

Depozycja preparatów z ksylometazoliną i oksymetazoliną w modelu anatomicznym ludzkiej jamy nosowej po podaniu przy użyciu dwóch różnych atomizerów donosowych

Martina Hagen¹, Gilbert Shanga², Sophie Caron¹, Gautam Debnath²

¹Haleon, Nyon, Szwajcaria

²Haleon, Warren, NJ, USA

Nr art. Lek.202312.01

■ Streszczenie:

Podstawowe informacje: Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym przeziębienie, objawiają się stanem zapalnym w obrębie jamy nosowej. Najczęstszym objawem tego stanu jest niedrożność nosa, którą można złagodzić, stosując leki w postaci aerozolu. Najważniejszą funkcją aplikatorów do tego rodzaju leków jest dostarczenie delikatnej mgiełki do miejsc objętych stanem zapalnym przy zapewnieniu komfortu i wygody użytkownika.

Metodologia: Przy użyciu modelu anatomicznego ludzkiej jamy nosowej zbadaliśmy sposoby deponowania się dwóch formuł preparatu z ksylometazoliną i jednej z oksymetazoliną podawanych donosowo za pomocą dwóch różnych atomizerów – dostępnego na rynku dozownika Freepod i badanego dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki. W ramach badania oceniliśmy wpływ ustawienia końcówki atomizera i oddychania. Ponadto analizowaliśmy też stopień ściekania ksylometazoliny i oksymetazoliny po tylnej ścianie modelu anatomicznego jamy nosowej.

Wyniki: Największe pokrycie jamy nosowej zaobserwowaliśmy w przypadku podawania preparatu z ksylometazoliną przy użyciu dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki i bez symulacji oddychania. Atomizer z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, ustawiony pod kątem 30°, umożliwił depozycję preparatu w małżowinie dolnej, środkowej i górnej modelu anatomicznego przy mniejszej zmienności niż w przypadku dozownika Freepod. Ściekanie preparatu po tylnej ścianie modelu zaobserwowaliśmy w przypadku użycia dozownika Freepod, natomiast nie zaobserwowano go po użyciu atomizera z bocznym przyciskiem uwalniania dawki.

Wnioski: Podczas badania z użyciem modelu anatomicznego jamy nosowej atomizer z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, ustawiony pod kątem 30°, wytwarzał delikatną mgiełkę pokrywającą obszary objęte stanem zapalnym, który rozwija się w związku z przeziębieniem, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok, a jego stosowanie nie powodowało ściekania preparatu po tylnej ścianie modelu, co stanowi poprawę w porównaniu z dozownikiem Freepod. Do potwierdzenia wyników uzyskanych podczas badań na modelu anatomicznym jamy nosowej niezbędne są badania *in vivo*.

■ **Słowa kluczowe:** nos, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, układ oddechowy, małżowiny nosa.

Wstęp

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok oraz zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym przeziębienie, objawiają się stanem zapalnym w obrębie jamy nosowej. Najczęstszą przyczyną zakażeń górnych dróg oddechowych, w tym przeziębienia i zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, są ludzkie rinowirusy [1]. W przypadku przeziębienia ludzki rinowirus można wykryć w nosogardle, gdzie namnaża się w komórkach nabłonka dróg oddechowych, a następnie rozprzestrzenia do małżowiny środkowej i dolnej oraz przegrody [1–4]. Natomiast zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa obejmują najczęściej przewód nosowy środkowy, małżowinę górną i tylne obszary jamy nosowej, a także zatoki przynosowe [5].

Niedrożność nosa spowodowana zapaleniem błony śluzowej to jeden z głównych objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz zakażenia górnych dróg oddechowych [6]. Stan zapalny błony śluzowej powoduje zwężenie przewodów nosowych wynikające z rozszerzenia się naczyń krwionośnych oraz zwiększenia ich przepuszczalności i przepływu krwi. W efekcie dochodzi do poszerzenia zatok żylnych nosa oraz obrzęku małżowiny dolnej i przedniej, a także utrudnienia przepływu powietrza przez nos, co prowadzi do niedrożności nosa [6].

W celu skutecznego złagodzenia tego problemu u pacjentów cierpiących na przeziębienie lub zapalenie błony śluzowej nosa często stosuje się pochodne imidazoliny, takie jak chlorowodorek ksylometazoliny i chlorowodorek oksymetazoliny [7,8]. Miejscowo podana ksylometazolina i oksymetazolina oddziałuje na receptory alfa-1 i alfa-2-adrenergiczne w jamie nosowej. Powoduje to zwężenie naczyń krwionośnych błony śluzowej nosa, co zmniejsza obrzęk i opór w drogach oddechowych, a przez to łagodzi niedrożność [7,8].

Najważniejszą funkcją aplikatorów leków w postaci aerozolu do nosa jest dostarczenie

delikatnej mgiełki do objętych infekcją obszarów jamy nosowej w celu zapewnienia tymczasowej ulgi w objawach niedrożności. Istotne znaczenie ma też komfort i wygoda użytkownika. Właściwości sensoryczne różnych postaci farmaceutycznych, takie jak: zapach, posmak oraz ilość produktu ściekająca do gardła, są ważnymi czynnikami wpływającymi na tolerancję preparatu i preferencje pacjentów [9–13]. Dąży się do tego, aby aerozol do nosa docierał tylko do miejsc wymagających leczenia i nie spływał po tylnej ścianie gardła, ponieważ ma to negatywny wpływ na doznania sensoryczne (np. w związku z nieprzyjemnym posmakiem) [12,14,15].

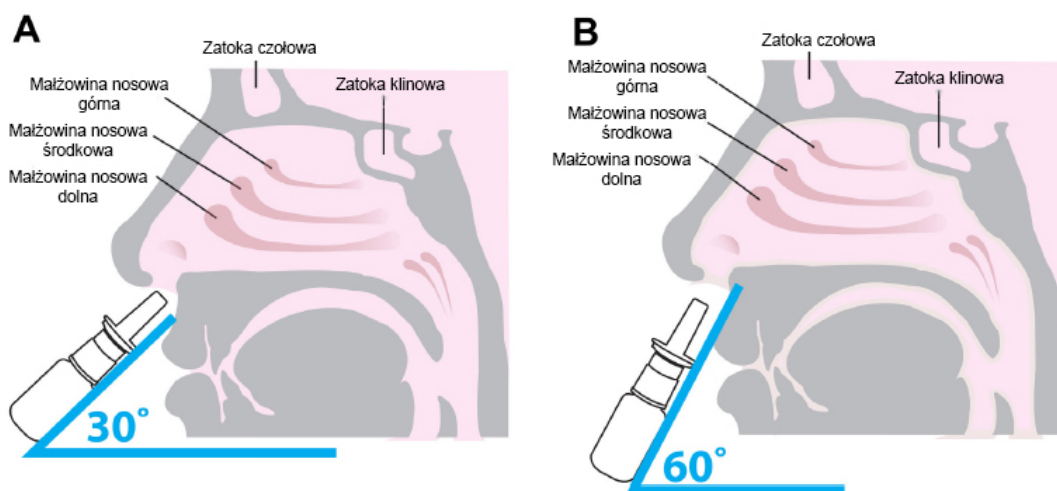
Na depozycję preparatu w jamie nosowej ma wpływ szereg czynników; można wśród nich wymienić cechy dozownika, formulację preparatu i technikę aplikacji stosowaną przez pacjenta [15,16]. Czynniki związane z dozownikiem to np. uwalniana objętość preparatu, kształt chmury aerozolowej, geometria strugi i rozkład wielkości kropelek aerozolu opuszczającego aplikator oraz ich prędkość podczas rozpylania produktu [15,16]. Techniki aplikacji wpływające na depozycję preparatu to: kąt ustawienia atomizera, ustawienie głowy, głębokość wsunięcia końcówki dozownika do nozdrza oraz przepływ powietrza podczas oddechu [15]. Z kolei czynniki zależne od formulacji preparatu to: lepkość, właściwości tiksotropowe i napięcie powierzchniowe [15]. Lepkość produktu może wpływać na to, jak zachowuje się on w procesie rozpylania przy użyciu danej końcówki dozownika, ponieważ od tego parametru zależy wielkość/kształt strugi aerozolu, a przez to również depozycja preparatu i prawdopodobieństwo jego ściekania do gardła [14]. Wielkość kropelek aerozolu ma istotny wpływ na depozycję. Krople większe osadzają się w przedniej części jamy nosa, natomiast mniejsze w jej części wewnętrznej [15].

Do oceny depozycji leków w jamie nosa wykorzystuje się modele anatomiczne ludzkiej jamy nosowej (przewodów nosowych) [5,14,17–20]. Ich

zaletą jest niski koszt i szybkość oceny w warunkach *in vitro* w porównaniu z metodą *in vivo* [17].

W tym badaniu analizowaliśmy depozycję trzech formułacji leków podawanych przy użyciu dwóch różnych atomizerów donosowych – dozownika Freepod® (Aptar Pharma, Szwajcaria) oraz badanego atomizera z bocznym przyciskiem uwalniania dawki [Haleon (wcześniej GSK Consumer Healthcare), Szwajcaria]. Pierwszym celem badania było porównanie depozycji trzech formułacji aerozolu do nosa: chlorowodoru ksylometazoliny o stężeniu procentowym masowo-objętościowym (w/v) 0,1% (F3), nawilżającego

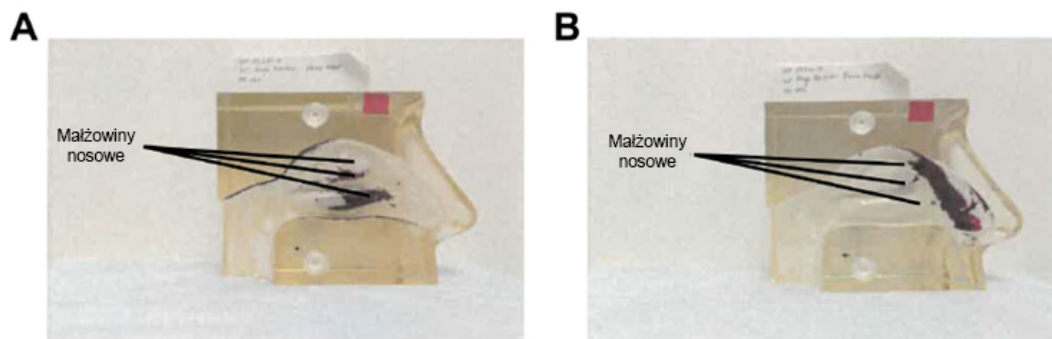
chlorowodoru ksylometazoliny 0,1% w/v (F5) i chlorowodoru oksymetazoliny 0,05% w/v, podawanych do małżowin w modelu anatomicznym jamy nosowej przy użyciu atomizera Freepod i dozowników z bocznym przyciskiem uwalniania dawki. Drugim celem było potwierdzenie znaczenia kąta wprowadzania końcówki atomizera do nozdrza i symulacji oddychania w przypadku stosowania urządzenia z bocznym przyciskiem uwalniania dawki. Natomiast trzecim celem była ocena ściekania każdego z badanych preparatów do gardła w przypadku używania atomizera Freepod i z bocznym przyciskiem uwalniania dawki.



Rycina 1. Model anatomiczny jamy nosowej (przykładowe ilustracje). Kąty wprowadzania końcówki dozownika pokazano na rycinach A (30°) i B (60°).

■ Materiały i metody

Model anatomiczny jamy nosowej



Rycina 2. Kąty wprowadzania końcówki dozownika (przykładowe ilustracje). Atomizer z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, wypełniony nawilżającą ksylometazoliną (140 µl). A. Końcówka dozownika wprowadzana pod kątem 30°. B. Końcówka dozownika wprowadzana pod kątem 60°.

A



B



Rycina 3. Symulacja oddychania (przykładowe ilustracje). Atomizer z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, wypełniony ksylometazoliną (140 μ l), wprowadzany pod kątem 30°. A. Bez symulacji oddychania. B. Z symulacją oddychania.

Depozycję leku badaliśmy na anatomicznie prawidłowym, przezroczystym, wykonanym z gumy silikonowej modelu jamy nosowej (Koken Co., Ltd., Tokio, Japonia) o przybliżonych wymiarach: 10,5 cm (długość) x 9 cm (szerokość) x 9 cm (wysokość) [14,21]. Miejsca i obszary depozycji leku określaliśmy dzięki zastosowaniu naniesionej na model przejrzystej pasty Sar-Gel® (Sartomer Company Inc., Exton, PA, USA), która zmienia kolor po kontakcie z wodą zawartą w formułacji leku [19–22].

W celu dokonania pomiarów aerozol każdorazowo podawano ręcznie do modelu jamy nosowej, kierując dyszę dozownika ku środkowi źrenicy oka (region mażowin), co odpowiada ustawieniu jej pod kątem 45°.

Formulacje i atomizery donosowe

Formulacje aerozolu do nosa umieszczono w dozownikach Freepod (objętość dawki: 70 μ l i 140 μ l) lub z bocznym przyciskiem uwalniania dawki (objętość dawki: 70 μ l i 140 μ l). Badane formułacje (we wszystkich przypadkach Otrivin, Haleon, Warren, NJ, USA) zawierały chlorowoderek ksylometazoliny 0,1% w/v (F3, objętość dawkowania: 140 μ l), nawilżający chlorowoderek ksylometazoliny 0,1% w/v (F5, objętość dawkowania: 140 μ l) oraz chlorowoderek oksymetazoliny 0,05% (objętość dawkowania: 70 μ l). Preparaty te zawierały odmienne aktywne składniki farmaceutyczne i różniły

się pod względem lepkości. Wszystkie badane zmienne ocenialiśmy osobno w przypadku każdej formułacji.

Zmienne dotyczące podawania

Ocenie podlegały czynniki związane z techniką podawania stosowaną przez pacjenta, takie jak ustawienie końcówki dozownika [18,20] i wpływ symulacji oddychania [23]. Badaliśmy ustawienie końcówki dozownika pod kątem 30° lub 60° względem podbródka użytkownika (rycina 1 i 2). Ocenę prowadzono z zastosowaniem symulacji oddychania i bez niej (rycina 3).

Oceny

W celu zbadania łącznego obszaru depozycji leku w jamie nosowej, cały model anatomiczny (przedsionek nosa, jamę nosa i nosogardziel) równomiernie pokryto pastą Sar-Gel barwiącą się po kontakcie z wodą. Obszary depozycji leku uwidoczniono kolorymetrycznie dzięki pokryciu modelu jamy nosowej pastą Sar-Gel (nanoszono równe ilości tej substancji podczas każdej próby) (ryciny 1–3). Wstępne porównanie dozowników Freepod i z bocznym przyciskiem uwalniania dawki obejmowało przeprowadzenie 10 prób/pomiarów dla każdej formułacji. W celu dokonania oceny kąta ustawienia końcówki dozownika oraz symulacji oddychania przeprowadzono po sześć prób dla każdej formułacji.

W celu scharakteryzowania obszaru depozycji przeprowadziliśmy ocenę ilościową na podstawie gęstości barwienia; gęstość pikseli (jasne/ciemne) oceniliśmy przy użyciu programu Adobe Photoshop CS5, porównując liczbę pikseli w wybranym obszarze z obszarem kalibracji. Użyte modele jamy nosowej były fotografowane, a następnie obszar barwienia analizowaliśmy przy użyciu oprogramowania do analizy obrazu (Adobe Photoshop CS5), aby obliczyć łączną powierzchnię depozycji w różnych miejscach modelu. Aplikacji pasty Sar-Gel i analizy obrazów dokonaliśmy, wykorzystując metodę Next Breath Test Method, NB-TM-143, 'Method for Determining Nasal Cast Deposition Using a Sar-Gel and Image Analysis via Adobe Photoshop' (metoda określania depozycji w modelu anatomicznym jamy nosowej i analizy obrazu przy użyciu programu Adobe Photoshop). Dla każdej z prób określiliśmy łączny obszar depozycji preparatu (cm²).

Ocena ściekania formulacji

Aby ocenić ściekanie badanej formulacji po tylnej ścianie modelu jamy nosowej, na jej przednią część naniesiono sztuczny śluz imitujący warunki panujące w ludzkiej jamie nosowej [24], natomiast tylną ścianę równomiernie pokryto pastą Sar-Gel w celu uwidocznienia ściekania preparatu. Przeprowadziliśmy po pięć prób z użyciem dozowników Freepod i z bocznym przyciskiem uwalniania dawki dla każdej z formulacji. W każdym przypadku atomizer był ustawiony pod kątem 30°, ponieważ zapewnia to mniejszą zmienność niż ustawienie pod kątem 60°. Nie stosowaliśmy też symulacji oddychania, gdyż w ten sposób uzyskiwaliśmy szerszy obszar depozycji niż z zastosowaniem takiej metody. Do symulacji oddychania wykorzystaliśmy specjalne urządzenie symulujące oddychanie osoby dorosłej. Ściekanie badanej formulacji preparatu po tylnej ścianie modelu ocenialiśmy wzrokowo. Większy obszar barwienia w tylnej części modelu wskazywał na

Tabela 1. Łączny obszar depozycji leku (cm²) w modelu anatomicznym jamy nosowej według badanych formulacji

	Ksylometazolina ^a			Nawilżająca ksylometazolina ^a			Oksymetazolina ^a		
	Średnia (SD)	%CV	Wartość p ^c	Średnia (SD)	%CV	Wartość p ^c	Średnia (SD)	%CV	Wartość p ^c
Atomizer donosowy ^a									
Freepod	6,72 (0,62)	9,2		4,34 (0,75)	17,4		1,05 (0,10)	10,0	
Dozownik z bocznym przyciskiem uwalniania dawki	7,57 (0,73)	9,7	0,011	3,90 (0,55)	14,1	0,289	0,84 (0,13)	14,9	0,0008
Kąt (dozownik z bocznym przyciskiem uwalniania dawki) ^b									
30°	6,97 (0,21)	3,1		2,33 (0,14)	5,8		3,06 (0,16)	5,2	
60°	7,29 (0,31)	4,3	0,114	4,72 (0,39)	8,4	0,009	3,34 (0,44)	13,1	0,355
Symulacja oddychania (dozownik z bocznym przyciskiem uwalniania dawki) ^b									
Z symulacją oddychania	6,07 (0,03)	0,4		3,13 (0,28)	9,0		3,01 (0,09)	3,0	
Bez symulacji oddychania	6,69 (0,14)	2,2	0,014	3,23 (0,19)	5,7	0,588	3,33 (0,18)	5,5	0,980

^a W pierwszej kolejności wykonano po N = 10 prób z użyciem dozownika Freepod dla każdej formulacji, a następnie formulację z tych samych 10 zestawów prób z każdej serii przeniesiono do dozowników z bocznym przyciskiem uwalniania dawki. ^b Liczba prób: N=6. ^c Dwustronny test t-Studenta. Pogrubioną czcionką oznaczono wartości istotne statystycznie (P < 0,05). SD: odchylenie standardowe; %CV: współczynnik zmienności.

większą ilość spływającego preparatu. Dla każdej formuacji przeprowadziliśmy pięć prób.

Analiza statystyczna

W celu obliczenia całkowitego obszaru depozycji leku dla każdej zmiennej wyznaczyliśmy średni (odchylenie standardowe) obszar depozycji i współczynnik zmienności (%CV). Wpływ zastosowania danego atomizera donosowego (Freepod vs dozownik z bocznym przyciskiem uwalniania dawki), kąta ustawienia końcówki aplikatora (30° vs 60°) oraz symulacji oddychania (symulacja lub brak symulacji) oceniliśmy dla każdej formuacji przy użyciu dwustronnego testu t-Studenta.

Wyniki

Obszar depozycji leku

Ocena całkowitego obszaru depozycji leku wykazała największą ogólną powierzchnię depozycji w przypadku podawania preparatu z ksylometazoliną za pomocą dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki i bez symulacji oddechu (tabela 1). W przypadku formuacji z ksylometazoliną łączna powierzchnia depozycji była istotnie większa przy podawaniu z dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki niż z aplikatora Freepod ($P = 0,011$, tabela 1). Badanie nawilżającego preparatu z ksylometazoliną, który cechuje się większą lepkością niż ksylometazolina, powierzchnia depozycji nie różniła się w zależności od użytego aplikatora ($P = 0,289$, tabela 1). W przypadku formuacji z oksymetazoliną łączna powierzchnia depozycji była istotnie większa przy podawaniu z aplikatora Freepod niż z dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki ($P = 0,0008$, tabela 1).

Porównanie wpływu ustawienia końcówki dozownika wykazało, że aplikacja pod kątem 60° zapewnia istotnie większą średnią powierzchnię depozycji w porównaniu z rozpylaniem pod kątem 30° w przypadku użycia nawilżającego preparatu z ksylometazoliną ($P = 0,009$, tabela 1). Nie zaobserwowaliśmy istotnych różnic pomiędzy produktami z ksylometazoliną i oksymetazoliną (tabela 1). Z kolei ustawienie końcówki dozownika pod kątem 30° umożliwiało depozycję leku w małżowinie dolnej, środkowej i górnej modelu jamy nosowej, podczas gdy zastosowanie kąta 60° powodowało większą depozycję preparatu w części przedniej modelu (rycina 2). Podanie pod kątem 30° wiązało się też z mniejszym współczynnikiem zmienności (%CV) dla wszystkich trzech formuacji (tabela 1).

Symulacja oddychania istotnie zmniejszała obszar depozycji preparatu z ksylometazoliną w porównaniu z brakiem symulacji oddychania (rycina 3), ale nie miała wpływu w przypadku stosowania preparatu nawilżającego z ksylometazoliną ani formuacji z oksymetazoliną (tabela 1).

Ocena ściekania

W przypadku stosowania dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki nie zaobserwowano ściekania preparatu (0/5 prób dla wszystkich trzech formuacji) (tabela 2). Podczas oceny użycia atomizera Freepod zaobserwowano ściekanie produktu po tylnej ścianie jamy nosowej w przypadku stosowania ksylometazoliny (5/5 prób) i preparatu nawilżającego z ksylometazoliną (4/5 prób), a także podczas stosowania formuacji z oksymetazoliną (1/5 prób) (tabela 2).

Tabela 2. Ocena ściekania^a według rodzaju aplikatora i formuacji

Liczba prób, n/N ^b	Ksylometazolina	Nawilżająca ksylometazolina	Oksymetazolina
Freepod	5/5	4/5	1/5
Dozownik z bocznym przyciskiem uwalniania dawki	0/5	0/5	0/5

^a Ściekanie zdefiniowano jako strumień/strużkę. ^b Liczba prób w ramach oceny ściekania.

Dyskusja

Dyskutowane badanie pozwoliło z powodzeniem dokonać oceny ilościowej obszarów depozycji dwóch formuacji z ksylometazoliną i jednej z oksymetazoliną w modelu anatomicznym jamy nosowej. Zaobserwowaliśmy, że obszar depozycji różnił się w zależności od użytego atomizera i formuacji, ale ogólnie rzecz biorąc, najlepsze wyniki uzyskaliśmy w przypadku stosowania dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, szczególnie gdy był podawany preparat z ksylometazoliną. Oba atomizery wytwarzały delikatną mgiełkę, ale w ocenie wzrokowej struga aerozolu rozpylana z dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki wydawała się nieco szersza niż w przypadku atomizera Freepod.

Wpływ na depozycję leku miały też kąt rozpylania i symulacja oddychania. Ustawienie końcówki dozownika pod kątem 30° (bez symulacji oddychania) zapewniało depozycję leku w małżowinie dolnej, środkowej i górnej modelu jamy nosowej, podczas gdy zastosowanie kąta 60° powodowało większą depozycję leku w części przedniej modelu. Ponadto rozpylanie preparatu pod kątem 30° wiązało się z bardziej równomierną depozycją w przypadku wszystkich trzech badanych formuacji, w związku z czym ten sposób aplikacji uznaliśmy za optymalny. Podawanie preparatu bez symulacji oddychania zapewniało istotnie większy obszar depozycji niż aplikacja z symulacją oddechu tylko podczas prób z użyciem ksylometazoliną. Nie wystąpiły w tym zakresie różnice pomiędzy preparatem nawilżającym z ksylometazoliną a formuacją z oksymetazoliną.

Wyniki badania wskazują, że lek podawany przy użyciu dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki lub aplikatora Freepod może dotrzeć do obszarów chorobowo zmienionych w przebiegu przeziębienia, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa [2–4] i zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [4], w tym do małżowin nosowych, których obrzęk utrudnia przepływ powietrza i przyczynia się do niedroż-

ności nosa [6]. Ustawienie dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki pod kątem 30° względem podbródka użytkownika i bez symulacji oddychania zapewnia obszar depozycji pokrywający się z powyższymi obszarami docelowymi. Również wyniki innych badań wskazują, że kąt rozpylania ma istotny wpływ na obszar depozycji [20].

We wcześniejszych badaniach dowiedziono, że profil oddychania i szybkość przepływu powietrza mogą wpływać na depozycję aerozolu do nosa w zależności od lepkości formuacji. Zwiększenie szybkości przepływu może generować przepływ turbulentny i przemieszczać krople w nieprzewidywalnych kierunkach, zmniejszając depozycję leku w przewodach nosowych [15]. Jednak nie wszystkie badania wykazały korelację szybkości oddychania i depozycji leku [15]. Ustalono, że wąskie strugi aerozolu o mniejszych kroplach (delikatniejsza mgiełka) zapewniają większą depozycję w małżowinach nosowych zarówno w modelu jamy nosowej, jak i w warunkach *in vivo* [16,18,19,23]. Preparat nawilżający z ksylometazoliną cechuje się większą lepkością niż ksylometazolina, czego efektem jest węższa struga aerozolu.

Podczas używania dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki nie zaobserwowaliśmy ściekania preparatu po tylnej ścianie modelu w przypadku stosowania ksylometazoliną, preparatu nawilżającego z ksylometazoliną ani formuacji z oksymetazoliną. Badaliśmy zjawisko ściekania preparatu, ponieważ ustalono, że właściwości sensoryczne są ważnym czynnikiem wpływającym na tolerancję produktu i preferencje pacjentów podczas wyboru formuacji [12,14,15]. Ściekanie preparatu może powodować nieprzyjemny posmak i podrażnienie gardła, co uznaje się za działania niepożądane o negatywnym wpływie na preferencje pacjenta co do wyboru leczniczego aerozolu do nosa [12,14,15]. Formuacje podawane przy użyciu dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki mogą zatem być dla pacjentów bardziej

akceptowalne niż produkty umożliwiające dotarcie większej ilości aerozolu do gardła.

Ponadto ograniczenie ściekania w przypadku użycia tego rodzaju dozownika jest osiągnięte mechanicznie – wynika z delikatniejszego charakteru mgiełki. W innych produktach ściekanie ogranicza się dzięki modyfikacji formulacji poprzez dodanie do niej substancji zagęszczających [25,26]. Powyżej wspomniana formulacja nie została zmodyfikowana, a brak ściekania jest efektem fizycznej dystrybucji aerozolu rozpylanego przez atomizer. Wydaje się zatem, że konstrukcja dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki jest korzystniejsza i może on być urządzeniem wybieranym chętniej niż atomizer Freepod.

■ Ograniczenia

Nasze badanie ma szereg ograniczeń. Przytoczone wyniki opierają się na niewielkiej liczbie prób [5–10] w każdych warunkach. Ocena ściekania została przeprowadzona przy ustawieniu dozownika pod kątem 30° i bez symulacji oddychania. Zmiana tych warunków oraz inne parametry mogą mieć wpływ na wyniki oceny. W badaniu zastosowaliśmy analizę kolorymetryczną z wykorzystaniem sztucznego śluzu (Sar-Gel), który był używany w różnych opublikowanych badaniach do celów porównań depozycji leków w jamie nosowej i obszarze węchowym. Wykazały one, że stanowi to prostą i praktyczną metodę wizualizacji i oceny ilościowej obszaru depozycji leku [19,20,22]. W porównaniu ze scyntyografią wykorzystującą promieniowanie gamma, jest to metoda uznawana za prostszą, bardziej bezpośrednią i tańszą, która nie wymaga podawania radioznacznika [22]. Jednak wykorzystanie pasty Sar-Gel również wiąże się z pewnymi ograniczeniami, wśród których można wskazać możliwość oceny ilościowej tylko widocznych aerozoli oraz to, że konieczne jest zapewnienie każdorazowo takich samych warunków oświetleniowych w celu uniknięcia zakłóceń koloru obrazów [22]. Wyniki testów są też częściowo zależne od cech

użytego rodzaju modelu anatomicznego jamy nosowej [17]. Wszystkie pomiary w ramach diskutowanego badania wykonaliśmy z użyciem jednego modelu jamy nosowej firmy Koken. Jest to ustandaryzowany model anatomiczny jamy nosowej osoby dorosłej, dlatego uzyskane wyniki nie mogą być traktowane jako odnoszące się do dzieci. Depozycja leku u różnych osób przebiega w odmienny sposób [18]. Ponadto do potwierdzenia wyników uzyskanych podczas badań na modelu anatomicznym jamy nosowej niezbędne są badania *in vivo* [5].

Jedną z trudności podczas donosowego podawania leków za pomocą dozowników z atomizorem do nosa jest oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, czyli transport warstwy śluzu pokrywającej nabłonek nosa w kierunku nosogardzieli w efekcie ruchu rzęsek [27]. Jest to mechanizm ochronny układu oddechowego, który zapobiega jego uszkodzeniu przez wdychane substancje. Szybkie oczyszczanie może ograniczać wchłanianie leku i jego skuteczność [27]. Niezbędne są badania oceniające wpływ oczyszczania śluzowo-rzęskowego na podawanie różnych formulacji leków przy użyciu przedmiotowych dozowników z atomizorem donosowym [27]. Dodatkowo konieczna jest ocena bezpieczeństwa stosowania tych leków i dozowników w warunkach *in vivo* [27].

■ Wnioski

Podczas badania z użyciem modelu anatomicznego jamy nosowej zarówno atomizer z bocznym przyciskiem uwalniania dawki, jak i dozownik Freepod, ustawiony pod kątem 30° wytwarzał delikatną mgiełkę pokrywającą dużą powierzchnię jamy nosowej, w tym obszary, w których zwykle obserwuje się objawy przeziębienia, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Obszary, do których docierał lek różniły się w zależności od kąta ustawienia końcówki dozownika, formulacji i rodzaju atomizera, co wskazuje, że dozownik prawdopodobnie należy dobierać do wymaga-

nych warunków. Podczas stosowania dozownika z bocznym przyciskiem uwalniania dawki nie zaobserwowaliśmy ściekania preparatu po tylnej ścianie modelu niezależnie od użytej formułacji i przy braku modyfikacji formuły leku. W związku z tym można przewidywać, że użycie tego dozownika ogranicza odczuwanie nieprzyjemnego posmaku leku, co daje mu przewagę nad atomizerem Freepod [12,14,15]. Do potwierdzenia wyników uzyskanych podczas badań na modelu anatomicznym jamy nosowej niezbędne są badania *in vivo*.

Wykaz skrótów

HCL: chlorowodorek; %CV: współczynnik zmienności; SD: odchylenie standardowe; w/v: stężenie procentowe masowo-objętościowe.

Podziękowania

Za pomoc w zakresie pisania tekstów medycznych dziękujemy Duprane Pedaci Young, PhD, z firmy Peloton Advantage, LLC, należącej do OPEN Health, Parsippany, NJ, a za jej sfinansowanie spółce Haleon (dawniej GSK Consumer Healthcare).

Finansowanie

Badanie zostało sfinansowane przez spółkę Haleon (dawniej GSK Consumer Healthcare). Wszyscy wymienieni autorzy spełniają kryteria autorstwa zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych (International Committee of Medical Journal Editors).

Udział autorski

Opracowanie planu badania: MH, SC, GS i GD. Analiza i interpretacja danych: MH, SC, GS i GD. Przygotowanie i krytyczna ocena manuskryptu: MH, SC, GS, GD. Wszyscy autorzy zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu.

Zgoda komisji bioetycznej i zgoda na udział

Nie dotyczy.

Dostępność danych i materiałów

Wszystkie zgromadzone dane, na podstawie których sformułowano wnioski z badania, można uzyskać od firmy Haleon po przesłaniu odpowiednio uzasadnionej prośby. Wniosek o udostępnienie danych musi zawierać propozycję badań ze wskazaniem ich celu i ko-

rzyści dla pacjentów oraz odpowiednim opisem planu analizy statystycznej i publikacji. Każdy wniosek zostanie rozpatrzony indywidualnie przez firmę Haleon i oceniony pod kątem możliwości realizacji zaproponowanych celów naukowych oraz jego znaczenia dla opieki nad pacjentem.

Konflikt interesów

Martina Hagen, Gilbert Shanga i Gautam Debnath są pracownikami firmy Haleon (dawniej GSK Consumer Healthcare).

Sophie Caron była zatrudniona przez GSK Consumer Healthcare (obecnie Haleon) w okresie badania.

PM-PL-OTRI-24-00002

Rhinology Online, Vol 6: 11 - 17, 2023 <http://doi.org/10.4193/RHINOL/23.002>

Przyjęto do publikacji: 20 stycznia 2023 r.

Zaakceptowano: 30 maja 2023 r.

Opublikowano: 10 czerwca 2023 r.

Piśmiennictwo:

- Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 135-162.
- Turner RB, Winther B, Hendley JO, Mygind N, Gwaltney JM, Jr. Sites of virus recovery and antigen detection in epithelial cells during experimental rhinovirus infection. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; 413: 9-14.
- Winther B, Gwaltney JM, Jr, Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 1986; 256: 1763-1767.
- Pitkaranta A, Puhakka T, Makela MJ, Ruuskanen O, Carpen O, Vaeheri A. Detection of rhinovirus RNA in middle turbinate of patients with common colds by *in situ* hybridization. *J Med Virol* 2003; 70: 319-323.
- Laube BL. Devices for aerosol delivery to treat sinusitis. *J Aerosol Med* 2007; 20 Suppl 1: S5-17; discussion S17-18.
- Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 47-57.
- Eccles R, Martensson K, Chen SC. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 889-899.
- Druce HM, Ramsey DL, Karnati S, Carr AN. Topical nasal decongestant oxymetazoline (0.05%) provides relief of nasal symptoms for 12 hours. *Rhinology* 2018; 56: 343-350.
- Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 292-297.
- Mahadevia PJ, Shah S, Leibman C, Kleinman L, O'Dowd L. Patient preferences for sensory attributes of intranasal corticosteroids and willingness to adhere to prescribed therapy for allergic rhinitis: a conjoint analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 345-350.
- Khanna P, Shah A. Assessment of sensory perceptions and patient preference for intranasal corticosteroid sprays in allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2005; 19: 316-321.
- Berger WE, Prenner B, Turner R, Meltzer EO. A patient preference and satisfaction study of ciclesonide nasal aerosol and mometasone furoate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 542-550.
- May JR, Dolen WK. Evaluation of intranasal corticosteroid sensory attributes and patient preference for fluticasone furoate for the treatment of allergic rhinitis. *Clin Ther* 2019; 41: 1589-1596.
- Pu Yu, Goodey AP, Fang X, Jacob K. A comparison of the deposition patterns of different nasal spray formulations using a nasal cast. *Aerosol Sci Technol* 2014; 48: 930-938.
- Gao M, Shen X, Mao S. Factors influencing drug deposition in the nasal cavity upon delivery via nasal sprays. *J Pharm Investig* 2020; 50: 251-259.
- Foo MY, Cheng YS, Su WC, Donovan MD. The influence of spray properties on intranasal deposition. *J Aerosol Med* 2007; 20: 495-508.
- Djupestrand PG, Messina JC, Mahmoud RA. Role of nasal casts for in

- in vitro evaluation of nasal drug delivery and quantitative evaluation of various nasal casts. *Ther Deliv* 2020; 11: 485-495.
18. Warnken ZN, Smyth HDC, Davis DA, Weitman S, Kuhn JG, Williams RO, 3rd. Personalized medicine in nasal delivery: the use of patient-specific administration parameters to improve nasal drug targeting using 3D-printed nasal replica casts. *Mol Pharm* 2018; 15: 1392-1402.
 19. Kundoor V, Dalby RN. Assessment of nasal spray deposition pattern in a silicone human nose model using a color-based method. *Pharm Res* 2010; 27: 30-36.
 20. 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.
 21. Meltzer EO, Bachert C, Mayer MJ, et al. Deposition characteristics of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride plus fluticasone propionate in an anatomic model of the human nasal cavity. *Allergy Asthma Proc* 2020; 41: 265-270.
 22. Xi J, Yuan JE, Zhang Y, Nevorski D, Wang Z, Zhou Y. Visualization and quantification of nasal and olfactory deposition in a sectional adult nasal airway cast. *Pharm Res* 2016; 33: 1527-1541.
 23. Tay SY, Chao SS, Mark KT, Wang Y. Comparison of the distribution of intranasal steroid spray using different application techniques. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 1204-1210.
 24. Le Guellec S, Ehrmann S, Vecellio L. In vitro - in vivo correlation of intranasal drug deposition. *Adv Drug Deliv Rev* 2021; 170: 340352.
 25. Afrin Original [package insert]. Whippany, NJ: Bayer HealthCare; 2021.
 26. Afrin No-Drip Allergy Sinus [package insert]. Whippany, NJ: Bayer HealthCare; 2021.
 27. Martin E, Schipper NGM, Verhoef JC, Merkus FWHM. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 29: 13-38.