuglice u kuglični ležaj. Povećani pritisak na tekućinu unutar komorice uzrokuje otvaranje ventila i oslobađanje određene količine ljekovitog pripravka kroz otvor, pri čemu se u mjernoj komorici stvara vakuum. Vakuum podiže kuglicu iz kugličnog ležaja i dozvoljava pumpici ponovno punjenje komorice.

Na tržištu postoje različite vrste mehanizama pumpi, ali sve rade na istom principu. Prvi korak je *priming* i punjenje mjerne komorice usisavanjem. Drugi korak je aktiviranje, a treći korak je nadoknada određenog volumena u mjernoj komorici pod utjecajem vakuma nastalog nakon prvotnog raspršivanja (Slika 9).

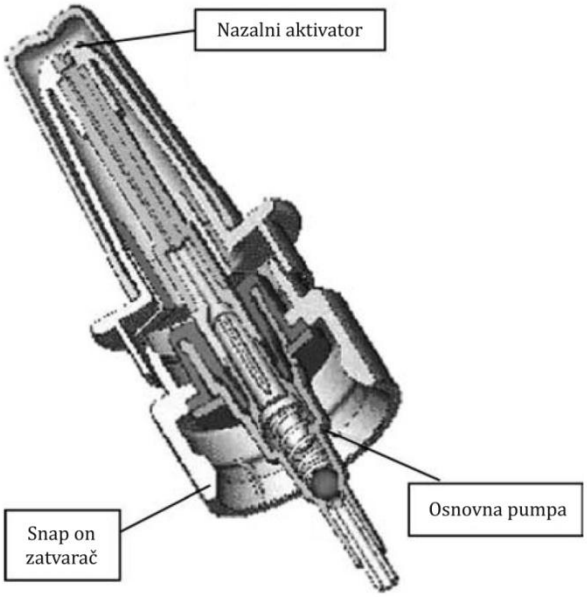
Oblik aktivatora se može prilagoditi anatomiji nosne šupljine i željenoj upotrebi. Postoje aktivatori prilagođeni za upotrebu u djece, dizajnirani za primjenu manjih volumena (doza) ljekovitog pripravka (Slika 10). Duljina aktivatora ima utjecaj na depoziciju primijenjenog pripravka. U aktivator je stavljen umetak koji sprječava istjecanje tekućeg pripravka bez aktivacije te smanjuje njegovo zadržavanje u aktivatoru i posljedičnu kontaminaciju. Ovisno o zahtjevima bolesnika, raspršivač može biti fiksiran na spremnik različitim tipovima zatvarača kao što su navojni zatvarač *(screw closure*), naborani zatvarač *(crimp closure)* i pritisni zatvarač *(snap on)* (Slika 11).



Slika 9. Osnovna mehanička pumpa (88)



Slika 10. Osnovna mehanička pumpa prilagođena za primjenu u djece s naboranim zatvaračem (*crimp closure*) (88)



Slika 11. Osnovna mehanička pumpa sa pritisnim *(snap on)* zatvaračem (88)

Pumpicama raspršivača se u nosnu šupljinu može primijeniti između 25 i 200 µl (obično 100 µl) tekućeg pripravka po jednoj aktivaciji uz osiguranu veliku reproducibilnost primijenjene doze i geometrije raspršenog oblaka (2).

Najvažnije izvedbene značajke sustava za raspršivanje su:

- dozirni volumen i masa raspršene doze
- geometrija i uzorak raspršenog oblaka

- raspodjela veličine čestica
- kut primjene spreja
- snaga aktivacijske sile.

Dimenzije i volumen mjerne komorice određuju volumen raspršene doze. Kada se radi o vodenim ili fiziološkim otopinama uz prikladne aktivacijske parametre (sile i udarne brzine) sustav funkcionira, no u slučaju ne-vodenih pripravaka u mjernoj komorici može zaostati uhvaćeni zrak ovisno o površinskoj napetosti i viskoznosti pripravaka, što utječe na prvotno istiskivanje zraka (*priming*), a time i na točnost doziranja (99).

Geometrija i uzorak raspršenog oblaka parametri su koji utječu na depoziciju pripravka u nosnoj šupljini, no istodobno služe i za vrednovanje učinkovitosti pumpica. Ti parametri ovise o brojnim čimbenicima poput oblika vrha otvora, dizajna pumpe, veličine mjerne komorice, a vrlo su osjetljivi na promjene dimenzija unutar pumpe te promjene u samom pripravku (99).

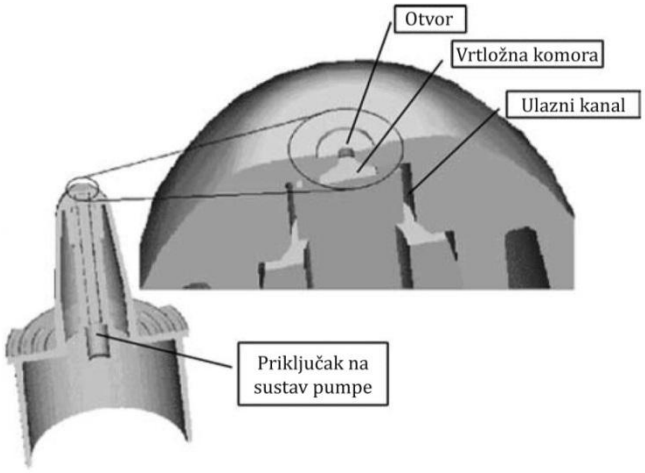
Raspodjela veličine čestica pumpice raspršivača je kritični parametar, budući da značajno utječe na depoziciju lijeka u nosnoj šupljini.

Ukoliko je veličina kapljica veća od 120 μm, depozicija se odvija u prednjim dijelovima nosne šupljine, a ukoliko su kapljice manje od 10 μm, mogu biti udahnute i doći do pluća, što se svakako mora izbjeći (99).

Svojstva ljekovitog pripravka koja utječu na uzorak raspršenog oblaka i veličinu čestica kapi, su viskoznost, tiksotropna svojstva, elastična i površinska napetost tekućine. Osim o svojstvima samog ljekovitog pripravka, uzorak raspršenog oblaka i raspodjela veličine čestica ovise i o dimenzijama/geometriji otvora te kutu primjene. Kut primjene može biti između 35° i 90°. Manji kut rezultira depozicijom u pretežno stražnjim dijelovima nosa, dok veći kut rezultira depozicijom u prednjim dijelovima nosne šupljine (100).

Pumpice raspršivača za nos se uobičajeno aktiviraju brzim pokretom jednog od prstiju, a kad su aktivirane moraju u cijelosti dostaviti deklariranu dozu. Snaga aktivacije bi trebala biti u rasponu od 30 – 80 N (~ 3 – 8 kg). Veća viskoznost formulacije zahtjeva primjenu veće sile. Ostali čimbenici koji utječu na potrebnu silu su geometrija mjerne komorice, dizajn ventila, unutarnje trenje, snaga opruge te dimenzije vrtložne komorice. Preporuča se testirati rad nekoliko pumpica raspršivača s novim pripravkom, radi pronalaska najprikladnijeg, koji zadovoljava zahtjeve ciljne grupe bolesnika (primjerice djeca ili stariji) (99).

Modifikacijom vrtložne komorice i ulaznih kanala moguće je prilagoditi učinke spreja zahtjevima pacijenata (Slika 12). Raspodjela veličine čestica se može promijeniti izmjenama dimenzija i geometrije otvora, kao i povećanjem pritiska u mjernoj komorici prije raspršivanja pripravka (88).

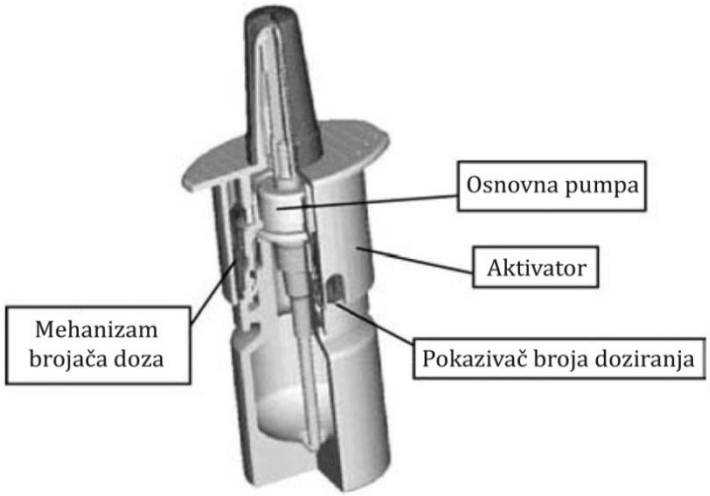


Slika 12. Presjek nazalnog aktivatora (88)

Na tržištu postoje i sustavi za raspršivanje s ugrađenim mehanizmom brojača doza.

Na taj način omogućuju korisniku praćenje svakog aktiviranja, počevši od prvog istiskivanja zraka do zadnje primijenjene doze (Slika 13).

Sustavi za dostavu potentnih lijekova, kao što je morfin mogu biti opremljeni zaštitnim *(lock-out)* sustavom s ugrađenim mikročipom koji osigurava primjenu lijeka prema individualnim potrebama bolesnika, odnosno u skladu s bolesniku propisanim režimom doziranja. Time je poboljšana kontrola doze i sigurnost bolesnika.



Slika 13. Raspršivač s integriranim brojačem doza (88)

c) PUMPICE S MEHANIZMOM KOJI SPRJEČAVA ULAZ ZRAKA I NE ZAHTJEVA PRIMJENU KONZERVANSA

Višedozne pumpice raspršivača se u velikoj mjeri koriste za nazalnu primjenu ljekovitih pripravaka zbog jednostavnosti primjene, učinkovitosti i financijske isplativosti. Jedan od osnovnih zahtjeva pri razvoju takvih lijekova je prevencija kontaminacije pri primjeni. Naime, postoje tri načina kojima mikroorganizmi mogu doći do sadržaja spremnika:

- kroz otvor vrha aktivatora, zbog bliskog kontakta sa sluznicom i nosnim sekretom
- putem zraka koji ulazi u spremnik, kao zamjena za istisnutu tekućinu
- kroz nedostatni spremnik/dozator (99).

Prevencija kontaminacije sadržaja višedoznih spremnika tijekom pohrane i korištenja postiže se na dva načina: kemijskim i mehaničkim putem. U konzerviranim pripravcima, konzervans kontrolira mikrobiološki rast. Ako pripravak nije konzerviran, raspršivač za nazalnu primjenu mora biti dizajniran tako da sprječava ulaz mikroorganizama unutar spremnika.

Primjena konzervansa daje pouzdane rezultate u prevenciji rasta mikroorganizama, iako mnogi od njih nisu potpuno učinkoviti protiv svih sojeva bakterija i gljivica (88). Stoga se sterilnost ljekovitog pripravka osigurava strogo kontroliranim postupkom proizvodnje i punjenja te korištenjem jednog ili kombinacije konzervansa. Najčešće korišten konzervans je benzalkonijev-klorid. Dva su glavna pitanja vezana uz korištenje konzervansa. Prvo je povezano s izborom materijala spremnika. Stakleni spremnici ne ulaze u interakciju s konzervansima, dok češće korišteni plastični materijali pokazuju problem permeacije konzervansa i potencijalno štetne interakcije.

Drugo pitanje odnosi se na sigurnost primjene lijeka, budući da se učestalo javljaju nuspojave na mjestu primjene koje se pripisuju upotrebi konzervansa. Ovo pitanje je poprilično kontroverzno, a postojeće pretkliničke i kliničke studije nisu uvijek dosljedne (99). Primjena ljekovitih pripravaka s malim koncentracijama konzervansa kroz kraći period je dobro podnošljiva, ali dugotrajnom upotrebom konzervansi mogu izazvati ozbiljne upalne učinke.

Sustavi koji omogućuju upotrebu višedoznih nekonzerviranih pripravaka, ispunjavajući zahtjeve vezane uz sterilnost, mogli bi riješiti neke od problema s kojim se susreću proizvođači, ali što je još i važnije, omogućiti bolesnicima sigurnu primjenu lijeka pri kroničnoj terapiji.

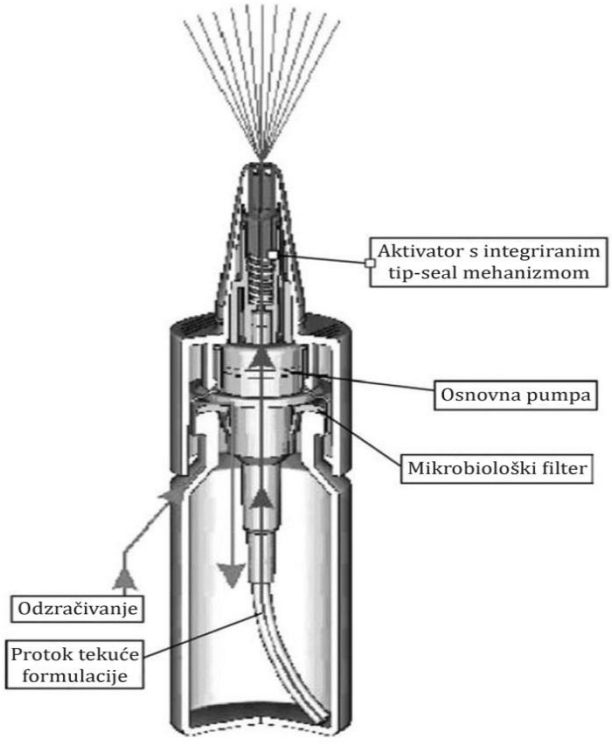
Na tržištu postoje sustavi s ugrađenom srebrnom žicom u vrh aktivatora, srebrom obloženom oprugom i kuglicom. Sustav oslobađa srebrne ione u tekući pripravak i u mogućnosti je spriječiti rast mikroorganizama, čak i kad je tekući pripravak izložen utjecaju bakterija (101). Ioni srebra su poznati po svom antiseptičkom i antibakterijskom učinku, no treba uzeti u obzir i da ioni srebra mogu reagirati sa sastavnicama samog pripravka, primjerice kloridnim ionima.

Većina sustava bez konzervansa mehanički štiti ljekoviti pripravak od kontaminacije mikroorganizmima. Time se smanjuje mogućnost interakcije između dijelova raspršivača i samog pripravka. S ciljem smanjenja upotrebe konzervansa, a povećanja stabilnosti proizvoda osjetljivih na oksidaciju, nekoliko proizvođača je razvilo pumpice koje sprječavaju ulazak zraka u dozirni raspršivač za vrijeme raspršivanja.

Jedan od takvih pristupa je sprječavanje kontaminacije preko otvora vrha aktivatora mogućnošću hermetičkog zatvaranja *(tip-seal)*. Ventil s oprugom je smješten odmah ispod vrha otvora aktivatora i ne dozvoljava ulazak mikroorganizama s površine ili kontaktne tekućine u pripravak, jer je otvor hermetički zatvoren u uvjetima mirovanja.

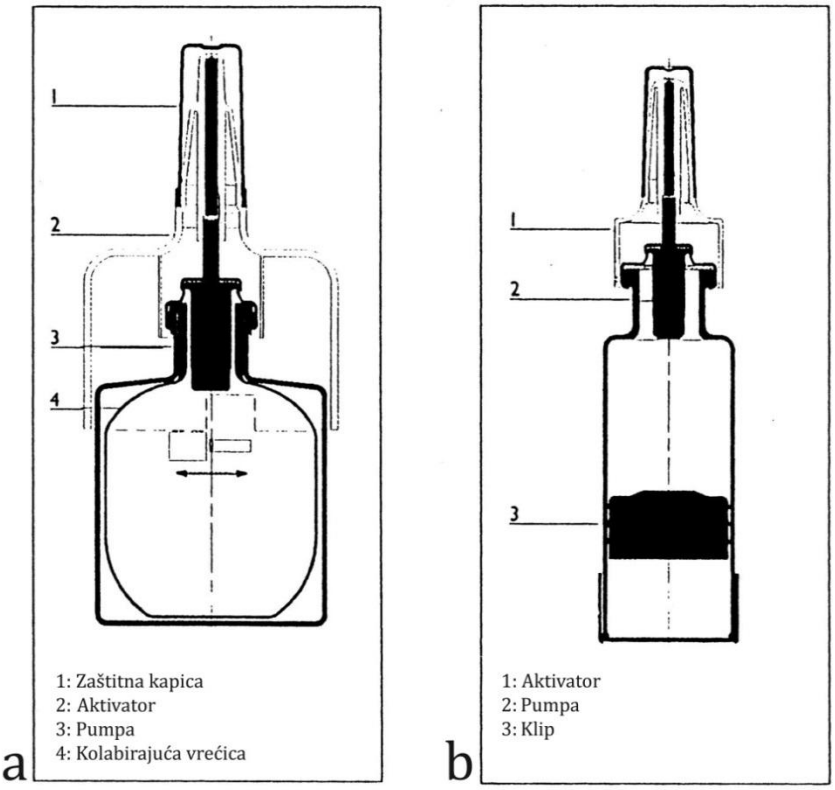
Sustav se otvara tek kada se primijeni pritisak aktivacije (potrebno je više od 3 bara sile pritiska). U trenutku kada hidraulični tlak premaši silu opruge, igla koja brtvi se povlači natrag te otvara sustav i uzrokuje raspršivanje tekućine kroz otvor. Kombinacija visokog tlaka i malog promjera otvora omogućuju raspršivanje tekućine velikom brzinom. Kako pritisak pada na kraju aktivacije, mehanizmom trenutnog hermetičkog zatvaranja nije moguć povratak potencijalno kontaminirane tekućine. Takav sustav također sprječava isparavanje otapala iz preostalog sadržaja spremnika (99).

Za sprječavanje kontaminacije pripravka zrakom koristi se više različitih rješenja. Najjednostavnije rješenje je sterilna filtracija zraka korištenjem zasebnih filtera ili filter brtvi. Ventilirani zrak prije ulaza u spremnik prolazi kroz sterilne mikrobiološke filtere s porama veličine manjim od 0,2 μm, a membrane filtra su obično hidrofobne što sprječava curenje tekućine iz spremnika (Slika 14). Dio za nos je zaštićen od kontaminacije mehaničkim sustavom brtvljenja. Taj mehanizam je integriran odmah ispod vrha otvora aktivatora, tako da su zaštićeni sadržaj bočice, sadržaj pumpice i dio koji se umeće u nos.



Slika 14. Raspršivač za nazalnu primjenu koji ne zahtjeva primjenu konzervansa (*preservative-free system*)(88)

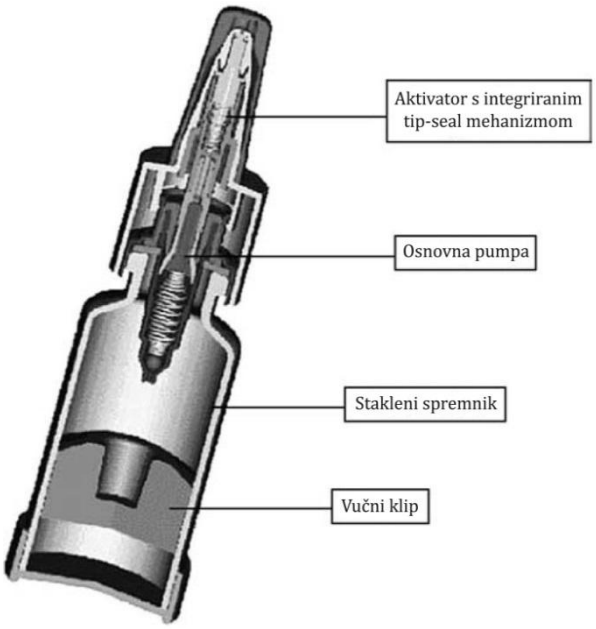
Za pripravke podložne oksidaciji razvijena su tri glavna principa pumpica: kolabirajuće vrećice (*collapsible bags*), sustav kliznog klipa (*sliding piston system*) (Slika 15) i sustav koji funkcionira protivno vakuumu.



Slika 15. a) Raspršivač za nazalnu primjenu sa sustavom kolabirajuće vrećice
b) Raspršivač za nazalnu primjenu sa sustavom kliznog klipa (3)

Upotrebom sustava pumpe s kolabirajućom vrećicom zrak ne dolazi u kontakt s pripravkom. Ta tehnologija omogućava primjenu pri različitim kutovima. Pripravak je sadržan u posebnoj vrećici zaštićenoj okolnim dijelom boce. Pri raspršivanju pripravka, vrećica kolabira, a sadržaj ne dolazi u kontakt s ostalim zrakom. Kolabirajuća vrećica mora biti pažljivo odabrana da bi bila kompatibilna s pripravkom i da ne bi došlo do permeacije pripravka kroz pakovanje.

Sustav pumpe s kliznim klipom prihvatljiviji je za farmaceutsku industriju u odnosu na kolabirajuće vrećice, budući da su gume i staklo koji se koriste u kliznom klipu korišteni i u izradi šprica. Klizni klip sa staklenim spremnikom u kombinaciji mehanizmom hermetičkog zatvaranja na aktivatoru daje prednost ovim sustavima jer takav sustav onemogućuje pristup zraka i ne zahtjeva primjenu konzervansa (Slika 16).



Slika 16. Raspršivač s kliznim klipom i integriranim *tip-seal* mehanizmom hermetičkog zatvaranja (*preservative-free and airless system*)(88)

Vakuum koji se formira nakon raspršivanja je nadoknađen smanjenjem volumena spremnika, a može se napraviti deformacijom kolabirajućeg plastičnog spremnika ili povlačenjem kliznog klipa unutar staklene ili plastične bočice.

Neke pumpice su konstruirane tako da čvrsto prianjaju uz bocu, čime sprječavaju propuhivanje boce jer je cijeli sustav pod zračnim pritiskom te se za vrijeme upotrebe stvara vakuum od -300 mbar. Takvi sustavi omogućuju i čišćenje s unutrašnjim plinovima da bi se smanjio sadržaj kisika u spremniku. Neki proizvodi funkcioniraju pod niskim tlakom komprimiranog plina, kao što su dušik ili ugljikov dioksid, i tako nadoknađuju volumen pripravka izbačenog iz bočice.

Djelovanje protivno vakuumu zahtijeva veće spremnike, koji su samo djelomično napunjeni jer pad tlaka ispod 500 mbar smanjuje učinak, pogotovo volumen primijenjene doze. Velika prednost pumpica s mehanizmom koji sprječava ulaz zraka je mogućnost njihovog korištenja u bilo kojoj poziciji bez promjene točnosti doziranja, što je korisno za djecu i za bolesnike u ležećem položaju.

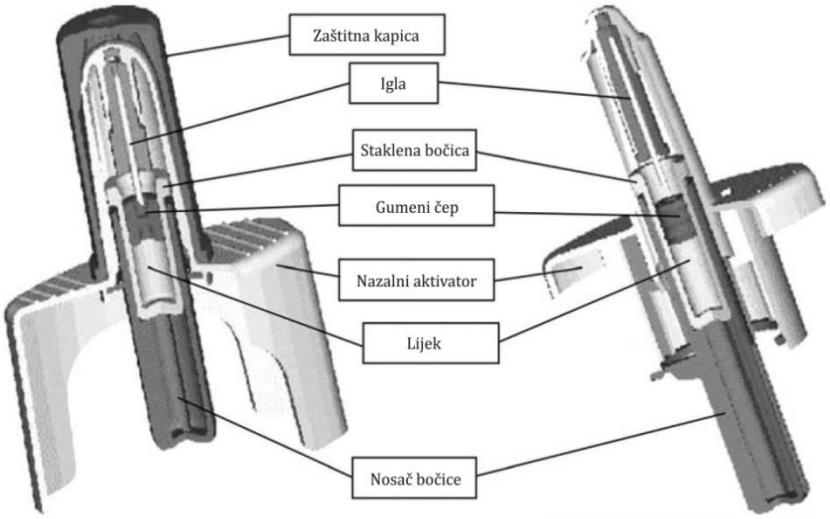
d) JEDNODOZNE I DVODOZNE PUMPICE RASPRŠIVAČA

Jednodozni i dvodozni sustavi konstruirani su za primjenu jedne ili dviju doza u nosnicu/e. Takvi sustavi razlikuju se od višedoznih pumpica raspršivača u principu aktivacije.

Prije početka korištenja višedoznih pumpica raspršivača s odmjernom dozom, potrebno je s nekoliko potisaka aktivatora istisnuti zrak iz sustava. Potreban je i određeni stupanj većeg punjenja od propisanog broja doza, da bi se osigurala primjena stvarnog broja doza označenog na pakiranju. Takvi raspršivači prikladni su za nazalnu primjenu lijekova koji se svakodnevno

primjenjuju kroz dulji period, ali zbog slabije kontrole doziranja, manje su prikladni za lijekove uske terapijske širine.

Jednodozne i dvodozne pumpice raspršivača prikladne su za nazalnu primjenu skupih lijekova i cjepiva namijenjenih jednokratnoj ili povremenoj primjeni te kad je potrebna velika preciznost doziranja (Slika 17).



Slika 17. Jednodozni i dvodozni raspršivači (88)

Aktivacijski mehanizam je kontroliran postojanjem točke pritiska te omogućuje nepromjenjive učinke u pogledu primjene ujednačenog volumena/doze, geometrije raspršenog oblaka i raspodjele veličine čestica, neovisno o korisniku. Manipulacije s učinkom spreja gotovo su nemoguće (88).

Volumen doze je određen prethodno napunjenom staklenom bočicom koja je zatvorena gumenim čepom. Staklene bočice kompatibilnije su s ljekovitim pripravkom nego plastični spremnici, a moguće je i autoklaviranje pripravka. Takvi sustavi, uz bolju kontrolu doziranja, omogućuju optimalnu zaštitu od utjecaja vanjskih čimbenika.

U slučaju jednodoznih pumpica raspršivača nije potrebno korištenje konzervansa, ali je zato neophodno osigurati aseptičke uvjete izrade i punjenja.

Jednostavna varijanta jednodozne pumpice raspršivača sastoji se od nastavka za nos s raspršivačem, čija je cjevčica uronjena u štrcaljku napunjenu tekućim pripravkom. Ovakav raspršivač korišten je u istraživanjima nazalne primjene steroida bolesnicima s kroničnim rinosinusitisom te u ispitivanjima nazalnih cjepiva (102, 103). Sastoji se od staklene bočice, klipa/ventila i vrtložne komorice. Raspršenje se stvara nakon što tekućina pod pritiskom prođe kroz vrtložnu komoricu. Proizvod se drži između drugog i trećeg prsta, s palcem na aktivatoru. Ukoliko je uklopljen mehanizam točke pritiska, osigurana je reproducibilnost aktivacijske sile i svojstava emitiranog raspršenog oblaka (2, 104). Na američkom tržištu dostupne su jednodozne pumpice raspršivača za nazalnu primjenu zolmitriptana (Zomig®*Nasal Spray*) i sumatriptana *(Imitrex®),* te cjepivo protiv gripe *FluMist®*, odnosno u Europi registriran pod zaštićenim imenom *Fluenz®* .

Zahvaljujući sterilnom punjenju nije potrebna upotreba konzervansa, ali je potrebno povećati punjenje da bi se osigurala primjena potrebne doze. Primjerice, za lijekove *Imitrex*® i *Zomig*®*,* volumen punjenja mora biti 125 µl kako bi se osigurala primjena 100 µl pripravka - volumena koji sadrži potrebnu dozu.

RASPRŠIVAČI S POSTISNIM PLINOM *(pressurized meterd-dose inhalers,* pMDIs*)*

Raspršivači s potisnim plinom prvotno su razvijeni za pulmonalnu primjenu lijekova, a kasnije su promjenom oblika otvora aplikatora prilagođeni i nazalnoj primjeni. Raspršivači s potisnim plinom koriste se za primjenu suspenzija mikroniziranih čestica djelatne tvari. Suspenzija se pripravlja u tekućem propelentu uz dodatak surfaktanta. Fizičko - kemijska kompatibilnost djelatne tvari i surfaktanta s propelentom mora biti pažljivo procijenjena. Kombinacija različitih propelenata može utjecati na pritisak para i na fizičku stabilnost sustava aerosola (3). Karakteristike poput razdvajanja faza, taloženja, rasta kristala, polimorfizma, disperzibilnosti i adsorpcijskih značajki suspendiranih čestica djelatne tvari utječu na raspršivanje i depoziciju pripravka u nosnoj šupljini.

Prednost pMDI sustava je mala veličina, prenosivost, mogućnost primjene velikog raspona doza po aktivaciji te konzistentnost i točnost primijenjene doze (105).

Nedostatci uključuju mogućnost iritacije i isušivanja sluznice utjecajem propelenata i surfaktanata (106). Čestice emitirane iz raspršivača s potisnim plinom dolaze u kontakt sa sluznicom pri velikoj brzini (5200 cm/s; usporedbe radi, brzina čestica emitiranih iz mehaničkih pumpica raspršivača iznosi oko 1500 cm/s). Također ekspanzija komprimiranog plina uzrokuje neugodan osjećaj „hladnog freona“ (107). Iritacija može nastati i kao rezultat primjene spreja u nosnu šupljinu s male udaljenosti, što dovodi do udara aerosolnih čestica u ograničeno područje sluznice (97).

Najveći nedostatak pMDI sustava je štetan utjecaj propelenata na bazi klorofluorougljika na ozonski omotač, što je 1987. godine dovelo do zabrane njihovog korištenja. Kasnije su zamijenjeni hidrofluoroalkanima, čije uvođenje predstavlja tehnološki izazov te zahtjeva provođenje toksikoloških i kliničkih ispitivanja (3). Nedostatci povezani s velikom brzinom čestica i „efektom hladnog freona“ izbjegavaju se uvođenjem hidrofluoroalkana, kojim se postižu manje brzine čestica (107). U SAD-u je odobren prvi pMDI sustav s potisnim plinom na bazi hidrifluoroalkana za nazalnu primjenu beklometazon propionata (108).

Primjena pMDI sustava, kao i primjena mehaničkih pumpica raspršivača, rezultira depozicijom ljekovitog pripravka na ne-cilijarnom epitelu nazalnog vestibula i u prednjim dijelovima nosne šupljine prije uskih nosnih valvula (109), što je posljedica specifične anatomije nosne šupljine i neodgovarajuće geometrije raspršenog oblaka (110, 111, 112). Pritisak nastao aktivacijskom silom pumpice raspršivača uzrokuje prolazak tekućine kroz vrtložnu komoricu u vrh aplikatora i izlazak kroz kružni otvor (110). Kombinacija radijalnih i aksijalnih sila u vrtložnoj komorici stvara tanki sloj tekućine koji postaje nestabilan i razbija se u fragmente, prije formiranja čestica. Ključne karakteristike koje utječu na geometriju raspršenog oblaka, a posljedično i na depoziciju čestica su vrtložni učinak, dimenzije otvora vrha, kut sprejanja i duljina pri kojoj se tekućina razbija iz fragmenata u manje čestice. Čak kad bi se pumpica raspršivača mogla umetnuti 10 – 15 mm duboko u nos, ne bi se poboljšala depozicija u stražnji dio nosne šupljine jer postoji nesrazmjer između dimenzija i oblika raspršenog oblaka i uskog,

trokutastog otvora nosnih valvula. Zbog stožastog oblika raspršenog oblaka, većina čestica se nalazi u samoj periferiji oblaka (centralni dio raspršenog oblaka je šupalj), a iz toga proizlazi da će većina čestica udariti u ne-cilijarne dijelove vestibula ispred nosnih valvula. Ovaj problem se, osim kog pMDI sustava i mehaničkih pumpica raspršivača javlja i kod atomizatora (2).

ATOMIZATORI

Atomizatori su medicinski proizvodi za primjenu lijekova u obliku aerosola koji se inhalira u pluća ili nosnu šupljinu. Postoje mehanički i električni atomizatori. Električni atomizatori se dijele na atomizatore s mlaznicom (*engl. jet nebulizers*), vibrirajuće atomizatore (*engl. vibrating mesh nebulizers*) i ultrazvučne atomizatore (*engl. ultrasonic wave nebulizer*).

Najčešće korišteni su atomizatori s mlaznicom, učestalo nazivani „atomizatorima". Atomizatori s mlaznicom su spojeni na kompresor, generator komprimiranog plina (zrak, kisik ili dušik), koji prolazi kroz tekući pripravak i pri velikoj brzini stvara aerosol.

Ultrazvučni atomizatori proizvode ultrazvučne valove visoke frekvencije pomoću elektronskog sklopa, koji pak stvaraju mehaničke vibracije statičnog piezoelektričnog elementa. On je u dodiru sa spremnikom tekućine, a njegove vibracije visoke frekvencije omogućuju razbijanje otopina i suspenzija u manje aerosolne čestice koje se mogu direktno inhalirati kroz nos ili usta.

Vibrirajući atomizatori su na tržištu od 2005. godine i primjenjuju ultrazvučnu vibrirajuću tehnologiju (*engl. Vibrating Mesh Technology*). Funkcioniraju pomoću vibrirajuće membrane, smještene iznad spremnika s tekućinom, na kojoj je laserom načinjeno između 1000 i 7000 rupica. Vibrirajuća membrana vibracijom omogućuje istiskivanje nastalih finih aerosolnih čestica kroz postojeće rupice. Ova tehnologija je učinkovitija u odnosu na vibrirajuće statične piezoelektrične elemente smještene na dnu spremnika s tekućinom (kao što je slučaj kod ultrazvučnih atomizatora). Problemi koji su uočeni kod ultrazvučnih atomizatora, poput prevelike potrošnje i neželjenog zagrijavanja tekućeg pripravka, riješeni su vibrirajućim atomizatorima, a skraćeno je i vrijeme potrebno za dostavu lijeka.

Primjenom atomizatora poboljšana je depozicija čestica u gornjim uskim dijelovima nosne šupljine u odnosu na pumpice raspršivača s odmjernom dozom, ali povećano je i neželjeno odlaganje u plućima (113).

Na tržištu postoji atomizator kojeg je razvila tvrtka *Pari Pharma GmbH* namijenjen nazalnoj primjeni lijekova u bolesnika s kroničnim rinosinusitisom, koji radi na principu perforirane vibrirajuće membrane koja pulsiranjem stvara aerosol (Slika 18). Pretpostavka je da pulsiranje u kombinaciji s manjom veličinom čestica omogućuje bolju dostavu lijeka u sinuse, a manju inhalaciju u pluća, ako se primijeni i posebna tehnika disanja za vrijeme doziranja lijeka (114, 115).



Slika 18. Vibrirajući atomizator *Pari Pharma GmbH (Sinus™Pulsating Aerosol System)* (115)

Pokazan je značaj korištenja posebne tehnike disanja, odnosno držanja mekog nepca zatvorenim za vrijeme primjene lijeka atomizatorima (114). Pri takvoj tehnici disanja frakcija lijeka u plućima bila je zanemarivo mala, dok je u suprotnom ona iznosila čak 10 %.

Također je načinjena usporedba dostave lijeka u sinuse primjenom atomizatora i mehaničkih pumpica raspršivača. Pri uporabi mehaničke pumpice raspršivača za nazalnu primjenu lijeka, 100 % primijenjene doze deponirano je u nosnoj šupljini, bez značajne dostave lijeka u sinuse ili pluća (114). Primjenom pulsirajućeg aerosola u kombinaciji s preporučenom tehnikom disanja poboljšana je depozicija lijeka u sinusima u zdravih dobrovoljaca. Međutim, još uvijek treba utvrditi kliničku važnost tih rezultata u bolesnika s blokiranim sinusnim šupljinama.

Depozicija lijeka u području nosnih valvula ovisi i o tipu atomizatora. Tako su, primjerice, uspoređene izvedbene značajke zvučnog/pulsirajućeg atomizatora s mlaznicom tvrtke *DTF medical (Atomisor NL11)* (116) i novog nazalnog vibrirajućeg atomizatora tvrtke *Aerogen (Aeroneb Solo)* (117) spojenog na kompresor posebno dizajniranog u svrhu smanjenja plućne depozicije.

Posebno dizajniran kompresor omogućuje vibrirajućem atomizatoru stvaranje konstantnog protoka zraka koji doprema aerosol kroz cjevčicu umetnutu u jednu nosnicu uz simultano usisavanje protoka zraka iz otvora cjevčice umetnute u drugu nosnicu, a pacijent je naučen da izbjegava disanje na nos (118).

Iako je veličina čestica u oba slučaja bila jednaka, poboljšana depozicija u nosnoj šupljini i smanjeno odlaganje lijeka u plućima je postignuto djelovanjem vibrirajućeg atomizatora. Tako je nazalna depozicija pri primjeni atomizatora s mlaznicom iznosila 9.6 ± 1.9 %, a pri primjeni vibrirajućeg atomizatora 28.4 ± 8.9 %, dok je količina lijeka u maksilarnim sinusima iznosila redom 0.5 ± 0.3 % i 2.2 ± 1.5 %.



Slika 19. Nazalni atomizator s mlaznicom s kompresorom - *Atomisor NL11* (116)

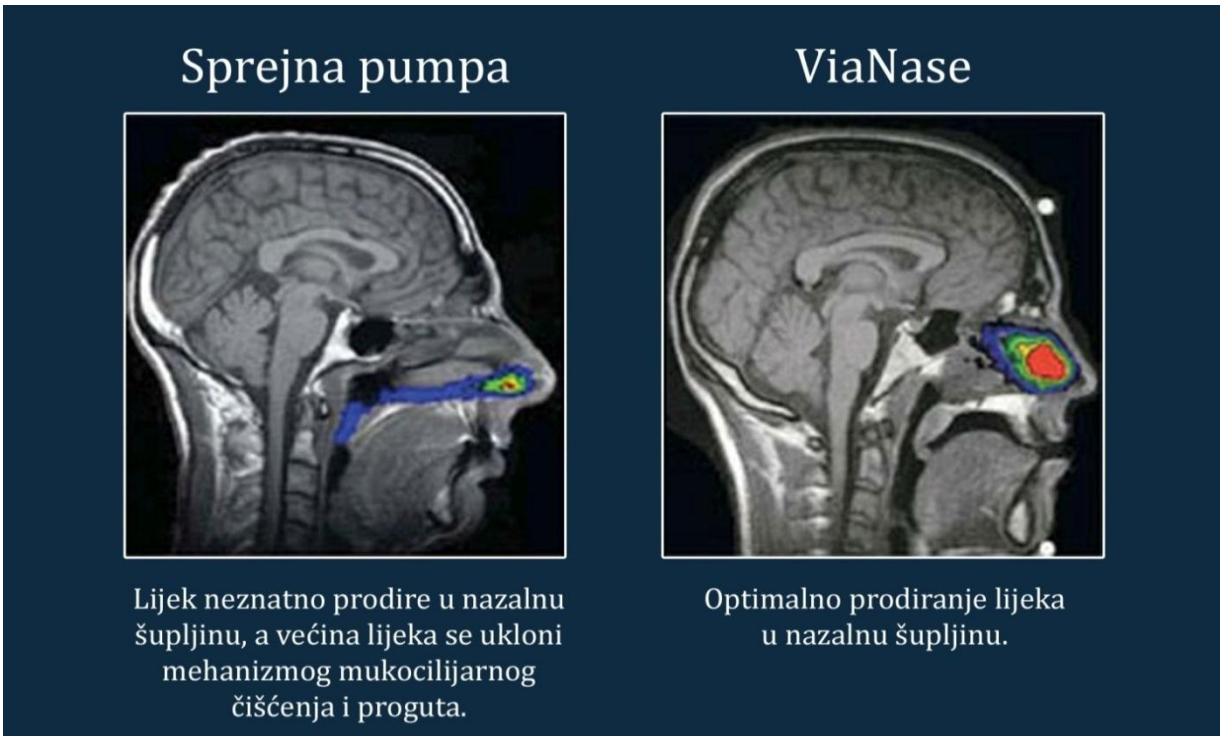
Glavni nedostatci povezani s primjenom atomizatora su relativno mala frakcija lijeka koja dođe na željeno mjesto u nosnoj šupljini i neželjeno odlaganje lijeka u plućima. Iako se odlaganje u plućima smanjuje istodobnim aspiriranjem zraka iz druge nosnice te primjenom posebne tehnike disanja, ovaj relativno kompleksan pristup može biti problematičan, pogotovo u djece i starijih bolesnika (113, 114, 118). Poboljšana dostava lijeka u sinuse postiže se primjenom manjih čestica i pulsirajuće tehnike generiranja aerosola (atomizatorima s mlaznicom), ali i dalje uz značajno odlaganje lijeka u plućima. Unatoč prednostima novih tehnologija vibrirajućih atomizatora, utvrđena je depozicija lijeka u anteriornim i nižim dijelovima nosne šupljine. Iz toga je razvidno da atomizatori ipak ne dostavljaju lijekove učinkovito na ciljno mjesto pri liječenju kroničnog rinosinusitisa i nazalnih polipa, a to su srednji i gornji nosni hodnici ili sinusi (118, 119).

ViaNase™ elektronički atomizator (Slika 20) razvila je tvrtka *Kurve TECHNOLOGY* (120). *Kurve TECHNOLOGY* razvija tehnologiju primjene lijekova nazvanu *Controlled Particle Dispersion® Technology Platform (CPD).* Primjena CPD tehnologije omogućuje *ViaNase™* elektroničkim atomizatorima učinkovitu i djelotvornu dostavu nazalnih pripravaka u nosnu šupljinu, uz minimalno odlaganje lijeka u pluća ili probavni trakt. CPD tehnologija koristi princip vrtložnog toka i mijenja uobičajeni tok strujanja zraka u nosnoj šupljini, što omogućuje primjenu lijeka i u manje pristupačne dijelove nosne šupljine. Tekući pripravak se raspršuje stvaranjem vrtložnog toka kapljica po izlasku iz raspršivača. Vrtložni tok se razlikuje od uobičajenog jer stvara tok kapljica okomit na primarni (aksijalni) tok i omogućuje njihovo raspršivanje preko većeg područja nosne šupljine. Preusmjeravanje toka čestica uvelike poboljšava ulazak kapljica u dublje dijelove nosne šupljine i vrijeme njihovog zadržavanja u njima (119, 121).



Slika 20. *ViaNase™* atomizator (120)

Primjenom te tehnologije moguće je dostaviti lijek do sinusa, a to potvrđuju i gama scintigrafijska ispitivanja, kojima je utvrđena depozicija lijeka unutar cijele nosne šupljine, uključujući olfaktornu regiju i paranazalne sinuse (122).



Slika 21. Usporedba nazalne depozicije lijeka primijenjenog mehaničkom pumpicom s raspršivačem i *ViaNase™* atomizatorom (122)

ViaNase™ atomizator korišten je za nazalnu primjenu inzulina u bolesnika s Alzheimerovom bolešću u ranoj fazi. Uočena je klinička korist u vidu poboljšanja kognitivnih funkcija (123, 124). Međutim, također je uočena i depozicija lijeka u pluća što može prouzročiti

iritaciju dišnih putova i smanjenje plućne funkcije (slične probleme izazivao je i lijek Exubera, prvi prašak inhalata za pulmonalnu primjenu inzulina, zbog kojih je i povučen s tržišta) (125, 126).

Tvrtka *Impel* razvija atomizator za nazalnu primjenu koji generira aerosol pomoću komprimiranog dušika. Atomizator je namijenjen primjeni lijekova u gornje dijelove dišnog sustava s ciljem postizanja direktne dostave u mozak (127). Za sada postoje samo podaci dobiveni u ispitivanjima provedenim u životinja, te je trenutno teško procijeniti potencijal za upotrebu tog atomizatora u ljudi.

3.5.2. Praškasti pripravci za nazalnu primjenu

Ljekoviti pripravci koji se primjenjuju nazalno većinom su tekući. No, sve više se razvijaju i praškasti pripravci za nazalnu primjenu koji nude brojne prednosti kao što su mogućnost primjene veće doze lijeka, dulje zadržavanje na mjestu primjene te bolja kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost u odnosu na tekuće pripravke. Pitanje stabilnosti od posebne je važnosti pri oblikovanju biotehnoloških lijekova te cjepiva (128). Nazalna primjena prašaka također može povećati suradljivost bolesnika, pogotovo djece, koja zbog okusa i mirisa često odbijaju uzimanje lijekova.

Karakteristike prašaka, kao što su veličina i oblik čestica, gustoća i reološka svojstva utječu na aerodinamička svojstva prašaka te određuju mjesto depozicije u nosnoj šupljini. Prašci prianjaju na vlažnu sluznicu, čime produljuju vrijeme zadržavanja lijeka u nosnoj šupljini. Primjena bioadhezivnih polimera u izradi praškastih pripravaka, rezultira sporijim mukocilijarnim čišćenjem, čime se poboljšava nazalna apsorpcija i bioraspoloživost djelatne tvari (12, 129). Istražuje se i učinkovitost i sigurnost primjene pospješivača nazalne apsorpcije lijekova koji inače imaju malu bioraspoloživost. U ispitivanjima bioraspoloživosti inzulina u prisustvu pospješivača apsorpcije dimetilciklodekstrina, utvrđeno je da se veća bioraspoloživost inzulina postiže nazalnom primjenom praškastog nego tekućeg pripravka inzulina (130).

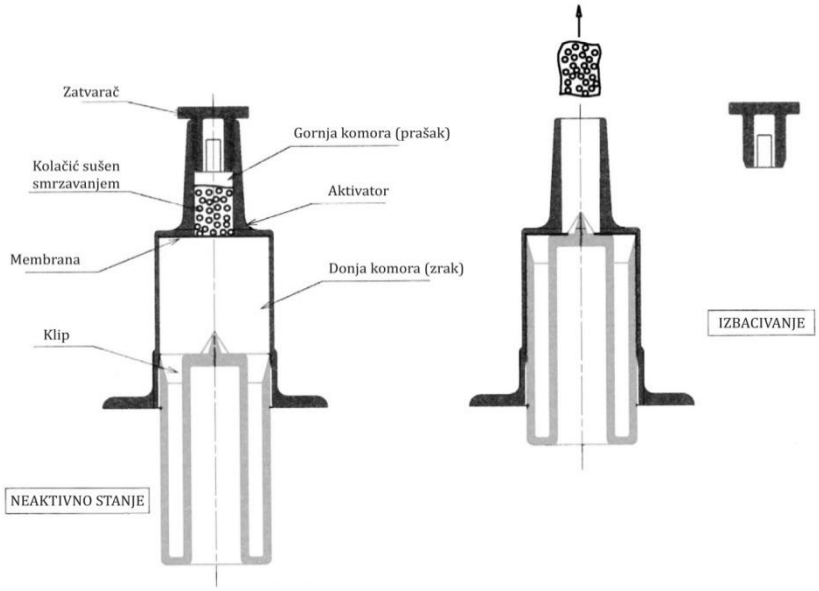
3.5.2.1. Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu praškastih pripravaka

Medicinski proizvodi za nazalnu primjenu praškastih pripravaka prema načinu aktiviranja dijele se na:

- Mehaničke raspršivače prašaka
- Inhalatore aktivirane udahom
- Nazalne insuflatore

MEHANIČKI RASPRŠIVAČI PRAŠAKA

Mehanički raspršivači prašaka su aktivni sustavi za nazalnu primjenu praškastih pripravaka, budući da se aktiviraju pogonskim mehanizmom tlakom zraka (88). Sadrže kompresibilnu komoricu koja osigurava stvaranje tlaka zraka, čijim otpuštanjem nastaje oblak raspršenih krutih čestica (sličan oblaku koji nastaje raspršivanjem tekućih pripravaka), koji doprema lijek u nosnu šupljinu. Na tržištu prevladavaju višedozni mehanički raspršivači prašaka, koji su zahvaljujući jednostavnosti primjene, dobro prihvaćeni od strane bolesnika. Jednodozni mehanički raspršivači prašaka omogućuju veliku točnost doziranja. Neki od takvih proizvoda pune se suspenzijom čestica, podvrgavaju se liofilizaciji, te omogućavaju kasniju primjenu liofiliziranog praška (Slika 22).



Slika 22. Jednodozni sustav za nazalnu primjenu liofiliziranih prašaka (3)

Pritiskom klipa komprimira se zrak u unutrašnjoj komorici. Klip probija membranu koja odvaja komoricu od liofiliziranog lijeka i ekspandirajući zrak doprema lijek u nosnu šupljinu. Depozicija liofiliziranog praška u nosnoj šupljini ovisi o fizičkim svojstvima čestica (veličina, gustoća, polidisperznost) koja se mogu optimirati ovisno o uvjetima liofilizacije, te sili komprimiranja zraka.

Shin Nippon Biomedical Laboratories (SNBL) razvija inovativnu tehnologiju *μ*co™ System, temeljenu na primjeni mikrokristalične celuloze kao mukoadhezivnog nosača lijeka i pospješivača apsorpcije u praškastim pripravcima *(μco™ Carrier)* koji se u kliničkim istraživanjima pokazao sigurnim pri nazalnoj primjeni. Također razvija i odgovarajući raspršivač *(Fit-lizer™)* za jednostavnu i učinkovitu primjenu praškastog pripravka u nosnu šupljinu. Upotrebom tog sustava se može postići veća bioraspoloživost lijeka i brz nastup djelovanja. Prikladan je za primjenu lijekova s lokalnim i sistemskim učinkom, male i velike molekulske mase, peptidne lijekove i cjepiva.

Fit-lizer™ je linija nazalnih raspršivača za višekratnu i jednokratnu upotrebu. Raspršivač za višekratnu upotrebu sastoji se od jednokratnih kapsula koje se pune u spremnik (Slika 23). Primjena lijeka odvija se u tri jednostavna koraka. Prvo se otvori pokrov komorice u koju se

umetne kapsula s lijekom, pokrov komorice se zatvori i stiskom pumpice se lijek doprema u nosnu šupljinu. Pogodan je za višekratno doziranje lijeka te pri kroničnoj terapiji.



Slika 23. *Fit-lizer™* raspršivač za višekratnu primjenu (131)

Raspršivač za jednokratnu primjenu sastoji se od kapsule koja je prethodno napunjena dozom lijeka (Slika 24). Prije primjene, preklopni pokrov koji štiti vrh pumpe se razbije i ukloni, te se stiskanjem pumpe dostavlja lijek u nos. Takav raspršivač prikladan je za postizanje trenutnog olakšanja postojećih simptoma, npr. kod migrenskih glavobolja (131).



Slika 24. *Fit-lizer™* raspršivač za jednokratnu primjenu (131)

Završena je 2. faza kliničkih ispitivanja pripravka antiemetika granisetrona temeljenog na *μco™* tehnologiji kojem je utvrđena brza apsorpcija, bioraspoloživost usporediva s bioraspoloživošću nakon intravenske primjene i visoka sigurnost. Fazu 1 kliničkih ispitivanja završio je pripravak zolmitriptana s utvrđenom brzom i efikasnom apsorpcijom i bioraspoloživošću 200 % većom nego za registrirane tablete te 333 % većom nego za već registrirani sprej za nos. Najnovija istraživanja *SNBL*-a su usmjerena na nazalna cjepiva protiv gripe. Do sada su napravljena pretklinička ispitivanja učinkovitosti primjene nove μco™ System tehnologije u izradi cjepiva. Utvrđena je sposobnost induciranja imunoglobulina G i imunoglubulina A u nosnoj sluznici, što upućuje na jači imunosni odgovor. Virus gripe inficira tijelo ulaskom kroz sluznice, stoga primjena cjepiva putem sluznice može zaustaviti virus prije infekcije organizma. Velika su očekivanja u preventivnom djelovanju takvih cjepiva u borbi protiv pandemijskih učinaka novih mutiranih virusa gripe (132).

Bespak Consort Medical Company razvila je raspršivač *Unidose-DP™* za nazalnu primjenu prašaka, koji djeluje na sličnom principu kao i *Fit-lizer™*raspršivač. Zrakom ispunjena komorica komprimira se do trenutka kada iglica probija membranu između komorice i uzorka, nakon čega stlačeni zrak uzrokuje raspršivanje praška. Upotrebom modela nosne šupljine ispitivana je depozicija praškaste formulacije pri primjeni *Unidose-DP™*raspršivača. Utvrđeno je da je otprilike 95 % čestica dostavljeno u nosnu šupljinu, od čega je većina odložena u nosnom vestibulu, dok je 30 % stiglo do dubljih dijelova nosne šupljine (133).

Aptar pharma razvila je raspršivač za nazalnu primjenu jedne *(UDS = unit dose powder)* ili dvije doze praška *(BDS = bidose powder)* (Slika 25). Jednodozni raspršivač korišten je u

istraživanjima provedenim u zečeva, ali nema publiciranih podataka o kliničkim ispitivanjima u ljudi (134, 135).



Slika 25. Aptar pharma je razvila jednodozni *(UDS)* i dvodozni raspršivač *(BDS)* za nazalnu primjenu prašaka (135)

INHALATORI AKTIVIRANI UDAHOM

Inhalatori aktivirani udahom se nazivaju pasivnim sustavom za nazalnu primjenu praškastih pripravaka, budući da pri uporabi inhalatora aktiviranih udahom, bolesnici koriste snagu vlastitog udaha za primjenu lijeka u nosnu šupljinu, odnosno za inhaliranje prašaka iz blistera ili kapsule (88).

Astra zeneca je razvila i registrirala inhalator *Turbuhaler*® za nazalnu i pulmonalnu primjenu praškastih ljekovitih pripravaka s ciljem postizanja lokalnog učinka. *Turbuhaler*® je prvotno razvijen za pulmonalnu primjenu lijekova u liječenju astme i kronične opstruktivne plućne bolesti, no koristi se i u liječenju nazalnih polipa i alergijskog rinitisa (Slika 26).



Slika 26. Višedozni inhalator suhih prašaka *(Turbuhaler®)* (3)

Registriran je *Rhinocort Turbuhaler*®, višedozni inhalator za nazalnu primjenu praškastog pripravka budezonida, indiciran u liječenju alergijskog rinitisa i nazalnih polipa. Uz taj proizvod na tržištu se nalazi i *Rhinocort Aqua®,* tekući pripravak budezonida u obliku spreja za nos (136). Prema provedenim istraživanjima, nema značajnih prednosti u liječenju alergijskog rinitisa i nazalnih polipa primjenom inhalatora u odnosu na sprej za nos (137).

Utvrđeno je da su oba tretmana značajno smanjila veličinu polipa u usporedbi s placebom. Međutim, nazalni simptomi rinitisa su bili značajno smanjeni primjenom tekućeg nazalnog spreja u odnosu na praškasti inhalator (137). Ispitivanja depozicije čestica u nosnoj šupljini pokazala su da se pri primjeni *Rhinocort Turbuhaler*® inhalatora lijek uglavnom odlaže u prednjim dijelovima nosa, a manja količina i u plućima što nije učinkovito u liječenju nazalnih polipoza (138).



Slika 27. *Rhinocort Turbuhaler*® (139)

U Japanu je registriran inhalator *Twin-Lizer*® (*Nippon Shinyaku Co., Ltd*) za nazalnu primjenu deksametazon cipecilata indiciranog u liječenju alergijskog rinitisa. *Twin-Lizer*® sadrži dvije komorice s dvije kapsule. Kapsula se probije i bolesnik udahom kroz nos raspršuje prašak i omogućuje dostavu lijeka u nosnu šupljinu inhaliranim zrakom (2).

Aptar pharma razvija inhalatore za nazalnu primjenu s ciljem direktne dostave lijeka u središnji živčani sustav. Nazalna primjena predstavlja neinvazivan put primjene lijekova namijenjenih liječenju neuroloških oboljenja poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti.

Britannia Pharmaceuticals je razvila praškasti pripravak apomorfina za nazalnu primjenu za ublažavanje simptoma Parkinsonove bolesti. U ispitivanjima je za nazalnu primjenu pripravka korišten inhalator tvrtke *Aptar pharma*. U kliničkim ispitivanjima određivana je sigurnost i podnošljivost ponovljenog doziranja pripravka apomorfina (140). Rezultati tih ispitivanja nisu dostupni na mrežnim stranicama (140), a status ispitivanja nije verificiran više od dvije godine, što daje naslutiti da je daljnji razvoj možda i obustavljen.

NAZALNI INSUFLATORI

Nazalni insuflatori su medicinski proizvodi koji se sastoje od dva međusobno povezana dijela, od kojih se jedan umeće u nos, a drugi u usta. Dostava lijeka u nosnu šupljinu događa se kada bolesnik izdahne u dio za usta što uzrokuje zatvaranje mekog nepca, a izdahnuti zrak nosi čestice praška u nosnu šupljinu kroz nosni dio. Taj princip može biti primijenjen na različite tehnologije raspršivanja ljekovitog pripravka.

Trimel Pharmaceuticals razvio je raspršivače za pulmonalnu i nazalnu primjenu. Raspršivač *TriVair™ Nasal* nastao je kao modifikacija *TriVair™ Pulmonary* medicinskog

proizvoda za pulmonalnu primjenu. *TriVair™ Nasal* nudi neke prednosti u odnosu na druge medicinske proizvode za nazalnu primjenu (141) kao što su mogućnost nazalne primjene sitnih čestica, bolja apsorpcija i ciljana dostava lijeka, te manja mogućnost plućne depozicije i trenutnog gutanja primijenjene doze.



Slika 28. *TriVair™ Nasal* medicinski proizvod za nazalnu primjenu (141)

Princip djelovanja je takav da se jedan dio proizvoda stavi u usta između usana, poput slamke, dok se drugi dio cjevčice stavi u vestibul nosnice. Izdahom u dio stavljen u usta *TriVair™ Nasal* dostavnog proizvoda, zatvara se meko nepce i sprječava gutanje lijeka. Izdah omogućuje izbacivanje praška iz cjevčice u nosnicu i nakon toga slijedi odlaganje lijeka u nazalnoj šupljini gdje mu je i ciljno mjesto djelovanja. Automatsko podizanje i zatvaranje mekog nepca sprječava plućnu depoziciju lijeka. Poboljšanom dostavom lijeka u nosnu šupljinu smanjuju se nuspojave, kao što su neugodan okus i miris, osjećaj pečenja u grlu i ustima, koje nastaju uslijed neželjene dostave lijeka u grlo i usnu šupljinu.

Provedena je pilot studija kojom je dokazano da sustav *TriVair™ Nasal* osigurava odlaganje lijeka u nosnoj šupljini, bez faringealne penetracije. Pokazano je da nema razlike u učinkovitosti dostave lijeka između dviju grupa kojima je primijenjena različita doza lijeka (12,5 mg i 25 mg), odnosno različit pripravak s obzirom na veličinu čestica (5 μm i 50 μm). Unatoč povoljnim rezultatima, potrebno je provesti opsežnija ispitivanja učinkovitosti razvijenog medicinskog proizvoda (Slika 29) (142).



Slika 29. *TriVair™ Nasal* medicinski proizvod za nazalnu primjenu (141)

Tvrtka *OptiNose US Inc*. razvija *Bi-Directional™* tehnologiju za nazalnu primjenu ljekovitih pripravaka pri kojoj se također izdahom lijek doprema u nos, ali uz neke značajke koje bitno utječu na depoziciju lijeka i na kliničke učinke ovog medicinskog proizvoda.

Bi-Directional™ tehnologija omogućuje odlaganje lijekova duboko u nosnoj šupljini, olakšavajući liječenje lokalnih i sistemskih bolesti. Takav novi pristup iskorištava fiziološke značajke gornjih dišnih putova i nudi mogućnosti dostave lijeka koje nadilaze ograničenja tradicionalnih medicinskih proizvoda.

Dahom aktivirani *Bi -Directional™* medicinski proizvod sastoji se od dijela za usta i dijela za nos s prilagođenim oblikom, koji mehanički širi prvi dio nosnih valvula. Korisnik umeće nosni dio u nosnicu čime zatvara otvor nosnice, te mehanički otvara dio nosne trokutaste valvule uskog otvora. Korisnik izdiše u dio za usta što automatski uzrokuje podizanje i zatvaranje mekog nepca, čime se nazalna šupljina odvaja od ostatka dišnog sustava. Dinamički pritisak koji se preko ovog proizvoda premješta iz usta u nos uzrokuje daljnje širenje uskih nosnih putova. Takav mehanizam omogućuje raspršivanje tekućina i prašaka u struji zraka koja ulazi u jednu nosnicu, prolazi u potpunosti oko nosnog septuma i izlazi kroz drugu nosnicu. Prilagođavanjem oblika nosnog dijela, protoka zraka, veličine čestica, geometrije i kuta raspršenog oblaka, moguće je optimirati odlaganje pripravka na ciljna mjesta koja se nalaze iza nosnih valvula odnosno duboko unutar nosne šupljine te izbjeći odlaganje u plućima (2).

Bi-Directional™ tehnologija razvijena je za nazalnu primjenu tekućih i praškastih ljekovitih pripravaka. Medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućih pripravaka koristi se na prethodno opisan način: korisnik umeće dio za nos i dio za usta i izdahne u dio za usta (Slika 30). Ručna aktivacija medicinskog proizvoda pritiskom dna boce omogućuje stvaranje struje zraka koja nosi lijek u nosnu šupljinu korisnika (2, 143).



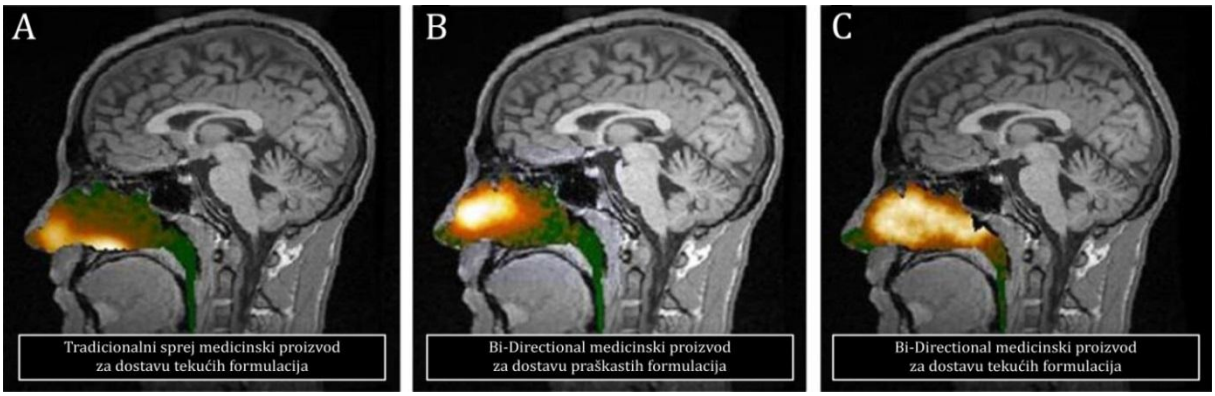
Slika 30. *Bi-Directional™* medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućih pripravaka (143)

Medicinski proizvod za nazalnu primjenu praškastih pripravaka sastoji se od odjeljka u koji se umetne jednokratni spremnik sa sadržajem lijeka i od kućišta medicinskog proizvoda za višekratnu upotrebu. U odjeljak za lijek mogu se umetnuti tri jednokratne kapsule s djelatnim lijekom. Pri rukovanju ovim medicinskim proizvodom, odjeljak s lijekom stavlja se u kućište proizvoda i gumb smješten sa strane se jedan put pritisne. Dvije čelične igle povezane s gumbom probijaju kapsulu i automatski se povlače pomoću opruge kad se gumb otpusti. Korisnik stavlja dio za nos u nosnicu, a dio za usta između usana. Dubokim izdahom u medicinski proizvod, korisnik doprema lijek u nosnu šupljinu (2, 144).



Slika 31. *Bi-Directional™* medicinski proizvod za nazalnu primjenu praškastih pripravaka (144)

Izvedbene značajke *Bi-Directional ™* medicinskog proizvoda za nazalnu primjenu tekućih i praškastih pripravaka uspoređene su s izvedbenim značajkama tradicionalne pumpice raspršivača za primjenu tekućih pripravaka (26, 27). Utvrđena je bolja dostava i depozicija lijeka u stražnjim dijelovima nosne šupljine iza nosnih valvula primjenom *Bi-Directional™* tehnologije, dok je tradicionalna dostava pumpicama raspršivača rezultirala depozicijom u prednjim dijelovima, odnosnim ne-cilijarnim dijelovima nosne šupljine (Slika 32.). Depozicija praškastog pripravka s *Bi-Directional™* proizvodom pokazala je manju distribuciju u nosnoj šupljini u odnosu na tekući pripravak primijenjen istom tehnologijom. Smatra se da je razlog tome utjecaj sporijeg početnog čišćenja u prvih 6-8 minuta nastao zbog vremena potrebnog za otapanje praška u sloju sluzi, ali nakon tog početnog perioda, ukupno čišćenje praškastog pripravka je bilo brže od tekućeg pripravka.



Slika 32. Odlaganje lijeka nakon nazalne primjene različitih medicinskih proizvoda (2)

Temeljem objavljenih rezultata provedenih kliničkih istraživanja može se zaključiti da se upotrebom *Bi-Directional™* medicinskih proizvoda može postići duboka nazalna depozicija s klinički značajnim potencijalom. U trećoj fazi ispitivanja trenutno su tekući pripravak flutikazon propionata za liječenje kroničnog rinosinusitisa s nazalnim polipima te praškasti pripravak sumatriptana za liječenje migrene.

Flutikazon je topički steroid, dostupan u obliku standardnog spreja za nos, indiciran u liječenju rinitisa, ali često ograničene djelotvornosti. U tromjesečnom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 109 bolesnika s kroničnim rinosinusitisom sa ili bez nazalnih polipa, primjenom *Bi-Directional™* medicinskog proizvoda za nazalnu primjenu tekućeg pripravka

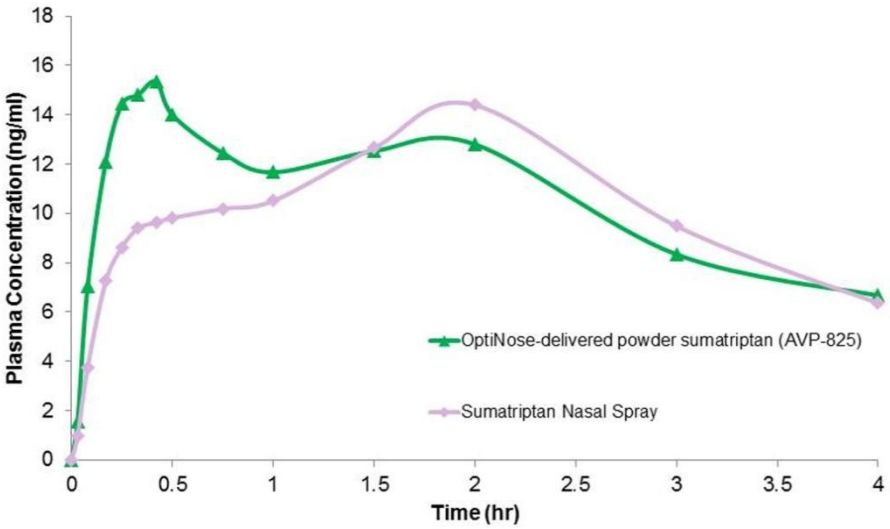
flutikazon propionata pokazano je značajno smanjenje svih simptoma (kongestije nosa, simptoma rinitisa, poboljšan osjet mirisa) i kompletna eliminacija polipa u 20 % ispitanika (145). U tijeku su dva klinička ispitivanja, jedno u trajanju od 3 mjeseca, a drugo u trajanju od 12 mjeseci, u kojima se ispituje sigurnost nazalne primjene 400 μg flutikazon propionata dva puta dnevno, primjenom novog medicinskog proizvoda (146, 147).

Sumatriptan, lijek za liječenje migrene, djeluje kao antagonist serotonina. Ima slabu bioraspoloživost nakon oralne primjene (14 %), a tek nešto veću nakon nazalne primjene.

Registrirana je otopina sumatriptana u obliku spreja za nos *(Imitrex®)*. Utvrđeno je da se nakon nazalne primjene sumatriptana u obliku spreja za nos, svega 10 % primijenjene doze apsorbira preko nosne sluznice u prvih 20 minuta, dok većina doze podliježe odgođenoj apsorpciji iz probavnog sustava koja rezultira pojavom vršne koncentracije lijeka u plazmi 90 minuta nakon primjene (148, 149).

U 12 bolesnika koji pate od migrene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem su uspoređeni farmakodinamički i farmakokinetički parametri nakon subkutane primjene 6 mg sumatriptana te nazalne primjene 10 mg i 20 mg sumatriptana u praškastom pripravku primijenjenom *Bi-Directional™* tehnologijom. Uočena je farmakodinamička sličnost između dva različita načina primjene lijeka (subkutano/nazalno), iako je farmakokinetička krivulja nakon nazalne primjene pokazala bi-faziču apsorpciju, kao i nakon primjene tradicionalnog nazalnog spreja, ali sa značajno većom početnom nazalnom apsorpcijom u prvih 20 minuta (iznosila je 30 %, što je tri puta više nego pri primjeni *Imitrex®* nazalnog spreja) (148, 150). Nakon povoljnih rezultata dobivenih u preliminarnom ispitivanju, napravljeno je veće ispitivanje bioraspoloživosti provedeno u 20 zdravih dobrovoljaca. Uspoređeni su farmakokinetički rezultati nakon nazalne primjene 16 mg sumatriptana *Bi-Directonal™* tehnologijom, i 20 mg sumatriptana tradicionalnom pumpicom raspršivača *(Imitrex®),* oralne primjene 100 mg sumatriptana (u obliku tableta) i supkutane primjene 6 mg sumatriptana.

Rezultati prve faze kliničkih ispitivanja su pokazali da je *Bi-Directional™* medicinski proizvod učinkovitiji u dostavi lijeka u odnosu na nazalni sprej *Imitrex®* (Slika 33); primjena *Bi-Directional™* medicinskog proizvoda rezultirala je većom koncentracijom sumatriptana u krvi u kraćem vremenu. Apsorpcija sumatriptana primijenjenog *Bi-Directional™* medicinskim proizvodom brža je u odnosu na apsorpciju sumatriptana iz *Imitrexa®* i tableta (u dozi od 100 mg). Sveukupna sistemska izloženost lijeku je znatno niža pri nazalnoj primjeni sumatriptana novom tehnologijom u odnosu na oralnu i subkutanu primjenu sumatriptana, uz postizanje jednakog farmakodinamičkog učinka (151).



Slika 33. Nazalna primjena sumatriptana *Bi-Directional™* medicinskim proizvodom i *Imitrex*® nazalnim sprejem: uz 20 % manju dozu sumatriptana *Bi-Directional™* medicinski proizvod osigurao je 61 % veću bioraspoloživost sumatriptana 30 minuta nakon primjene (152).

Kraju se privodi i treća faza kliničkih ispitivanja u kojima se pratila učinkovitost i sigurnost nazalne primjene praškastog pripravka sumatriptana u dozi od 20 mg *Bi-Directional™* tehnologijom u odnosu na oralnu primjenu sumatriptana u obliku tableta, u dozi od 100 mg. Rezultati još nisu objavljeni (153).

Farmakodinamički i farmakokinetički rezultati provedenih ispitivanja upućuju na zaključak da uz sistemsku apsorpciju preko nosne sluznice i prolaz lijeka preko krvno-moždane barijere postoji i dodatni put kojim lijek može doći do SŽS-a (27). U ispitivanju provedenom u 12 zdravih dobrovoljaca, ispitanici su primili midazolam (lipofilan lijek male molekulske mase, relativno velike bioraspoloživosti (oko 70%), koji lako prolazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak) intravenski u dozi od 3,4 mg, ili nazalno u istoj dozi, *Bi-Directional™* tehnologijom ili tradicionalnom pumpicom raspršivača. Farmakokinetika nakon dva različita načina nazalne primjene lijeka bila je slična, dok je farmakodinamika (nastup djelovanja i stupanj sedacije) nakon primjene midazolama *Bi-Directional™* medicinskim proizvodom bila sličnija intravenski primijenjenom lijeku, unatoč znatno nižoj vršnoj koncentraciji u serumu (C_{max} = 3 ng/ml *vs*. C_{max} = 5 ng/ml). Primjena midazolama *Bi-Directional™* medicinskim proizvodom nije rezultirala povećanjem sistemske bioraspoloživosti midazolama. Nasuprot tome, nastup sedacije, kao i stupanj sedacije, bili su slabiji nakon nazalne primjene midazolama tradicionalnim pumpicama raspršivača, unatoč sličnim farmakokinetičkim parametrima kao i pri primjeni *Bi-Directional* sustava (154). Ta saznanja su navela na razmišljanje da sedacijski učinak postignut primjenom midazolama *Bi-Directional™* sustavom, nije samo rezultat apsorpcije lijeka klasičnim putom, preko krvno–moždane barijere, kojim prolazi i midazolam primijenjen tradicionalnim pumpicama raspršivača, već da postoji i alternativni transportni put do mozga, koji zaobilazi krvno-moždanu barijeru i pridonosi sedacijskom učinku. Alternativni transportni put je već opisan u studijama provedenim u životinja (44, 45, 46, 155). Apsorpcija iz stražnjih dijelova nosa, preko određenih venskih drenažnih putova nudi direktan pristup moždanoj arterijskoj krvi, a sam put se naziva *„counter-current transfer“* (45, 46). Također, direktan transport do mozga može se odvijati preko olfaktornih stanica koje formiraju kanale oko olfaktornog i trigeminalnog živca (46, 155).

Bi-Directional™ medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućih pripravaka korišten je za primjenu cjepiva protiv gripe u kliničkom ispitivanju provedenom u 65 zdravih odraslih dobrovoljaca. Osim *Bi-Directional™* medicinskim proizvodom, cjepivo je također primjenjivano u obliku kapi za nos, ili u obliku spreja za oralnu primjenu. Nazalne kapi je primijenjivao asistent, dok su *Bi-Directional™* medicinski proizvod ispitanici koristili sami. Rezultati su pokazali da je nazalnom primjenom cjepiva *Bi-Directional™* tehnologijom moguće postići optimalnu raspodjelu i odlaganje cjepiva na nazalnoj respiratornoj sluznici. To područje je bogato dendritičnim stanicama i nakupinama limfoidnog tkiva, te predstavlja mjesto izbora za primjenu brojnih cjepiva, s obzirom da omogućuje postizanje imunosnog odgovora nakon neinvazivnog oblika cijepljenja (34, 94).

3.5.3. Gelovi za nazalnu primjenu

Gelovi za nazalnu primjenu su jako viskozne otopine ili suspenzije, a razvijaju se s namjerom produljenja vremena kontakta pripravka s nosnom sluznicom. U odnosu na tekuće pripravke, prednosti nazalnih gelova također su i smanjeno curenje iz nosa i gutanje pripravka, što je posljedica njihove veće viskoznosti. Depozicija gela u nosnoj šupljini ovisi o načinu primjene, s obzirom da viskoznost pripravka otežava njegovu primjenu na veću površinu. Bez posebne tehnike primjene, gel zauzima usku distribucijsku površinu u nosnoj šupljini, odnosno površinu na koju je direktno primijenjen. U različitim ispitivanjima, gelovi su u nosnu šupljinu primjenjivani štrcaljkama (156), a zbog viskoznosti gela razvijene su pumpe, koje omogućuju točno doziranje.

Na tržištu postoji gel s vitaminom B12 za nazalnu primjenu sa sistemskim djelovanjem (3).

3.6. Karakterizacija medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu

Medicinski proizvodi namijenjeni nazalnoj primjeni lijekova razvijaju se prema anatomskim i aerodinamičkim značajkama nosne šupljine te zajedno sa svojstvima samog pripravka određuju učinkovitost i sigurnost liječenja (3).

Europska agencija za lijekove (*European Medicines Agency*, EMA) i Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) objavile su smjernice i propise vezane za ispitivanja koja je potrebno provesti pri *in vitro* karakterizaciji ljekovitih oblika za nazalnu primjenu u razvojnoj fazi, kao i u kontroli kvalitete te pri ispitivanju bioraspoloživosti / bioekvivalencije (4, 5) (Tablica 3 i 4).

EMA u svom vodiču daje smjernice za osiguranje farmaceutske kvalitete lijekova za pulmonalnu i nazalnu primjenu - *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products* (4), dok FDA preporuča provođenje ispitivanja bioraspoloživosti i bioekvivalencije nakon primjene nazalnih aerosol pripravaka, kao i pripravaka u spreju za lokalnu primjenu – *Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action* (5).

EMA i FDA nisu u potpunosti usklađene glede zahtjeva koje stavljaju pred proizvođače pri razvoju ljekovitih pripravaka i medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu, iako i jedni i drugi *in vitro* karakterizacijom pripravaka nastoje osigurati potrebnu kvalitetu, stupanj sigurnosti i pouzdanosti primjene pripravaka prije izlaska na tržište. Pregled zahtjeva dan je u tablicama koje slijede.

Test	Stlačeni sprejevi s odmjernom dozom	Prašci	Kapi u jednodoznim i višedoznim spremnicima	Jednodozni i višedozni sprejevi
Specifikacije za gotov lijek				
Dostava pumpe/ventila	da, F	/	/	da, F
Dostavljena doza/ujednačenost sadržaja	/	da	da (za višedozne kapi)	da (za višedozne sprejeve)
Ujednačenost doze za vrijeme trajanja spremnika	da, F	/	/	da, F
Ujednačenost sadržaja/ujednačenost jedinice doziranja	ne, E	ne, E	da (za jednodozne kapi), E	da (za jednodozne sprejeve), E
Srednja dostavljena doza	da, E	da, E	da (za višedozne kapi), E	da (za višedozne sprejeve), E
Uzorak raspršenog oblaka	da, F	/	/	da, F

Raspodjela veličine kapljica/čestica	da	da	ne	da
Raspodjela veličine kapljica/čestica za API	da, za suspenzije, F	/	/	da, za suspenzije, F
Mikroskopska procjena	da, za suspenzije, F	/	/	/
Utjecaj čestica	da, F	/	/	da, F
Mikrobiološke granice	da	da	da	da
Sadržaj konzervansa	ne, E	ne, E	da, ukoliko je prisutan, E	da, ukoliko je prisutan, E
Ispitivanje konzervansa i stabilizirajućih agenasa	/	/	/	da, F
Sterilnost	ne, E	ne, E	da, ukoliko je lijek sterilan, E	da, ukoliko je lijek sterilan, E
Neto sadržaj/minimalno punjenje	da, F	/	/	da, F
Broj aktivacija po spremniku	da, E	da, E	/	da (za višedozirne nazalne sprejeve, E
Gubitak težine (stabilnost)	/	/	/	da, F
Leachables (stabilnost)	da, F	/	/	da, F
Osmolalnost	/	/	/	da, F
Viskoznost	/	/	/	da, F
Izgled i boja sadržaja i spremišnog sustava	da, F	/	/	/
Sadržaj vode ili vlage	da	da	ne	ne
Sadržaj dehidriranog alkohola	da, ukoliko je korišten kao otapalo	/	/	/
Udio gubitka curenjem	da	ne	ne	ne
Ispitivanje pritiska	da, ukoliko je korišten propelent, F	/	/	/

Tablica 3. Ispitivanja preporučena od regulatornih agencija EMA i FDA za specifikacije gotovog lijeka za nazalnu primjenu (157)

Tumač: **da** - test se preporuča za određeni farmaceutski oblik,
ne - određeni farmaceutski oblik ne podliježe testiranju,
/ - nema dostupnih podataka u vodičima,
F - zahtjev postoji samo u FDA vodiču,
E - zahtjev postoji samo u EMA vodiču
Leachables – kemijske komponente i anorganski spojevi koji migriraju iz samog lijeka, pakovanja ili spremnika, pod uobičajenim uvjetima tijekom perioda roka trajanja lijeka

Test	Stlačeni	Prašci	Kapi u	Jednodozni i

	sprejevi s odmjernom dozom		jednodoznim i višedoznim spremnicima	višedozni sprejevi
Karakterizacija/razvojne studije lijeka				
Fizička karakterizacija	da, za suspenzije, E	da, E	da, za suspenzije, E	da, za suspenzije, E
Prvo pokretanje i ponovno pokretanje *(engl. priming* i *repriming)*	da	ne	ne	da
Geometrija raspršenog oblaka	da, F	/	/	Da, F
Mikroskopska procjena	da, za suspenzije, F	/	/	/
Učinak nakon perioda bez upotrebe	da, F	/	/	/
Zahtjevi za protresivanjem	da, za suspenzije	ne	da, za suspenzije	da, za suspenzije
Opravdanje minimalnog punjenja	da, E	da, E	da, E	da, E
Extractables/leachables	da, E	ne, E	da, E	da, E
Djelotvornost nakon temperaturne promjene	da	ne	ne	da
Utjecaj okolišne vlage	da, E	da, E	ne, E	ne, E
Upute o čišćenju	da	da	da (za višedozne kapi)	da (za višedozne sprejeve)
Otpornost medicinskog proizvoda	da	da	da	da
Procjena učinka spreja pri samom iscrpljivanju sadržaja	da, F	/	/	da, F
Ujednačenost dostavljene doze kroz vrijeme trajanja spremnika lijeka	da, E	da, E	da (za višedozne kapi), E	da (za višedozne sprejeve), E
Učinak pohrane na raspodjelu veličina kapljica	da, za suspenzije, F	/	/	da, za suspenzije, F
Raspodjela veličine kapljica/čestica	da	da	ne	da (za višedozne sprejeve)
Učinak konzervansa (i održavanje sterilnosti)	ne	ne	da, ukoliko je prisutan	da, ukoliko je prisutan
Fotostabilnost	da, ukoliko je lijek izložen svjetlosti, F	da, ukoliko je lijek izložen svjetlosti, F	da, ukoliko je lijek izložen svjetlosti, F	da, ukoliko je lijek izložen svjetlosti, F
Depozicija aktivatora/dijela za usta	da	da	ne	da, E

Određivanje prikladnih uvjeta čuvanja	da, F	/	/	/
Stabilnost primarnog (nezaštićenog) pakovanja	da, F	/	/	da, F
Razvoj medicinskog proizvoda	da	da	da	da
Mikrobiološko testiranje	da, F	/	/	/
Utjecaj orijentacije doziranja	/	/	/	da, F
***In vitro* proporcionalnost doze**	da, za suspenzije više jačina, F	/	/	da, za suspenzije više jačina
Učinak niske temperature	da, E	ne, E	ne, E	ne, E

Tablica 4. Testovi preporučeni od regulatornih agencija EMA i FDA za karakterizaciju i razvoj pripravaka za nazalnu primjenu (157)

Tumač: **da** - test se preporuča za određeni farmaceutski oblik,

ne - određeni farmaceutski oblik ne podliježe testiranju,

/ - nema dostupnih podataka u vodičima,

F - zahtjev postoji samo u FDA vodiču,

E - zahtjev postoji samo u EMA vodiču

Extractables – kemijske komponente i anorganski spojevi koji migriraju iz materijala pod agresivnijim (stres) uvjetima

Smjernice FDA primarno se odnose na nazalne sprejeve i aerosol pripravke za lokalno djelovanje i pružaju vrlo detaljne informacije o provođenju *in vitro* karakterizacije tih sustava. Vodič preporuča korištenje *in vitro* metoda za procjenu bioraspoloživosti lijekova iz takvih pripravaka, ako se radi o otopinama. Uz uvjet da ispitivani i referentni pripravak sadrže jednake pomoćne tvari u istoj količini te imaju usporedive spremnike, pri utvrđivanju bioekvivalencije preporuča se provođenje *in vitro* ispitivanja kojima je moguće dokazati ekvivalentnost učinka. No, pri određivanju bioraspoloživosti i bioekvivalencije lijekova iz suspenzija, uz uobičajena *in vitro* ispitivanja, potrebno je provesti i *in vivo* ispitivanja. Kao i u slučaju otopina, bioekvivalencija će se lakše utvrditi ako ispitivani i referentni pripravak sadrže jednake pomoćne tvari u istoj količini te imaju usporedive spremnike.

In vivo ispitivanja uključuju ispitivanje bioekvivalencije s kliničkom potvrdom ishoda ispitivanja *(clinical endpoint)* (za utvrđivanje lokalne dostave lijeka) i farmakokinetičko ispitivanje (za utvrđivanje sistemske izloženosti lijeku). Takav pristup primjenjiv je u ispitivanju suspenzija primjenom kojih se postižu dovoljno velike, odnosno mjerljive koncentracije djelatne tvari u krvi. Za suspenzije djelatne tvari s lokalnim djelovanjem primjenom kojih se ne postižu mjerljive koncentracije u krvi, preporuča se ispitivanje bioekvivalencije s kliničkom potvrdom

ishoda za utvrđivanje ekvivalencije ispitivanog i referentnog pripravka s obzirom na lokalnu dostavu u nosnoj šupljini te ispitivanje s farmakodinamičkom ili kliničkom potvrdom ishoda ispitivanja za utvrđivanje ekvivalencije ispitivanog i referentnog pripravka s obzirom na sistemsku apsorpciju. *In vivo* ispitivanja se preporučuju zbog nemogućnosti točnog određivanja raspodjele veličine čestica u aerosol i sprej suspenzijskim nazalnim pripravcima. Raspodjela veličine čestica u suspenzijama može utjecati na brzinu i obim raspoloživosti lijeka na mjestu djelovanja u nosnoj šupljini i u sistemskoj cirkuaciji.

Smjernice EMA-e prvenstveno se odnose na razvojne farmaceutske studije i kriterije koje proizvođač treba zadovoljiti prije upućivanja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i izlaska na tržište. Za razliku od FDA smjernica, smjernice EMA-e su općenite i odnose se na sve pripravke za nazalnu primjenu, bez posebnih uputa za otopine, suspenzije ili praškaste pripravke.

Prema EMA-inim smjernicama potrebno je dokazati da je depozicija lijeka lokalizirana u nosnoj šupljini. EMA smatra dovoljnim dokaz da je većina kapljica/čestica veća od 10 μm, iako zahtjeva i određivanje raspona za dozvoljene granice promjera medijana raspodjele veličine čestica, kao i granice za dozvoljen udio čestica manjih od 10 μm, koji će se postaviti prema rezultatima dobivenih testiranjem serija lijekova ispitanih *in vivo* pivot kliničkim i/ili komparativnim studijama. To je bitan parametar, budući da se čestice manje od 10 μm lako odlažu u pluća, umjesto na ciljno mjesto u nosnoj šupljini.

I EMA i FDA u smjernicama naglašavaju važnost izvedbenih značajki medicinskih proizvoda.

EMA traži opis razvoja medicinskog proizvoda. Ukoliko se uvode promjene u njegovom oblikovanju ili proizvodnom procesu, treba razmotriti kako će to utjecati na učinkovitost primjene lijeka. Ukoliko je u kliničkim ispitivanjima korišten prototip medicinskog proizvoda, moraju se podastrijeti podaci koji pokazuju ekvivalentnu učinkovitost između korištenog prototipa i novog medicinskog proizvoda s kojim se namjerava izaći na tržište.

Uz standardne testove specifikacije spremnika (identifikacija, dimenzije), karakterizacija medicinskog proizvoda treba uključivati i dodatne testove, koji će potvrditi mogućnosti reproducibilne dostave lijeka. Na primjer, kod stlačenih pripravaka s odmjernom dozom treba ispititati masu raspršene doze individualnog spreja ili duljinu i promjer otvora aktivatora. Ispitivanja izvedbenih značajki inhalatora aktiviranih udahom moraju pokazati da sve ciljne skupine bolesnika mogu aktivirati medicinski prozvod. Također je naloženo da pokretni mehanizam mora biti dobro opisan u programu razvoja medicinskog proizvoda.

FDA smatra da je osiguranje ekvivalencije tim veće, ukoliko se koristi isti medicinski proizvod pri primjeni ispitivanog i referentnog pripravka, a to se posebno odnosi na odmjerni ventil, pumpu i aktivator. Ukoliko nije moguće koristiti isti, preporučuju da kritični parametri medicinskog proizvoda budu što sličniji između referentnog i ispitivanog lijeka. Preporuka je da volumeni odmjernih komorica i promjer otvora aktivatora budu isti.

Zajednički utjecaj svojstava pripravka i izvedbenih značajki medicinskog proizvoda određuju depoziciju lijeka u nosnoj šupljini, a time i terapijski učinak nazalno primijenjenog lijeka (157). Stoga u razvoju ljekovitog pripravka za nazalnu primjenu treba uzeti u obzir sve parametre koji mogu utjecati na konačni ishod primjene lijeka (158).

Sažetak zahtjeva koje postavljaju FDA i EMA odnose se na *in vitro* ispitivanja koja je potrebno provesti u razvojnoj fazi medicinskih proizvoda, a tiču se raspodjele veličina čestica/kapljica *(droplet size distribution-DSD)*, geometrije i uzorka raspršenog oblaka *(plume geometry/spray pattern)* te mase raspršene doze/validacije izvedbenih značajki raspršivača *(shot weigts/ validation of pump delivery)*.

3.6.1. Raspodjela veličine čestica *(Droplet size distribution*- DSD*)*

Raspodjela veličine kapljica/čestica (DSD) parametar je koji ovisi o svojstvima pripravka i izvedbenim značajkama medicinskog proizvoda, a značajno utječe na depoziciju lijeka u nosnoj šupljini (159). Za optimalno odlaganje pripravka u nosnoj šupljini, potrebno je izborom adekvatnog medicinskog proizvoda osigurati raspršivanje pripravka u čestice srednje veličine u rasponu od 30 do 120 μm (160). Ukoliko su čestice veće od 120 μm, depozicija se odvija u prednjim dijelovima nosne šupljine, a ukoliko je manja od 10 μm, čestice se mogu udahnuti i doći do pluća.

FDA i EMA preporučuju određivanje raspodjele veličine čestica metodom laserske svjetlosne difrakcije. Analiza veličine čestica laserskom svjetlosnom difrakcijom temelji se na činjenici da čestice prilikom prolaska kroz lasersku zraku raspršuju svjetlost pod kutovima koji izravno ovise o veličini čestica. Kut pod kojim čestica raspršuje svjetlost logaritamski raste sa smanjenjem veličine čestica. Velike čestice raspršuju svjetlost pod malim kutovima, ali s velikim intenzitetom, dok male čestice svjetlost raspršuju pod većim kutovima, ali s manjim intenzitetom. Uređaji za određivanje veličine čestica sastoje se od lasera kao izvora svjetlosti točno definirane valne duljine, detektora koji mjeri intenzitet raspršene svjetlosti pod raznim kutovima te jedinice odgovorne za raspršenje i ravnomjernu raspodjelu čestica u mjernoj ćeliji. Optički modeli za izračunavanje veličine čestica koriste Mie ili Fraunhofer teoriju.

Kada se određuje raspodjela veličine čestica, bilježe se mjerenja u određenim vremenskim intervalima tijekom trajanja mjernog procesa, prati se veličina kapljica u odnosu na zatamnjenje/propuštanje laserske zrake u određenim definiranim vremenskim intarvalima (na primjer svaku 1 ms). Na temelju toga, proces stvaranja spreja se može podijeliti u tri različite faze: formacijska faza (koju karakterizira brzo povećanje zatamnjenja i smanjenje veličine čestica), potpuno razvijena faza (gdje zatamnjenje i veličina čestica dostižu plato) i faza rasipanja (opisana brzim smanjenjem zatamnjenja i povećanjem veličine čestica)(5, 160).

Pri ispitivanju ekvivalencije *in vitro*, FDA preporuča određivanje veličine čestica na dvije udaljenosti u rasponu od 2 do 7 cm od vrha raspršivača, a te dvije udaljenosti moraju imati razmak od najmanje 3 cm. Podaci se prikupljaju u potpuno razvijenoj fazi i uključuju veličine čestica izražene kao D_{10}, D_{50}, D_{90} i kao raspon *(span)*, te podatke za frakcije čestica manjih od 10 μm.

D_{10} predstavlja promjer čestica od kojeg je manje 10 % čestica cijelog uzorka. D_{90} predstavlja promjer čestica od kojeg je manje 90 % čestica cijelog uzorka. D_{50} predstavlja promjer čestica za koji vrijedi da 50 % ukupnog broja čestica ima promjer veći od tog promjera i

50 % ukupnog broja čestica ima promjer manji od tog promjera. Ta vrijednost se predstavlja i kao medijan masene raspodjele *(mass median diameter).*

Raspon *(span)* (D_{90} -D_{10})/ D_{50} predstavlja širinu raspodjele čestica. Za čestice s užom raspodjelom, manja je i vrijednost raspona.

Za razliku od FDA, EMA daje manje informacija o potrebnim mjerenjima raspodjele veličine čestica kod nazalnih sprejeva. Međutim, traži određivanje granica dopuštenog raspona za promjere medijana raspodjele veličine čestica, kao i granice za dozvoljen udio čestica manjih od 10 μm. Granice se postavljaju temeljem rezultata dobivenih testiranjem serija lijeka *in vivo* (pivot klinička i/ili komparativna studija) (6).

Na raspodjelu veličine čestica utječu razni faktori kao što su svojstva pripravka, dizajn medicinskog proizvoda, aktivacijski parametri poput aktivacijske sile, udarne dužine, aktivacijske brzine, kuta sprejanja i udaljenosti između vrha raspršivača i laserskog snopa. Često se u izradi pripravaka za nazalnu primjenu koriste bioadhezivni polimeri s ciljem produljivanja vremena zadržavanja pripravka na nosnoj sluznici. Dodatak polimera dovodi do povećanja viskoznosti, što utječe na raspodjelu veličine čestica i depoziciju u nosnoj šupljini (161). U nekoliko ispitivanja pripravaka za nazalnu primjenu koji su sadržavali polimere kao što su metilceluloza, natrij karboksimetilceluloza, Carbopol, polietilenglikol i propilenglikol, uočeno je da s povećanjem koncentracije bioadhezivnog polimera raste i viskoznost pripravka, a posljedično i veličina čestica nazalnih sprejeva (161, 162, 163, 164).

Pripravci za nazalnu primjenu često sadržavaju i površinski aktivne tvari (surfaktante) koje mijenjaju površinsku napetost te tako mogu utjecati na raspodjelu veličine čestica. U ispitivanju utjecaja polisorbata 80 na raspodjelu veličine čestica nazalnih sprejeva uočeno je da je povećanje koncentracije polisorbata rezultiralo neznatnim smanjenjem veličine čestica (158, 162). Zaključeno je da površinska napetost ima neznatni učinak na raspodjelu veličine čestica (157).

Osim svojstava samih pripravaka, važno je razmotriti i svojstva medicinskog proizvoda koja utječu na veličinu i raspodjelu veličine čestica dostavljenih u nosnu šupljinu. Primjerice, različite višedozne pumpice raspršivača za nazalnu primjenu rade na istom principu, ali se mogu razlikovati u izvedbi. Uzrok tome mogu biti različite modifikacije vrtložne komorice i ulaznih kanalića, promjena dimenzija i geometrije otvora i razlike u pritisku koji potisne određeni volumen pripravka iz komorice prije raspršivanja (88). U jednom istraživanju usporedba izvedbi dviju različitih pumpica raspršivača za nazalnu primjenu provedena je određivanjem veličine raspršenih čestica (111). U prvoj studiji utvrđena je statistička razlika u D_{50} vrijednostima mjerenja napravljenih na različitim udaljenostima između vrha raspršivača i laserskog snopa. U drugoj studiji nisu uočene značajne razlike u D_{10} i D_{50}, ali jesu u D_{90} i to za 13 % (111). Ispitan je i utjecaj dizajna pumpice na raspodjelu veličine čestica i zaključeno je da otvor raspršivača utječe na veličinu emitiranih čestica. Naime, promjene u promjeru, obliku i duljini otvora utječu na kompresijske sile, trenje i brzinu emitiranih čestica (162). Utvrđeno je da je utjecaj svojstava pripravaka na D_{50} statistički značajniji od utjecaja dizajna medicinskog proizvoda na isti parametar (157).

Čimbenici koji mogu utjecati na rezultate određivanja raspodjele veličine čestica su odabrane vremenske točke mjerenja, udaljenost do mjerne zone te kut sprejanja. FDA preporuča mjerenje DSD za vrijeme potpuno razvijene faze spreja, što omogućuje najviši stupanj

reproducibilnosti (168) i najstabilnije vrijednosti veličine čestica (165). Odabir pogrešne vremenske točke mjerenja može rezultirati krivom procjenom DSD.

Pri *in vitro* određivanju ekvivalencije, FDA traži odabir jedne ili dvije udaljenosti između vrha raspršivača i laserskog snopa u rasponu od 2 do 7 cm. Udaljenost između vrha raspršivača i laserskog snopa utječe na određivanje raspodjele veličine čestica, zbog različitih brzina kapljica, dinamike oblaka i različite zastupljenosti čestica po veličini ovisno o mjernoj zoni (6, 162, 164). U literaturi postoje kontroverzni podaci o utjecaju udaljenosti između vrha raspršivača i laserskog snopa na točnost mjerenja raspodjele veličine čestica. Tako je u jednom ispitivanju pokazano da se s povećanjem navedene udaljenosti (1-5 cm) smanjuju D_{10}, D_{50} i D_{90} vrijednosti (164). U drugom ispitivanju u kojem je raspodjela veličina čestica određivana pri udaljenostima vrha raspršivača od laserskog snopa od 1 do 9 cm utvrđeno je smanjenje D_{50} vrijednosti s povećanjem navedene udaljenosti do 3 cm, nakon čega je D_{50} vrijednost rasla, dosežući najveću vrijednost pri udaljenosti vrha raspršivača od laserskog snopa od 9 cm (6). Takva zapažanja mogu se objasniti činjenicom da česticama treba više vremena da prevale put od vrha raspršivača do udaljenijeg laserskog snopa. Kroz dulje vrijeme veća je i vjerojatnost da se male kapljice spoje u veće kapljice, što rezultira cjelokupnim povećanjem veličine čestica u raspršenom oblaku. U nekim ispitivanjima uočeno je i smanjenje veličine čestica s porašću odaljenosti vrha raspršivača od laserskog snopa, što je objašnjeno pretpostavkom da s većim udaljenostima dio čestica izlazi iz mjerne zone, rezultat čega je veći postotak malih čestica u oblaku i izmjereni podaci nisu reprezentativni primjer raspodjele veličine čestica u spreju. (162).

Drugi važan parametar postavki određivanja raspodjele veličina čestica je kut sprejanja. U jednom istraživanju je variran kut sprejanja od 0˚ do 90˚. Za kutove sprejanja od 0˚ do 10˚ nisu se mogli prikupiti podaci, budući da nakon aktivacije doza nije isitisnuta. Raspodjela veličine čestica nije se značajno mijenjala pri kutovima sprejanja od 20˚ do 90˚ (157). Za rutinska mjerenja preporuča se kut sprejanja od 70˚ do 80˚ jer taj raspon odgovara uvjetima pri kojima i bolesnici primjenjuju sprejeve u nosnu šupljinu.

Parametri aktivacije mogu utjecati na raspodjelu veličine čestica, te se trebaju pažljivo postavljati za svaki medicinski proizvod, uzimajući u obzir ciljnu grupu ljudi koja će ih primjenjivati (pedijatrijske/gerijatrijske postavke ili odrasli). Brzina aktivacije ima znatan utjecaj na raspodjelu veličine čestica. Uočeno je da se povećanjem brzine aktivacije smanjuje D_{10}, D_{50}, D_{90} (6). Također, povećanjem sile aktivacije dolazi do smanjenja vrijednosti D_{50} (162). Testiranje aktivacijske sile mora oponašati silu za koju se očekuje da će je određena skupina bolesnika primijeniti. Ispitivan je i utjecaj udarne dužine na raspodjelu veličine čestica i zaključeno je da taj faktor nema značajan utjecaj na veličinu čestica u normalnom rasponu aktivacije (6, 166).

3.6.2. Geometrija i uzorak raspršenog oblaka *(Plume geometry and spray pattern)*

Određivanje geometrije raspršenog oblaka zahtjeva slike bočnog prikaza emitiranog spreja paralelnog s osi oblaka, dok je za procjenu uzorka potrebna slika osnog presjeka oblaka na definiranoj udaljenosti od vrha raspršivača. Zahtjevi za procjenom geometrije i uzorka

raspršenog oblaka postavljeni su samo od strane FDA, dok EMA nije uključila ta ni slična ispitivanja u svoje smjernice. FDA preporuča korištenje *„high-speed*" fotografije ili ploče laserske svjetlosti i *„high-speed"* digitalne fotografije za određivanje geometrije oblaka. S takvom tehnikom moguće je pratiti razvoj oblaka i definirati oblik. FDA preporuča određivanje širine oblaka s veće udaljenosti od dvije udaljenosti izabrane za procjenu uzorka oblaka. Prema tome, podaci o širini oblaka komplementarni su s podacima o uzorku oblaka. Obavezno je provođenje analize uzorka raspršenog oblaka kao vida kontrole kvalitete, prije davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Određivanje geometrije oblaka ispitivanje je koje predstavlja dio *in vitro* karakterizacije lijeka i nije ga potrebno provoditi u rutinskim ispitivanjima kvalitete.

Uzorak raspršenog oblaka može se analizirati na dva načina. U prvom slučaju se koristi adekvatna površina, npr. ploča za tankoslojnu kromatografiju, a vizualizacijska tehnika mora biti specifična za djelatnu tvar. Procjena se može učiniti ručno ili automatskom analizom slike, u koju treba uključiti kut, širinu i visinu oblaka. Kod ručne procjene uzorka spreja mora biti identificirano približno težište mase oblaka *(Center of mass*, COM*)*, a maksimalni promjer *(Dmax)* i minimalni promjer *(Dmin)* trebaju se nacrtati kroz centar da bi se odredila veličina uzorka oblaka. Ovalni omjer je definiran kao *Dmax/Dmin*, može se odrediti kao kontrola oblika uzorka.

Automatskom analizom slike uz softversku podršku može se odrediti opseg stvarnog oblika i centar gravitacije *(Center of gravity*, COG*)*, što se smatra objektivnijom analizom uzorka spreja. U drugom slučaju za analizu se može koristiti ploča laserske svjetlosti i *„high-speed"* digitalna fotografija, koja dozvoljava vizualizaciju poprečnog presjeka oblaka.

Automatska analiza slike može uključiti određivanje opsega stvarnog oblika, i određivanje COG, COM, *Dmin*, *Dmax*, kao i površine analiziranog oblika. Mjerenja uzorka spreja moraju biti napravljena na dvije udaljenosti od vrha raspršivača, a odabrane udaljenosti moraju biti najmanje 3 cm udaljene unutar raspona od 3 do 7 cm.

Dva važna svojstva ljekovitog pripravka koja mogu utjecati na geometriju i uzorak raspršenog oblaka su viskoznost i površinska napetost. Tako je, primjerice, povećanje viskoznosti otopine dodatkom mikrokristalinične celuloze/natrij karboksimetilceluloze (0,25 % - 2 %, m/v) rezultiralo smanjenjem kuta, a povećanjem širine i visine oblaka (166). Analize uzorka oblaka su pokazale da je došlo do smanjenja *Dmin*, dok je kod D_{max} uočena razlika kod pripravaka koje su sadržavali 0,25 % i 0,5 % viskoznog ekscipijensa. Velike promjene u ovalnom omjeru nisu uočene (166). Nije utvrđen značajan utjecaj površinske napetosti na geometriju i uzorak raspršenog oblaka (158).

Proučavan je i utjecaj dizajna medicinskog proizvoda na geometriju i uzorak raspršenog oblaka. Tako je, primjerice, pri ispitivanju izvedbenih značajki dviju nazalnih pumpica raspršivača različitog dizajna uočena statistička razlika u kutu spreja, širini i visini oblaka (geometrija oblaka), kao i u D_{min}, D_{max} i u omjeru ovalnosti (uzorak oblaka) (111).

Postavke mjerenja i parametri aktivacije utječu na geometriju i uzorak raspršenog oblaka. Određivanje uzorka oblaka može se provesti potpuno automatiziranim postupkom, što povećava i objektivnost analize, dok se mjerenja geometrije oblaka provode poluautomatiziranim postupkom, budući da analitičar mora ručno izabrati okvir slike u potpuno razvijenoj fazi spreja (6). Udaljenost između vrha raspršivača i ploče za tankoslojnu kromatografiju ili laserske ploče utječe na rezultat. Tako je uočena razlika između dva medicinska proizvoda kada su mjerenja napravljena na dvije navedene udaljenosti (od 3 cm i 6 cm). Pokazano je da s povećanjem navedene udaljenosti dolazi do povećanja površine uzorka

oblaka pri svim testiranim aktivacijskim parametrima, ali da udaljenost nema učinak na ovalni omjer uzorka oblaka (6).

U literaturi nema podataka o tome utječe li sila aktivacije na ove karakteristike. No, bilo bi logično za pretpostaviti, prema mjerenjima raspodjele veličine čestica, da će se kut oblaka smanjivati sa smanjenjem sile aktivacije, budući da se dostupna energija za raspršivanje otopina također smanjuje, stvarajući veće kapljice i uži oblak spreja. U ovom kontekstu najvažniji parametar aktivacije je brzina aktivacije. Njezinim povećanjem, povećavaju se kut i širina oblaka te površina uzorka oblaka, uz blago smanjenje ovalnosti uzorka (6, 158). Dužina udara ima minimalni utjecaj; povećanje dužine udara dovodi do blagog povećanja kuta i širine oblaka, kao i površine uzorka, ali utjecaj nije značajan za normalni raspon aktivacije (6, 158).

3.6.3. Masa raspršene doze/validacija izvedbenih značajki raspršivača *(Shot weights/validation of pump delivery)*

Određivanje mase raspršene doze služi provjeri funkcionalnosti ventila i procjeni reproducibilnosti rada pumpica, a u svrhu reproducibilnog i preciznog doziranja (5, 167). Pri određivanju mase raspršene doze, medicinski proizvod se treba izvagati prije i poslije svake aktivacije na analitičkoj vagi, da bi se procijenila emitirana masa. Ovaj zahtjev postavlja samo FDA. EMA zahtjeva procjenu ujednačenosti isporučenih doza za vrijeme trajanja spremnika *(delivered dose uniformity through container life)* i potvrdu o srednjoj dostavljenoj dozi, dok FDA zahtjeva procjenu rada pumpice i određivanje ujednačenosti sadržaja jednog potiska spreja *(spray content uniformity)*. EMA zastupa stajalište da je za otopine prihvatljivo ispitivati ujednačenost mase po jednoj aktivaciji, umjesto ujednačenosti sadržaja spremnika, ukoliko je dano prikladno objašnjenje za korištenje (4).

FDA preporuča potvrdu rada pumpice, i predlaže postavljanje kriterija prihvaćanja za kontrolu mase individualnog potiska spreja unutar raspona od 15 % postavljene ciljne vrijednosti, a srednja vrijednost unutar 10 % srednje ciljne vrijednosti (5).

Dodatak tvari koje utječu na viskoznost i površinsku napetost ima kontroverzan utjecaj na masu raspršene doze, odnosno izvedbene značajke pumpice. Tako, je primjerice utvrđen utjecaj natrij-karboksimetilceluloze i polisorbata 80 na masu raspršene doze placebo otopine (158), dok dodatak metilceluloze u otopinu dezmopresina nije utjecao na masu doze, odnosno točnost doziranja (161).

Dimenzije odmjerne komorice unutar pumpe određuju volumen i masu doze koja se primjenjuje medicinskim proizvodom. U skladu s tim, pri primjeni pumpica različitih proizvođača, ne mijenja se masa raspršene doze ako je potvrđen isti odmjerni volumen uspoređenih medicinskih proizvoda (111). Promjenom dimenzija odmjerne komorice mijenja se i masa raspršene doze. Uobičajeno, nazalne pumpice raspršivača oslobađaju 100 µl otopine jednim potiskom, no moguć je raspon dozirnih volumena od 25 do 200 µl.

Rukovanje medicinskim proizvodom može utjecati na učinkovitost dostavne pumpe. Uočeno je da je masa raspršene doze pod utjecajem udarne duljine, budući da utječe na volumen koji je povučen u odmjernu komoricu ventila (6). Za pravilnu aktivaciju medicinskog proizvoda,

udarna duljina ne smije biti manja od 3,8 mm, budući da se tada i dostavljena doza smanjuje za čak 90 %. Uočeno je da se dostavljena masa povećava s povećanjem udarne duljine, a optimalna za ispitivani medicinski proizvod je 4 -5 mm (7).

Aktivacijska brzina i aktivacijsko ubrzanje nisu pokazale značajan utjecaj na masu raspršene doze (6).

3.7. Procjena nazalne depozicije i mukocilijarnog čišćenja

Pri procjeni nazalne depozicije ljekovitog pripravka ispituje se mjesto depozicije i količina odloženih čestica primijenjenog pripravka. Količina odloženih čestica određuje se iz razlike između udahnutih i izdahnutih čestica pomoću kalupa/modela ili ispitivanjima *in vivo* (3).

S razvojem visoko rezolucijske CT *(Computed tomography)* i MRI *(Magnetic resonance imaging)* tehnologije moguće je napraviti točnu trodimenzionalnu rekonstrukciju kompleksne anatomije nosne šupljine. Područje računalne dinamike fluida (*Computational fluid dynamics,* CFD) progresivno raste i danas omogućuje simulaciju nazalne aerodinamike i putova depozicije ljekovitog pripravka. Daljnjim razvojem primijenjenih tehnologija, CFD simulacije će zasigurno imati sve važniju ulogu i sve veće mogućnosti realističnih prikaza fiziologije nosne šupljine i nazalne depozicije ljekovitih pripravaka (2).

Napredak u slikovnoj dijagnostici i kompjuterskim softverima, omogućio je stvaranje fizičkih modela od krutih materijala modernim trodimenzionalnim tehnikama printanja, poput stereolitografije s točnom nazalnom geometrijom i dimenzijama. Modeli napravljeni od mekših materijala, poput silikona, nude mogućnosti realističnijeg povezivanja medicinskog proizvoda i izrađenog modela. Ipak, danas dostupni modeli izrađeni od silikona još nisu u mogućnosti realistično prikazati dinamiku nosnih valvula i cikličke fiziološke promjene nosne sluznice (168). Komercijalno je dostupan silikonski model nosne šupljine japanskog proizvođača Koken Co., Ltd (Slika 34). Navedeni model nosne šupljine je do sada korišten u nekoliko istraživanja u kojima je ispitivan utjecaj disanja, svojstava pripravka i izvedbenih značajki različitih raspršivača na mjesto depozicije ljekovitog pripravka (112, 166, 169).



Slika 34. Silikonski model nosne šupljine japanskog proizvođača Koken Co., Ltd (170)

Ispitivanja su temeljena na fotometrijskoj analizi slika nosne šupljine nakon primjene ljekovitog pripravka, koja omogućuje kvantifikaciju depozicije pripravka. Ograničenja modela su nedovoljno dobra izvedba nosnih valvula (171), te nemogućnost prikaza važnih dinamičkih aspekata. Ipak, pokazano je da se modeli nosne šupljine, pogotovo u sprezi s inovativnim tehnikama kao što je fotometrija, mogu koristiti u razvoju novih medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu.

In vivo ispitivanja depozicije ljekovitog pripravka, kao i relevantna klinička ispitivanja, smatraju se još uvijek nužno potrebnima. Naime, *in vitro* ispitivanja i metode slikovne dijagnostike u *in vivo* uvjetima imaju važnost u razvoju medicinskih proizvoda, ali za određivanje učinkovitosti nazalne primjene lijeka različitim medicinskim proizvodima potrebno je provođenje randomiziranih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja (119). Pri praćenju depozicije nazalno primijenjenog ljekovitog pripravka vrlo često se koristi scintigrafija. To je neinvazivna dijagnostička metoda kojom se snima raspodjela radioaktivnih tvari - radioizotopa, koji emitiraju gama-zračenje i koji se nakupljaju u pojedinim organima ili organskim sustavima tijela. Scintigram je snimak koji se dobiva scintigrafijom, pomoću uređaja koji se naziva gama-kamera. Brojna ispitivanja temeljena na scintigrafiji kao metodi praćenja depozicije nazalno primijenjenog lijeka, potvrdila su da primjena konvencionalnih pumpica raspršivača, stlačenih inhalatora s odmjernom dozom, atomizatora, i praškastih medicinskih proizvoda, rezultira depozicijom pretežno u prednjim, ne-cilijarnim regijama nosa, ispred i na uskim nosnim valvulama. Takva depozicija smatra se suboptimalnom s obzirom da je terapijska učinkovitost veća pri dubokoj i prostranoj nazalnoj depoziciji (26, 92, 100, 113, 118, 172, 173).

Provedena ispitivanja potvrdila su da inicijalno mjesto depozicije ljekovitog pripravka značajno utječe i na brzinu mukocilijarnog čišćenja (26, 27). U jednom ispitivanju uspoređena je nazalna depozicija i mukocilijarni klirens ljekovitog pripravka primijenjenog konvencionalnom pumpicom raspršivača (100 µl) i dahom aktiviranog *Bi-Directional* medicinskog proizvoda. Postotak doze zaostao u nosnoj šupljini 30 minuta nakon primjene bio je dvostruko veći pri primjeni pumpice raspršivača nego pri primjeni *Bi-Directional* medicinskog proizvoda (46% *vs*. 23%). Utvrđeno je da je razlog tome zadržavanje ljekovitog pripravka primijenjenog pumpicom raspršivača u prednjim anteriornim ne-cilijarnim dijelovima nosne šupljine. Pri primjeni *Bi-Directional* medicinskog proizvoda utvrđena je tri puta veća i reproducibilnija depozicija pripravka na cilijarnoj respiratornoj sluznici iza nosnih valvula, a pogotovo u gornjim stražnjim segmentima nosa (26). U drugom ispitivanju uspoređena je primjena praškastog ljekovitog pripravka pumpicom raspršivača i *Bi-Directional* medicinskim proizvodom. Uočena je slična razlika u mjestu depozicije i mukocilijarnom klirensu ovisno o korištenom medicinskom proizvodu. Time je još više ukazano na važnost takvih razmatranja pri razvoju ili usporedbi medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu (27).

Postoje tri faze mukocilijarnog čišćenja ljekovitog pripravka nakon nazalne primjene.

1. Prva faza započinje odmah nakon primjene, a prvenstveno se odnosi na primjenu (većeg volumena) tekućeg pripravka. Radi se o vrlo brzom klirensu pripravka, koji nastaje zbog gutanja i brzog prolaska pripravka do farinksa. Posebno se odnosi na primjenu kapi za nos.

2. Druga faza traje otprilike 15 minuta i odgovara brzini mukocilijarnog čišćenja frakcije inicijalno odložene na cilijarnu respiratornu sluznicu na i izvan nosnih valvula (3, 26, 27, 95, 100).

3. Treća produljena faza predstavlja sporo uklanjanje ostataka pripravka odloženog u prednjim ne-cilijarnim dijelovima nosa i može trajati satima, ukoliko se ne odstrani mehanički, puhanjem ili brisanjem nosa (100).

Druga i treća faza odgovorne su za bifazični profil mukocilijarnog čišćenja. Ovisno o početnom razdjeljivanju formulacije između anteriornih ne-cilijarnih i posteriornih cilijarnih

područja, može se odrediti stopa čišćenja i zadržana količina lijeka u nosu. Tekući pripravci se u zdravih osoba uklone iz nosne šupljine mukocilijarnim mehanizmom čišćenja za otprilike 30 min sa visokom varijabilnošću ovisno o mjestu depozicije, fiziološkim i okolišnim čimbenicima. Jasno je uočeno da je klirens sprejeva mnogo niži od klirensa kapi za nos (174, 175). Pri razvoju novih ljekovitih pripravaka za nazalnu primjenu cilj je produljiti vrijeme zadržavanja ljekovitog pripravka na respiratornoj sluznici iza nosnih valvula. Neke od mogućnosti su korištenje tiksotropnih ili bioadhezivnih polimera ili tvari koji usporavaju cilijarnu aktivnost. Ukoliko se radi o nazalnoj primjeni djelatne tvari sa sistemskim djelovanje mogu se dodati i pospješivači aporpcije (65, 129). Cilj je smanjiti količinu pripravka koja brzo prolazi kroz nos i guta se u prvoj fazi mukocilijarnog čišćenja, smanjiti količinu koja se odlaže izvan nosa i povećati količinu pripravka koja dolazi do respiratorne mukozne površine.

Primjena tradicionalnih pumpica raspršivača u odnosu na primjenu kapi za nos osigurava bolju terapijski učinak nazalno primijenjenog lijeka, posebice ukoliko se radi o lijeku sa sistemskim djelovanjem. Naime, raspršivanjem pripravka u male kapljice znatno se povećava dodirna površina između ljekovitog pripravka i nosne sluznice, čime se znatno povećava apsorpcija lijeka u raspoloživom vremenu. Također, višekratnom primjenom manjih volumena (doza) ljekovitog pripravka (npr. 2x50 µl) u obliku spreja za nos postiže se veća apsorpcija lijeka nego jednokratnom primjenom većeg volumena istog priprvka (npr. 1x100 µl) (65, 129). Naime, nazalna primjena većeg volumena ljekovitog pripravka rezultira većom depozicijskom površinom, a njegovo zadržavanje u nazalnoj šupljini je kraće zbog većeg odlaganja u stražnje cilijarne dijelove. Posljedica je manja bioraspoloživost lijeka nego pri višekratnoj primjeni manjih volumena ljekovitog pripravka (114).

Način primjene ljekovitog pripravka u nos je vrlo važan, pogotovo pri primjeni kapi za nos. Primjena kapi u ležećem položaju sa zabačenom glavom unatrag, rezultira brzim prolaskom formulacije u farinks. Za osiguranje dobre raspodjele kapi u nosnoj šupljini, predložena je primjena kapi u ležećem položaju, nakon čega se glava treba nagnuti prvo u desnu, a onda u lijevu stranu i potom u početni položaj. U svakom položaju treba ostati oko 30 sekundi (176). Ukoliko se nakon primjene kapi za nos brzo udahne (s ciljem sprječavanja istjecanja pripravka) postiže se znatno slabija raspodjela pripravka u nosnoj šupljini (177).

Kut primjene spreja utječe na površinu depozicije u nosnoj šupljini. Promjena kuta sa 60˚ na 30˚ rezultira odlaganjem u posteriornom području nosne šupljine i bržim klirensom ljekovitog pripravka (100). Važno je i pitanje je li pri ispitivanju depozicije ljekovitog pripravka medicinski proizvod primijenio sami ispitanik ili je to učinio asistent tehničar. Primjena od strane samog ispitanika mnogo je bliža situacijama u stvarnom životu, ali neizostavno uvodi i više varijabilnosti. U ispitivanju koje je potaknulo to pitanje praćena je depozicija radioaktivnog inzulina primijenjenog nazalno u obliku spreja. U pet od šest ispitanika nakon samostalne primjene utvrđeno je depozicija većine pripravka u prednjim dijelovima nosa. Također, kod tih ispitanika nije bilo traga inzulina u sistemskoj cirkulaciji (178).

4. RASPRAVA

Nazalna primjena lijekova odavno je prepoznata kao logičan izbor u liječenju lokalnih oboljenja sluznice nosa i paranazalnih sinusa, kao što su nazalna kongestija, rinitis alergijskog i nealergijskog podrijetla, sinusitis i nazalna polipoza. Uobičajeni lijekovi u liječenju navedenih oboljenja su vazokonstriktori/dekongestivi, antihistaminici i kortikosteroidi.

Oralna primjena je još uvijek najpoželjniji put primjene lijekova sa sistemskim učinkom. No, neki lijekovi (primjerice, peptidi i proteini) se ne mogu primijeniti oralnim putem, s obzirom na malu bioraspoloživost uslijed nestabilnosti i brze razgradnje u probavnom sustavu ili opsežne eliminacije prilikom prvog prolaska kroz jetru. Stoga je najčešći put primjene takvih lijekova parenteralni put. Nedostatci parenteralne primjene lijekova uključuju nemogućnost samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, nesuradljivost bolesnika zbog osjećaja boli i neugode, opasnost od infekcije ili nekroze na mjestu primjene, skupa i kompleksna proizvodnja, koja zahtjeva osiguranje sterilnosti pripravka te kontrolu pirogena.

Nazalna primjena lijekova sa sistemskim učinkom otvara mogućnosti poboljšanja njihovog terapijskog potencijala, a sam put primjene je bezbolan i bolesnicima blizak. Nosna sluznica je dobro permeabilna i prokrvljena, a jedna regija (olfaktorno područje) je direktno povezana s cerebrospinalnom tekućinom, što omogućuje i direktan pristup SŽS-u. Korištenje nosne šupljine za sistemsku dostavu lijeka nudi prednost brzog nastupa djelovanja zbog zaobilaženja probavnog sustava i metabolizma prvog prolaska kroz jetru, što omogućuje smanjenje doze primijenjenog lijeka, brzo postizanje terapijske koncentracije u krvi, brži nastup faramceutskog djelovanja i smanjenje nuspojava na lijek.

Nazalni pripravci djelatnih tvari sa sistemskim učinkom razvijeni su za veći broj indikacija. Na tržištu postoje nazalni pripravci za liječenje migrene (sumatriptan, zolmitriptan), probadajuće boli uzrokovane karcinomom (morfin, fentanil), raka prostate (buserelin), za stimulaciju poroda i laktacije (oksitocin), dijabetes insipidusa i prevencije i kontrole polidipsije i poliurije (desmopresin).

Nazalni put je i atraktivan put primjene cjepiva, a pruža mogućnost razvoja lokalnog i sistemskog imunološkog odgovora, a prednosti u odnosu na parenteralni put su brza imunizacija bez potrebe steriliziranja pripravaka i korištenja igala.

No, anatomske, fiziološke i aerodinamičke značajke nosne šupljine predstavljaju prepreke depoziciji nazalno primijenjenih lijekova i ne smiju se zanemariti. Svakako, na umu treba imati činjenicu da je uz disanje, primarna funkcija dišnih putova zaštita osjetljivih pluća od utjecaja agresivnih i potencijalno štetnih čimbenika. Nos djeluje kao mehanički filtar koji zadržava većinu čestica većih od 10 μm, a manje od 2 μm prolaze u donje dišne putove. Sistemskom djelovanju nazalno primijenjenog lijeka prethodi apsorpcija lijeka, koja ovisi o fiziološkim značajkama nosne sluznice i fizičko-kemijskim svojstvima lijeka i ljekovitog pripravka.

Anatomska građa nosa nastoji zaštiti unutrašnjost nosne šupljine, a prvi korak u tome predstavljaju nosne valvule, uske, trokutaste građe, smještene odmah na ulazu u nosnu šupljinu i prva su prepreka slobodnom prolazu lijeka. Nosne valvule, kompleksna nosna geometrija s dinamičkim i cikličkim fiziološkim izmjenama, osiguravaju učinkovito filtriranje i

kondicioniranje udahnutog zraka, kao i optimizaciju izmjene plinova i zadržavanja tekućine za vrijeme izdisaja.

Respiratorna sluznica nosne šupljine prekrivena je slojem sluzi, koja zajedno s cilijama respiratornog epitela čini mukocilijarni aparat čišćenja koji sprječava prodor udahnutih čestica i mikroorganizama u donje dišne putove. Čestice prianjaju ili se otapaju u sloju sluzi. Brza frekvencija rada cilija uklanja sluz, a time i uhvaćene čestice usmjerava prema nazofarinksu. Mehanizam mukocilijarnog čišćenja također predstavlja prepreku učinkovitoj dostavi lijekova u nos, jer skraćuje vrijeme raspoloživo za apsorpciju lijeka.

U nosu postoje enzimi koji dijelom metaboliziraju nazalno primijenjene lijekove, dok transportni sustavi aktivnim prijenosom molekula lijeka iz stanice, sprječavaju prijenos lijeka u krvotok i SŽS.

Dok o fizičko-kemijskim svojstvima lijeka ovisi mehanizam prijenosa kroz sluznicu nosa, farmaceutski oblik i način primjene utječu na mjesto prvog kontakta ljekovitog pripravka sa sluznicom, vrijeme zadržavanja u nosnoj šupljini te na fiziološke funkcije nosa tj. sigurnost primjene.

Brzina i opseg nazalne apsorpcije ovise o intrinzičkim svojstvima lijeka. Male lipofilne molekule su dobro permeabilne i prolaze kroz epitel transcelularnim putom, dok hidrofilne molekule ovisno o molekulskoj masi mogu prijeći transcelularno ili paracelularno. Bioraspoloživost nazalnih lijekova manje molekulske mase je oko 10 %, a kod lijekova veće molekulakse mase manja je od 1 %.

Stupanj ionizacije lijeka također utječe na nazalnu apsorpciju. Ioniziranost lijeka ovisi o pK_a lijeka i o pH mjesta apsorpcije. Utvrđeno je da se molekule bolje apsorbiraju kada su u neioniziranom obliku jer su tada lipofilnije.

Idealan lijek za nazalnu primjenu bi trebao biti lipofilan, male molekulske mase, neutralan pri fiziološkom pH i dovoljno dobro topljiv u vodi, da bi se primjenom relativno malog volumena otopine osigurala primjena učinkovite doze.

Istraživanja i napori su usmjereni k razvoju inovativnih pripravaka za nazalnu primjenu lijekova sa sistemskim učinkom. Razvijaju se sredstva za prilagođavanje apsorpcije (modulatori apsorpcije), s ciljem optimiranja farmakokinetičkog profila lijekova koji se i inače dobro asporbiraju preko nosne sluznice, te pospješivači apsorpcije hidrofilnih lijekova male molekulske mase i bioloških lijekova (proteina i peptida) koji se nedostatno apsorbiraju. Razvijaju se i ispituju mukoadhezivni polimeri, kojima se nastoji produljiti vrijeme zadržavanja pripravka u nosnoj šupljini, a time i vrijeme raspoloživo za apsorpciju lijeka. S ciljem sprječavanja razgradnje lijeka utjecajem enzima, sintetiziraju se prolijekovi ili se uvode inhibitori nazalnih peptidaza i proteaza. Razvijaju se također i terapijski sustavi mikrometarskih i nanometarskih veličina, kojima bi se povećala stabilnost, topljivost i permeabilnost uklopljene djelatne tvari kroz biološke mebrane.

Imajući na umu gore navedene, potencijalne prepreke učinkovitoj dostavi lijekova u nosnu šupljinu, uviđa se važnost načina primjene ljekovitog nazalnog pripravka odnosno razvoja odgovarajućeg medicinskog proizvoda za nazalnu primjenu.

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.

Medicinski proizvodi za nazalnu dostavu tekućih oblika su višedozne kapaljke za primjenu kapi za nos, jednodozni spremnici za primjenu kapi za nos, kateteri za primjenu kapi za nos, mehaničke pumpice raspršivača za nos u koje se ubrajaju elastične bočice za iskapavanje, višedozne pumpice raspršivača s odmjernom dozom, jednodozne i dvodozne pumpice raspršivača za nos, raspršivači s potisnim plinom (poput stlačenih inhalatora s odmjernom dozom), te električni atomizatori. Medicinski proizvodi namijenjeni nazalnoj primjeni praškastih formulacija su mehanički raspršivači prašaka, inhalatori aktivirani udahom i insuflatori.

Svaki od navedenih medicinskih proizvoda bi trebao osigurati točnost i reproducibilnost doziranja, te ovisno o namjeni formulacije (radi li se o lokalnom, sistemskom učinku ili direktnoj dostavi u mozak) osigurati dostavu samog pripravka na prikladno mjesto u nosnoj šupljini.

Starije generacije medicinskih proizvoda, često u upotrebi, poput standardnih nazalnih pumpica raspršivača, pokazuju manjkavosti u dostavi na ciljna mjesta, npr. dostava flutikazona u gornje nosne hodnike kod liječenja kroničnog rinosinusitisa. Primijenjeni lijek nije dovoljno učinkovit, iako primijenjena doza nije upitna. Nažalost, terapijski potencijal nije postignut, velikim dijelom zbog anatomskih karakteristika nosne šupljine, ali i zbog izvedbenih značajki medicinskog proizvoda. Tradicionalne pumpice raspršivača dostavljaju dozu lijeka primarno u prednje dijelove nose šupljine, a za učinkovito djelovanje potrebna je dostava čestica spreja iza nosnih valvula.

Danas se istraživači okreću razvijanju inovativnih medicinskih proizvoda i tehnologija raspršivanja ljekovitih pripravka, s ciljem povećanja bioraspoloživosti lijekova nakon nazalne primjene i poboljšanja ishoda liječenja.

Najbolje rezultate na tom polju postiže tvrtka *OptiNose US Inc*. koja je razvila inovativni medicinski proizvod za nazalnu primjenu tekućih i praškastih ljekovitih pripravaka, a za postizanje lokalnog i sistemskog učinka. Inovativnost ovog medicinskog proizvoda je zapravo njegova jednostavnost, koja iskorištava kombinaciju posebnih anatomskih i aerodinamičkih karakteristika nosne šupljine u postizanju ciljane depozicije primijenjenog pripravka. Lijek se dostavlja snagom vlastitog izdaha, pri čemu se postiže zatvaranje mekog nepca i odvajanje usne od nosne šupljine i onemugućuje neželjeni prolazak lijeka u pluća. Kliničke studije su pokazale dostavu ljekovitog pripravka u dublje dijelove nosne šupljine i značajnu prednost u odnosu na tradicionalne raspršivače.

Regulatorne agencije EMA i FDA objavile su smjernice i propise vezane uz ispitivanja koja je potrebno provesti pri *in vitro* karakterizaciji nazalnih ljekovitih oblika u razvojnoj fazi, kao i u kontroli kvalitete te pri ispitivanju bioraspoloživosti/bioekvivalencije.

FDA smjernice se primarno odnose na nazalne sprejeve i aerosol pripravke za lokalno djelovanje. Pružaju vrlo detaljne informacije o potrebnom provođenju karakterizacije *in vitro*, a *in vivo* studije određivanja bioraspoloživosti i bioekvivalencije se odnose na suspenzijske nazalne pripravke. *In vitro* karakterizacija koja se obavezno provodi prije upućivanja zahtjeva regulatornom tijelu za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, osigurava potrebnu kvalitetu ljekovitog pripravka i pouzdanost primjene prije izlaska na tržište, ali ne mora nužno

predvidjeti *in vivo* depoziciju čestica, apsorpciju i kliničke učinke. Vodič se ne osvrće na nazalne pripravke sa sistemskim djelovanjem, iako se danas razvija sve više upravo takvih pripravaka. Također, ne spominje druge načine nazalne primjene tekućih pripravaka (npr. kapi za nos, atomizatore), niti praškaskaste formulacije za nazalnu primjenu i načine njihove primjene.

EMA daje smjernice za postizanje farmaceutske kvalitete lijekova za pulmonalnu primjenu i lijekova za nazalnu primjenu. Prije upućivanja zahtjeva regulatornom tijelu za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, EMA traži dokaze o provedenoj *in vitro* karakterizaciji ljekovitog pripravka tijekom njegovog razvoja. EMA također zahtjeva određivanje raspona medijana masene raspodjele i granice za dozvoljen broj čestica manjih od 10 μm, koji će se postaviti prema rezultatima *in vivo* ispitivanja.

I jedna i druga agencija u smjernicama se slažu oko važnosti praćenja razvoja medicinskog proizvoda i njegovog učinka na dostavu lijeka i smatraju da bi se razvoj medicinskog proizvoda trebao provoditi istodobno ili čak prije razvoja samo g ljekovitog pripravka.

5. ZAKLJUČAK

Iako nosna sluznica predstavlja pogodno mjesto za primjenu mnogih lijekova i cjepiva, potencijal nazalne primjene lijekova još uvijek je nedovoljno iskorišten. Mogućnosti nazalne primjene lijekova intenzivno se istražuju i nastoje se nadvladati prepreke i izazovi koje postavljaju prirođene karakteristike nosa i nosne šupljine, a imaju ograničavajući učinak na terapijsku učinkovitost nazalno primijenjenih lijekova.

Značajke ljekovitog pripravka i medicinskog proizvoda namijenjenog nazalnoj primjeni utječu na ishod liječenja. Kako unaprijediti ljekovite pripravke i medicinske proizvode za nazalnu primjenu imajući u vidu anatomska i aerodinamička svjojstva nosne šupljine, a ciljem poboljšanja ishoda liječenja nazalnom primjenom lijekova, još uvijek je izazov koji pokreće suvremena istraživanja. Značajni pomaci u tehničkim značajkama medicinskih proizvoda, koji osiguravaju pouzdane i reproducibilnije *in vitro* učinke dostavnih medicinskih proizvoda, dijelom su rezultat i dobre komunikacije između proizvođača i regulatornih tijela. Testiranje *in vitro* učinaka ima nesumnjivu vijednost u procjeni kvalitete medicinskih proizvoda za nazalnu primjenu.

Danas se koriste i simulacije aerodinamike nosne šupljine pomoću računalne dinamike fluida *(CFD)*, kao i modeli nosne šupljine *(nasal casts)* koji daju svoj doprinos u razvojnim fazama medicinskih proizvoda. *In vivo* ispitivanja depozicije i mukocilijarnog klirensa su od ključnog značaja, budući da točno ukazuju na stvarne rezultate postignute primjenom pojedinog medicinskog prozvoda.

Iz svega je razvidna važnost praćenja razvoja medicinskog proizvoda i njegovog učinka na dostavu lijeka koji bi se trebao provoditi istodobno ili čak prije razvoja samog ljekovitog pripravka s ciljem optimiranja terapijskog učinka lijeka nakon nazalne primjene.

Inovativni medicinski prozvodi i tehnologije dostave primijenjenog lijeka na ciljno mjesto djelovanja, obećavaju da će u skoroj budućnosti mogućnosti nazalne primjene lijekova dosegnuti svoj puni potencijal uz povećanje terapijskog i sigurnosnog profila lijekova te učinkovitije i jednostavnije liječenje lokalnih i stemskih oboljenja.

6. LITERATURA

1. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, i sur. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration. Focus on opioids. Pharmacology & Therapeutics 2012;134:366-379.
2. Djupesland P. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. Drug Deliv. and Trans. Res. 2013;3:42-62.
3. Kublik H, Vidgren M.T. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption 1998;29:157-177.
4. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products 2006. *Dostupno na:* *http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf* *Pristupljeno: 02.studenog 2014.*
5. Food and Drug Administration (FDA): Guidance for industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action 2003. *Dostupno na:* *http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070111.pdf* *Pristupljeno: 05. studenog 2014.*
6. Doub W, Guo C. The Influence of Actuation Parameters on *In Vitro* Testing of Nasal Spray products. Journal of Pharmaceutical Sciences 2006;95(9):2029-2040.
7. Trows S, Wuchner K, Spycher R, Steckel H. Analitical Challenges and Regulatory Requirements for Nasal Drug Products in Europe and the U.S. Pharmaceutics 2014;6:195-219.
8. Li B, Jin F, Lee S, i sur. Bioequivalence for Locally Acting Nasal Spray and Nasal Aerosol Products: Standard Development and Generic Approval. The AAPS Journal 2013;15(3):875-883.
9. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Jugoslavenska medicinska naklada; 1982, str. 639-653.
10. Hafner A. Kitozansko-lecitinske čestice za nazalnu i (trans)dermalnu primjenu melatonina.
11. Vukša J. Mali anatomski atlas. Školska knjiga. 1970
12. Illum L. Nasal drug delivery: possibilities, problems and solutions. J Control Release 2003;87:187-198.
13. Kimbell JS, Gross EA, Richardson RB, Conolly RB, Morgan KT. Correlation of regional formaldehyde flux predictions with the distribution of formaldehyde-induced squamous metaplasia in F344 rat nasal passages. Mutat Res 1997;380:143-154.
14. Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery. Drug Discov. Today 2002;7:967-975
15. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcao A. Intranasal drug delivery: How, Why and What for. J Pharm Pharmaceutical Sci 2009;12(3):288-311.
16. Hafner A, Škrinjar D, Filipović-Grčić J. Mogućnosti nazalne primjene lijekova. Farmaceutski glasnik 2014;70(5):303-321.
17. Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance asa factor in nasal drug delivery. Adv. Drug. Deliv. Rev.1998;29:13-38.
18. Mygind N, Dahl R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. Adv. Drug Deliv. Rev. 1998;29:3–12.
19. Ugwoke MI, Verbeke N, Kinget R. The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery. J Pharm Pharmacol. 2001;53:3-22.
20. Charlton S, Jones NS, Davis SS, Illum L. Distribution and clearance of bioadhesive formulations from the olfactory region in man: Effect of polymer type and nasal delivery device. Eur J Pharm Sci. 2007;30:295-302.
21. Aurora J. Developement of nasal delivery systems: A review. Drug Deliv. Technol. 2002;2:1-8.
22. Hafner A. Mogućnosti nazalne primjene lijekova. Hrvatsko farmaceutsko društvo, Sekcija za farmaceutsku tehnologiju 18.09.2013.

23. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, i sur. Otorinolaringologija. Naklada Ljevak; 2004, str. 106-116
24. Bloching MB. Disorders of the nasal valve area. GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery. 2007;6:1-13.
25. Gomes AC, Sampaio-Teixeira ACM, Trindade SHK, Trindade IEK. Nasal cavity geometry of healthy adults assessed using acoustic rhinometry. Rev Bras Otorinolaringol. 2008;74(5):746-754.
26. Djupesland PG, Skretting A, Windern M, Holand T. Breath actuated device improves delivery to targest sites beyond the nasal valve. Laryngoscope. 2006;116(3):466-472.
27. Djupesland PG, Skretting A. Nasal deposition and clearance in man: comparison of a bidirectional powder device and a traditional liquid spray pump. J Aerosol Med. Pulm. 2012: http://dx.doi:10.1089/jamp.2011.0924.
28. Fodil R, Brugel-Ribere L, Croce C, i sur. Inspiratory flow in the nose: a model coupling flow and vasoerectile tissue distensibility. J Appl Physiol. 2005;98:288-295.
29. Cole P. Nasal and oral airflow resistors. Site, function and assessment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118:790-793.
30. Cole P. The mouth and the throat. U: The nose. Mosby-Year Book Inc;1993, str. 61-90.
31. Sahin-Yilmaz A, Naclerio RM. Anatomy and physiology of the upper airway. Proc Am Thorac Soc. 2011;8:31-39.
32. Djupesland PG, Skatvedt O, Brogersen AK. Dichotomous physiological effects of nocturnal external nasal dilation in heavy snorers: the answer to a rhinological controversy? Am J Rhinol. 2001;15(2):95-103.
33. Hairfield WM, Warren DW, Hinton VA, Seaton DL. Inspiratory and expiratory effects of nasal breathing. Cleft Palate J. 1987;24:183-189.
34. Brandtzaeg P. Role of secretory antibodies in the defense against infections. Int J Med Microbio. 2003;293:1-13.
35. Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(3):442-448.
36. Cole P. Nasal respiratory function. U: The nose. Mosby-Year Book Inc;1993, str. 3-60.
37. Cole P. Haight JSJ. Posture and the nasal cycle. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1986;95:223-227.
38. Havas TE, Cole P, Gullane PJ, i sur. The nasal cycle after laryngoectomy. Acta otolaryngo (Stockh.) 1987;103:111-116.
39. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JSJ. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otolaryngology. Am J Otolaryngol. 2001;22:19-32.
40. Qian W, Sabo R, Ohm M, Haight JSJ, Fenton R. Nasal nitric oxide and the nasal cycle. Laryngoscope. 2001;111:1603-1607.
41. Huang CH, Kimura R, Nassar RB, Hussain A. Mechanism of nasal absorption of drugs. I: Physiocochemical parameters influencing the rate of in situ nasal absorption of drug sin rats. J Pharm Sci. 1985;74:608-611.
42. Kao HD, Traboulsi A, Itoh S, Dittert L, Hussain A. Enhancement of the systemic and CNS specific delivery of L-dopa by the nasal administration of its water soluble prodrugs. Pharm Res. 2000;17:978-984.
43. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. Adv Drug Deliv Rev. 2001;51:5-19.
44. Einer-Jensen N, Larsen L. Local transfer of diazepam, but not of cocaine, from the nasal cavities to the brain arterial blood in rats. Pharmacol Toxicol. 2000;87:276-278.
45. Einer-Jensen N, Larsen L, Deprez S, Starns S, Schwartz S. Intranasal absorption of sumatriptan and naratriptan: no evidence of local transfer from the nasal cavities to the brain arterial blood in male rats. Biopharm. Drug Dispos. 2001;22(5):213-219.
46. Dhuria S, Hanson LR, frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and the experimental considerations. J Pharm Sci. 2009; doi:10.1002/jps.21924.

47. Hummel T, Livermore A. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. Int Arch Occup Environ Health. 2002;75:305-313.
48. Husner A, Frasnelli J, Welge-Lussen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T. Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function. Laryngoscope. 2006;116:1520-1522.
49. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid spary in the treatment of rhinitis: is one better than other? J Laryngol Otol. 2003;117:8843-8845.
50. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Drug Saf. 2003;26:863-893.
51. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006;116:1121-1126.
52. Desrosiers M, Bendouah Z, Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on Staphylococcus aureus biofilm in vitro. Am J Rhinol. 2007;21:149-153.
53. Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: A systemic review. Am J Rhinol. 2008;22:318-389.
54. Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcao A. Intranasal delivery od systemic-actinf drugs: Small molecules and biomacromolecules. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.03.004
55. Furubayashi T, Kamaguchi A, Kawaharada K, i sur. Evaluation of the contribution of the nasal cavity and gastrointestina tract to drug absorption following nasal application to rats. Biol pharm Bull. 2007,30:608-611.
56. Leonard AK, Sileno AP, Brandt GC, Foerder CA, Quay SC, Constantino HR. In vitro formulation optimization of intranasal galantamine leading to enhanced bioavailability and reduced emetic response in vivo. Int J Pharm. 2007;335:138-146.
57. Heidari A, Sadrai H, Varshosaz J. Nasal delivery of insulin using bioadhesive chitosan gels. Drug Deliv. 2006;13:31-38.
58. Ugwoke MI, Kaufmann G, Verbeke N, Kinget R. Intranasal bioavailability of apomorphine from carboxymethylcellulose-based drug delivery systems. Int J Pharm. 2000;202:125-131.
59. Ding WX, Qi XR, Fu Q, Piao HS. Pharamokinetics and pharmacodynamics of sterylglucoside-modified liposomes for levonorgestrel delivery via nasal route. Drug Deliv. 2007;14:101-104.
60. Jadhav K, Gambhire m, Shaikh I, Kadam VJ, Pisal SS. Nasal drug delivery system-factors affecting and applications. Curr Drug Ther. 2007,2:27-38.
61. Bhiase SB, Yadav AV, Avachat AM, Malayandi R. Bioavailability of intranasal drug delivery systems. Asian J Pharm. 2008;2:201-215.
62. Jiang L, Gao L, Wang X, Tang L, Ma J. The application of mucoadhesive polymers in nasal drug delivery. Drug Deliv. Ind. Pharm. 2010;36:323-336.
63. Mathias NR, Hussain MA. Non-invasive systemic drug delivery: developability: considerations for alternate routes of administration. J Pharm Sci. 2010;99:1-20.
64. Kao HD, Traboulsi A, Itoh S, Dittert L, Hussain A. Enhancement of the systemic and CNS specific delivery of L-dopa by the nasal administration of its water soluble prodrugs. Pharm Res. 2000;17:978-984.
65. Qiang F, Shin HJ, Lee BJ, Han H. Enhanced systemic exposure of fexofenadine via the intranasal administration of chitosan-coated liposome. Int J pharm. 2012;430:161-166.
66. Romeo VD, Meireless J, Sileno AP, Pimplaskar HK, Behl CR. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1998;29:89-116.
67. Karasulu E, Yavasoglu A, Evrensanal Z, Uyanikgil Y, Karasaulu HY. Permeation studies and histological examinationof sheep nasal mucosa following administration of different nasal formulations with or without absorption enhancers. Drug Deliv. 2008;15:219-225.

68. Huang J, Garmise RJ, Crowder TM, i sur. A novel dry powder influenza vaccine and intranasal delivery technology: induction of systemic and mucosal immune responses in rats. Vaccine. 2004;23:794-801.
69. Sharma S, Mukkur TKS, Benson HA, Chen Y. Pharmaceutical aspects of intrnasal delivery of vaccines using particulate systems. J Pharm Sci. 2009;98:812-843.
70. Slutter B, Hagenaars N, Jiskoot W. Rational design of nasal vaccines. J Drug Target. 2008;16:1-17.
71. Langley JM, Halperin SA, McNeil S, i sur. Safety and imunogenicity of proteosoma – trivalent inactivated influenza vaccine, given nasally to healthy adults. Vaccine. 2006;24:1601-1608.
72. Van Kampen KR, Shi Z, Gao P, i sur. Safety and imunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans. Vaccine. 2005;23:1029-1036.
73. Drabick JJ, Brandt BL, Moran EE, Saunders NB, Shoemaker DR, Zollinger WD. Safety and immunogenicity testing o fan intranasal group B meningococcal native outer membrane vesicle vaccine in healthy volunteers. Vaccine. 2000;18:160-172,
74. Belshe RB, Newman FK, Anderson EL, i sur. Evaluation of combined live, attenuated respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus in infants and young children. J Infect Dis. 2004;190:2096-2103.
75. Greenberg DP, Walker RE, Min-Shi L, Reisinger KS. A bovine parainfluenza virus type 3 vaccine is safe and immunogenic in early infancy, J Infect. Dis. 2005;191:1116-1122.
76. Brave A, Hallengard D, Schroder U, Bloomberg P, Wahren B, Hinkula. Intranasal immunization of young mice with a a multigene HIV-1 vaccine in combination with the N3 adjuvant induces mucosal and systemic imune responses. Vaccine. 2008;26:5075-5078.
77. Borges O, Cordeiro-da-Silva A, Tavares J, i sur. Imune response by nasal delivery of hepatitis B surface antigen and codelivery of CpG ODN in alginate coated chitosan nanoparticles. Eur J Pharm Biopharm. 2008;69:405-416.
78. Graff LC, Pollock GM. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery. J Pharm Sci. 2005;94:1187-1195.
79. Graff CL, Zhao R, Pollack GM. Pharmacokinetics of substrate uptake and distribution in murine brain after nasal instillation. Pharm Res. 2005;22:235-244.
80. Vyas TK, Shahiwala A, Marathe S, Misra A. Intranasal drug delivery for brain targeting. Curr Drug Deliv. 2005;2:165-175.
81. Pardrige WM. Blood brain barrier biology and methodology. J Neurovirol. 1999;5:556-559.
82. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. Eur J Pharm Sci. 2000;11:1-18.
83. Graff CL, Pollack GM. P-glycoprotein attenuates brain uptake of substrates after nasal instillation. Pharm. Res. 2003;20:1225-1230.
84. Yamada K, Hasegawa M, Kametani S, Ito S. Nose-to-brain delivery of TS-002, prostaglandin D2 analogue. J Drug Target. 2007;15:59-66.
85. European Pharmacopoeia, 5.ed. Strasbourg: Council of Europe.2012 *Dostupno na: http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/07_monographs_on_dosage_forms/Nasal%20preparations.pdf. Pristupljeno: 15.rujna 2014.*
86. Landis BN, Scheibe M, Weber C, i sur. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. J Neurol. 2010:257;1303-1308.
87. *https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/product/93-pasteur-pipet-glass-9-inches-250-per-box-heavy-wall-by-chase-instruments-labware--glass Pristupljeno: 15. rujna 2014.*
88. Bommer R. Drug Delivery: Nasal Route. U: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd edition. Informa Healthcare USA;2007, str. 1201-1208.

89. *http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/Intranasal-Saline-Can-a-Spray-Per-Day-Keep-the-Doc-530.aspx Pristupljeno 15.rujna 2014.*
90. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 µg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. Clin Exp Allergy. 2000;30:94-102.
91. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 µg once daily compared with placebo for the tratment of bilateral polyposis in adults. Clin Exp Alllergy. 2000;30:1460-1468.
92. Aggrawal R, Cardozo A, Homer JJ: The assessment of topical nasal drug distribution. Clin Otolaryngol. 2004;29:201-205.
93. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. Influence of anatomy and head position on intranasal drug deposition. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263:827-832.
94. Bakke B, Samdal HH, Holst J. Vaccine oral spray immunization may be alternative to intranasal vaccine delivery to induce systemioc antibodies but not nasal mucosal or cellular immunity. Scan J of Immunol. 2006;63:223-231.
95. Harris AS, Nilsson IM, Wagner ZG, Alkner U. Intranasal administration of peptides: nasal deposition, biological response and absorption of desmopressin. J Pharm Sci. 1986;75:1085-1088.
96. *http://www.rxlist.com/ddavp-rhinal-tube-drug/medication-guide.htm. Pristupljeno 15. rujna 2014*.
97. Mygind N, Vesterhauge S. Aerosol distribution in the nose. Rhinology. 1978;16:79-88.
98. http://www.shreerubberplast.in/pharma-packaging-products.html Pristupljeno: 17. rujna 2014.
99. Marx D, Birkhoff M. Multo-Dose Container for Nasal and Ophtalmic Drugs: A Preservative free future? U. Rundfeldt C. Drug Development – A Case Study based Insight into Modern Strategies. InTech. 2011
100. Newman SP, Moren F, Clarke SW. Deposition pattern of nasal sprays in man. Rhinology. 1987;26:111-120.
101. Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasalia. Europe J Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2004;57: 353–358.
102. Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;139:131-136.
103. Renteria SS, Clemens CC, Croyle MA. Development of nasal adenovirus-based: effect of concentration and formulation on adenovirus stability and infectious titer during actuaution from two delivery devices. Vaccine. 2010;28:2138-2148.
104. Wermeling DP, Miller JL, Archer SM, Rayens MK, Rudy AC. Pharmacokinetics, bioequivalence and spray weight reproductibility of intransal butorphanol after administration with two different nasal spray pumps. J Clin Pharmacol. 2005;45:969-973.
105. Newhouse MT. Advantages of pressured canister metered dose inhalers. J Aerosol Med. 1991;4.139-150.
106. Malmberg H, Holopainen E, Simola M, Boss I, Lindquist N. A comparison between intranasal budesonide dry powder in the treatment of hay fever symptoms. Rhinology. 1991;29:137-141.
107. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone, Wang Z, Lepore MS, Buck PO. Medical costs and adherence in patients receiving aqueosus versus pressurized aerosol formulations of intranasal corticosteroids. All Asthma Proc. 2012;33:258-264.
108. Meltzer EO, Jacobs RL, LaForce CF, Kelley CL, Dunbar SA, Tantry SK. Safety and efficacy of once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol in subjects with perennial alergic rhinitis. Asthma Proc. 2012;33:249-257.
109. Newman SP, Moren F, Clarke SW. The nasal distribution of metered dose inhalers. J Laryngol Otol. 1987;101:127-132.

110. Inthavong K, Tian ZF, Tu JY, Yang W. Xue C. Optimising nasal spray parameters for efficient drug delivery using computational fluid dynamics. Computers in Biol Med. 2008;38:713-726
111. Suman JD, Laube BL, Dalby R. Validity o fin vitro tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition, absorption and biologic response. J Aerosol Med. 2006;19:510-521.
112. 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.
113. Suman J, Laube BL, Dalby R. Comparison of nasal deposition and clearance of aerosol generated by nebulizer and aqueous spray pump. Pharm. Res. 1999;16:1648-1652.
114. Moller W, Saba GK, Haussinger K, Becker S, Keller M, Schuschnig U. Nasally inhaled pulsatimg aerosols: lung, sinus and and nose deposition. Rhinology. 2011;49:286-291.
115. http://www.pari.de/de-en/products/upper-airways/pari-sinus/ *Pristupljeno:17. listopada 2014.*
116. http://www.dtf.fr/en/ent-sinusitis/58-nl11sn-snp.html *Pristupljeno: 20. listopada 2014.*
117. http://www.aerogen.com/aeroneb-solo.html *Pristupljeno 20. listopada 2014.*
118. Vecellio L, De Gersem R, Le Guellec S, i sur. Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers . Int J Pharm. 2011;407:87-94.
119. Laube B. Devices for aerosol delivery to treat sinusitis. J Aerosol Med. 2007;20:5-18
120. http://www.kurvetech.com/devices.asp *Pristupljeno: 21. listopada 2014.*
121. Giroux M. Controlled particle dispersion: effective nasal delivery from a versatile, flexible delivery platform. OndrugDelivery. 2005;13-15.
122. http://www.kurvetech.com/TechnologyGamma.asp. *Pristupljeno: 21. listopada 2014.*
123. Reger MA, Watson GS, Green PS, i sur. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. Neurology.2008;70(6):440-448.
124. Craft S, Baker LD, Montine TJ, i sur. Intranasal insuline therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Arch Neurol. 2012;69(1):29-38.
125. Djupesland PG, Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates ß-amyloid in early AD. Letters to the editor. Neurology. 2008;71:864.
126. Selam J. Inhaled insulin: promises and concerns. J. Diabetes Sci Technol. 2008;2(2):311-315.
127. Hoekman JD, Ho RJY. Enhanced analgesic responses after preferential delivery of morphine and fentanyl to the olfactory epithelium in rats. Anest Analg. 2011;113:641-651.
128. World Health Organization. State of the World's Vaccines and Immunizations. Geneva, Switzerland, 1996.
129. Soane RJ, Frier M, Perkins AC, Jones NS, Davis SS, Illum L. Evaluation of the clearance characteristics of bioadhesive systems in humans. Int J Pharma. 1999;178:55-65.
130. Schipper NGM, Romeijn SG, Verhoef JC, Merkus FWHM. Nasal insulin delivery with dimethyl-ß-cyclodextrin as an absorption enhancer in rabbits: Powder more effective than liquid formulationa. Pharm. Res. 1993;10(5):682-686.
131. http://www.snbl-nds.co.jp/en/develop/ *Pristupljeno. 27. listopada 2014.*
132. http://www.snbl-nds.co.jp/en/pipeline/#product10 *Pristupljeno 28. listopada 2014.*
133. Kaye RS, Purewal TS, Alpar OH. Development and testing of particulate formulations for the nasal delicery of antibodies. J Control Rel. 2009;135:127-135.
134. Pringels E, Callens C, Vervaet C. i sur. Influence of deposition and spray pattern of nasal powders on insulin bioavailability. Int J Phar. 2006;310:1-7.
135. http://www.aptar.com/pharma/prescription-division/products/uds *Pristupljeno: 29. listopada 2014.*
136. http://www.astrazeneca.com/Medicines/Respiratory *Pristupljeno: :30. listopada 2014.*

137. Tos M, Svendstrup F, Arndal H. I sur. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. Am J Rhinol. 1998;12:183-189.
138. Skretting A, Djupesland PG. A new method for scintigraphic quantification of deposition and cleatrance in anatomical regions quantification of deposition and clearance in anatomical regions of the human nose. Nucl. Med Comm. 2009;30(8):629-638.
139. http://www.rhinocort.nl/bijsluiter/ *Pristupljeno: 30. listopada 2014.*
140. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346827?term=parkinson+nasal+apomorphin&rank=1 *Pristupljeno: 30. listopada 2014.*
141. http://www.trivairdevice.com/Nasal/Novel-and-improved-nasal-delivery *Pristupljeno 30. listopada 2014.*
142. Khalili S, Tkachenko N, Rotenberg B. A novel device for delivery of intranasal particulate medication: a pilot study. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(11):905-910.
143. http://www.optinose.com/products/liquid-delivery-device *Pristupljeno: 31. listopada 2014.*
144. http://www.optinose.com/products/powder-delivery-device *Pristupljeno: 32. listopada 2014.*
145. Vlckova I, Navratil P, Kana R, i sur. Effective treatment of mild to moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. Rhinology. 2009;47;419-426.
146. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623323?term=optinose&rank=6 *Pristupljeno: 02. studenog 2014.*
147. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623310?term=optinose&rank=5 *Pristupljeno: 02. studenog 2014.*
148. Fow AW. Onset of effect of 5-HT1B/1D agonists: a model with pharmakokinetic validation. Headache. 2004;44:142-147.
149. Duquesnoy C, Mamet JP, Sumner D, Fuseau E. Comparative clinical pharmacokinetics of sinfle doses of, sumatriptan following subcutaneous, oral, rectal and intranasal administration. Eur J Pharm Sci. 1998;6:99-104.
150. Luthringer R, Djupesland PG, Sheldrake CD, i sur. Rapid absorption of sumatriptan powder and effects of gyceryltrinitrate model of headache following intranasal delivery using a novel bi-directional device. J Pharm Pharmacol. 2009;61:1219-1228.
151. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01507610?term=migraine+sumatriptan+OptiNose&rank_3 *Pristupljeno: 03. studenog 2014.*
152. http://www.optinose.com/r-and-d/migraine-pk-study-data *Pristupljeno: 02. studenog 2014.*
153. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667679?term=optinose&rank=2. *Pristupljeno: 02.studenog 2014.*
154. Dale O, Nilsen T, Loftsson T, Tonnesen HH, i sur. Intranasal midazolam: a comparison of tvo delivery devices in human volunteers. J Pharma Pharmacol. 2006;58:1311-1318.
155. Johnson HJ, Hanson LR, Frey WH. Trigeminal pathways deliver a low molecular weight drug from the nose to the brain and orofacila structures. Mol Pharm. 2010;7(3): 884-893.
156. Morimoto K, Morisaka K, Kamada A. Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrilic acid gel. J Pharm. Pharmacol. 1985;37:134-136.
157. Trows S, Wuchner K, Spycher R, Steckel H. Analitical Challenges and Regulatory Requirements for Nasal Drug Products in Europe and in thr U. S. Pharmaceutics. 2014;6:195-219.
158. Guo C, Stine KJ, kauffman JF, Doub WH. Assessment of the influence factors on in vitro testing of nasal sprays using Box-Behnken experimental design. Eur J Pharm Sci, 2008;35:417-426.
159. Copley M, Kippax P. From actuation to deposition: Particle sizing techniques for characterizing nasal drug delivery systema. Inhalation. 2012:12-16.

160. Sangolkar S, Adhao V, Mundhe D, Sawarkar H. Particle size determination of nasal drug delivery system : A review. Int J Pharm Sci Re. Res. 2012;17:66-73.
161. Harris AS, Svensson E, Wagner ZG, Lethagen S, Nilssom IM. Effect of viscosity on particle size, deposition, and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin, J Pharm Sci. 1988;77:405-408.
162. Dayal P, Shaik MS, Singh M. Evaluation of different parameters that affect droplet size distribution from nasal sprays using the Malvern Spraytec®. J Pharm Sci, 2004;93:1725-1742.
163. Pennington J, Pandey P, Tat H, Wilson J, Donovan B. Spray pattern and droplet size analyses for high-shear viscosity determination of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays. Drug Dev Ind Pharm. 2008;24:247-290.
164. Eck C, McGrath TF, Perlewitz AG. Droplet size distribution in a solution nasal spray. U: Respiratory drug delivery VII. Byron PR, Dalby RN, Farr SJ, Peart J, Eds. Serentec press; Raleigh, NC, USA, 2000;475-478.
165. Aumiller W, Aydin M, Shelton C, Cummings H, Steele A, Evans C. Time correlation of plume geometry and laser light scattering. U: Respiratory drug delivery VII. Dalby RN, Farr SJ, Eds. Interpharm Press: Buffalo Grove, IL, USA, 2001;497-499.
166. Guo Y, Suman J, Dalby R. Investigation of the effect of formulation variables on in vitro performance of nasal sprays. U: Respiratory drug delivery VII. Byron PR, Dalby RN, Peart J, Suman JD, Farr SJ. Eds. Davies Healthcare Internationa Publishing: River Grove, IL, USA, 2004:785-787.
167. Farina DJ. Regulatory aspects of nasal and pulmonary spray drug products. U: Handbook of Non-Invasive Drug Delivery ystems, 1st ed. Kulkarni VS, Ed; Elsevier Inc: Amsterda, Netherlands, 2010;247-290.
168. Kleven M. Numerical simulations and experimental studies for nasal delivery of vaccines and drugs. Thesis. NTNU. 2012. ISBN:978-82-471-3398-9.
169. Kundoor V, Dalby RN. Assessment of nasal spray deposition in a silicone human nose model using a color based method. Pharm. Res. 2010;27(1):30-36.
170. http://www.kokenmpc.co.jp/english/products/life_simulation_models/medical_education/lm-005/index.html *Pristupljeno: 06. studenog 2014.*
171. Djupesland PG. A critical view on the use of nasal casts to assess nasal spray deposition patterns. ARS 2012.
172. Thorsson L, Newman SP, weisz A, Trofast E, Moren F. Nasal distribution of budesonide inhaled via a powder inhaler. Rhinology. 1993;31:7-10.
173. Rudman KL, O'Brien EK, Leopold DA. Radiographic distribution of drops and sprays within the the sinonasal cavities. Am J Rhinol Allergy. 2011,25:94-97.
174. Hardy JC, Lee SW, Wilson CG. Intranasal drug delivery by spray and drops. J Pharm . Pharmacol. 1985;37:294-291.
175. Harris AS, Nilsson IM, Wagner ZG, Alkner U. Intranasal administration of peptides: Nasal deposition, biological response and absorption of desmopressi, J Pharm Sci. 1986;75:1085-1088.
176. Mygind N. Nasal Allergy, Blackwell, Oxforf, 1979;257-332.
177. Moren F, Bjornek K, Klint T, Wagner Z. A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops. Acta otočaryngol. 1988;106:286-290.
178. McInnes FJ, O'Mahoney B, Lindsay B, i sur. Nasal residence of insulin containing lyophilised nasal insert formulations, using gamma scintigraphy. Eur J Pharm Sci. 2007;31:25-31.