

Preparati za primenu na sluznicu nosa: konvencionalni i savremeni farmaceutski oblici

Snežana Savić, Jela Milić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11 000 Beograd

Kratak sadržaj

Nazalni preparati (preparati za nos) tradicionalno se koriste za primenu lekova koji treba da ispolje lokalni efekat, najčešće za simptomatsku terapiju prehlade i gripa. Pored klasičnih farmaceutskih oblika kao što su kapi za nos, masti i gelovi za nos i vode za nos, u terapiji se sve više koriste nazalni sprejovi, kod kojih lekovita supstanca, zavisno od rastvorljivosti, može biti formulisana kao rastvor ili suspenzija (tečni sprejovi), ili kao prašak za nos, a akcenat se stavlja na optimalan izbor ambalaže, odnosno aplikatora (uređaja za primenu/isporku leka). Pri formulisanju nazalnih sprejeva, pored izbora odgovarajućih ekscipijenasa, posebno se vodi računa o karakteristikama pumpe/dozatora, uniformnosti/ujednačenosti doze, veličini i distribuciji čestica po veličini u *bulk-u* (kod suspenzija i praškova za nos), ali i tokom primene preparata (nazalni aerosol), načinu raspršivanja sadržaja, gubitku mase (stabilnost), mogućem curenju sadržaja...

Pored lokalnog efekta intranazalna primena se intenzivno istražuje kao mogući put primene lekova sa sistemskim terapijskim efektom, posebno za isporuku peptidnih/proteinskih biofarmaceutika, i u tom smislu, se istražuju opcije za očuvanje stabilnosti ovih lekova i postizanje što bolje biološke raspoloživosti (iznad 30% resorbovane doze).

Ključne reči: nazalni preparati, nazalni sprejovi, ekscipijensi, proteini/peptidi

Uvod

Nazalni put je pogodan za primenu lekovitih supstanci, kako sa ciljem lokalnog terapijskog efekta (npr. primena kortikosteroida u terapiji alergijskog rinitisa) ili u sklopu sistemske terapije (npr. terapija migrene dihidroergotamin mezilatom). Dok je broj aktivnih supstanci koje se primenjuju ovim putem relativno mali, one se veoma razlikuju po svojoj prirodi i kreću se u rasponu od malih konvencionalnih molekula (male molekulske mase) do novijih peptidnih lekova dobijenih sintetski ili tehnikama rekombinantne DNK tehnologije (1).

Prednosti nazalne primene lekova u slučaju lokalne terapije su jasne, dok se sistemska primena može uspešno realizovati kod određenih kategorija lekova. Generalno, oni lekovi koji se metabolišu u digestivnom traktu (GIT) ili podležu efektu prvog prolaza u jetri jesu kandidati za formulaciju preparata za nazalnu isporuku (1, 2). Ovakav pristup posebno se vezuje za mogućnost isporuke peptidnih lekova putem nazalne sluznice. Prilikom formulacije lekovitih preparata, za nazalnu primenu sa sistemskim efektom, potrebno je razmotriti više faktora, počev od fizičko-hemijskih karakteristika leka do doze potrebne za ostvarenje terapijskog efekta. Brzina resorpcije leka iz nosne šupljine može biti dosta velika. U poređenju sa *iv* primenom, lek se preko nosne sluznice resorbuje sporije, sa manjom doznom efikasnošću, ali znatno brže u odnosu na peroralnu primenu. Dobar primer je lek sumatriptan u terapiji migrene, koji je prisutan u obliku 25 mg, 50 mg i 100 mg tableta, a supkutano se primenjuje u dozi od 4 mg odnosno 6 mg. Nasuprot ovome, doze za nazalnu primenu u obliku spreja su 5 mg i 20 mg, uz značajno poboljšanu biološku raspoloživost u odnosu na oralnu primenu, bez traume koju sobom nosi aplikacija supkutane injekcije (1).

Resorpcija kroz nazalnu sluznicu takođe zavisi od vremena kontakta leka i epitela unutar nosne šupljine. Vreme kontakta uslovljeno je spiranjem/klirensom preparata iz nosne šupljine. Srednje kontaktno vreme je oko 25 min (za 90% lekova u opsegu 5-40 min). Uobičajeni volumen pojedinačne doze nazalnog spreja iznosi oko 200 μ l. Veći volumeni se gube iz regiona resorpcije curenjem iz nosa ili gutanjem. Zbog razlika u funkcionisanju humanog nazalnog mukocilijarnog aparata i različitih metaboličkih puteva leka smatra se da je tokom razvoja formulacije preparata za primenu na nosnu sluznicu neka od ispitivanja potrebno izvoditi na humanoj populaciji, pre nego na *in vitro* ili animalnim modelima. Prokrvljenost nosne sluznice, brzina kretanja mukusa, prisustvo infekcije i atmosferski uslovi (npr. relativna vlažnost) utiču na efikasnost resorpcije leka kroz sluznicu nosa. Kada je u pitanju formulacija preparata, od značaja su: koncentracija lekovite supstance, stepen disperziteta leka, viskozitet, površinski napon, toničnost, pH i, posebno, uticaj određenih specifičnih ekscipijenasa. Takođe, važno je razmotriti volumen

pojedinačne doze, koji veoma zavisi od konstrukcije aplikatora, veličinu čestica, karakteristike spreja i mesto deponovanja leka (1-7).

Generalno, prednosti primene leka putem nosne sluznice za postizanje sistemskog efekta, su (1-7):

1. Neinvazivan put primene (izbegavanje parenteralne primene).
2. Brza resorpcija, sa maksimalnom koncentracijom (C_{max} /pikom) nakon 15-30 min od primene.
3. Izbegavanje efekta prvog prolaza.
4. Lakoća primene (dobra komplijansa).

Nedostaci ovog puta primene bili bi (1-7):

1. Uticaj okruženja na mestu primene, infekcija (inter-individualne varijacije) mogu dovesti do nekonzistentne resorpcije.
2. Vreme raspoloživo za resorpciju je kratko zbog brzog cilijarnog klirensa.
3. Lokalni metabolizam u nosu i nestabilnost aktivne supstance (posebno peptidi).

Formulacija farmaceutskih oblika za primenu na sluznicu nosa

Tokom razvoja formulacije farmaceutskih oblika za primenu na sluznicu nosa treba razmotriti veći broj faktora koji su uglavnom napred navedeni. Dileme koje treba rešiti su i da li se lek primenjuje u jednu ili obe nozdrve, da li je dovoljno rastvoran da se formuliše u obliku rastvora, i da li je doziranje prikladno? Poboljšanje rastvorljivosti najčešće se rešava primenom dozvoljenih posrednika za rastvaranje, a često je neophodna i upotreba sredstava za poboljšanje permeabilnosti (eng. *permeability enhancers*) odnosno penetracije leka kroz membrane. Ako je lek slabo rastvoran, formuliše se farmaceutska suspenzija, što je tehnički mnogo zahtevnije u odnosu na formulacije rastvora (1).

Preformulaciona razmatranja

Faza preformulacionih ispitivanja u slučaju preparata za primenu na sluznicu nosa obuhvata sagledavanje bitnih informacija o fizičko-hemijskim karakteristikama leka kao što su pKa, rastvorljivost i stabilnost u vodi, fotostabilnost i lipofilnost (od značaja i za predviđanje potencijalnog vezivanja leka za delove ambalaže od plastike i gume). pKa vrednosti bilo koje grupe koja jonizuje posebno su važne pošto direktno utiču na stabilnost, rastvorljivost i lipofilnost i indikuju optimalni pH finalnog rastvora. Iz fizioloških razloga, poželjno je da pH konačne formulacije bude u opsegu 4,0-7,4 (1, 2).

Ako je lek slabo rastvoran formuliše se suspenzija za nazalnu primenu, kada je potrebno razmotriti fizičku stabilnost, rast kristala, resuspendovanje, homogenost, veličinu čestica, morfologiju čestica, stvaranje solvata/hidrata, polimorfizam, nastajanje amorfnih oblika, sadržaj vlage odnosno rezidualnog solventa i mikrobiološki kvalitet (sterilna filtracija *bulk* suspenzije nije izvodljiva) (1-3).

Izbor ekscipijenasa

Relativno je ograničen broj ekscipijenasa koji su prihvaćeni od strane regulatornih tela za formulacije preparata za nazalnu primenu (1). Posebno treba istaći isključivanje konzervanasa na bazi žive, timerosala i fenilmerkuriacetata, iz formulacija ovih preparata. Zavisno od anticipiranog pH preparata i jonizacije lekovite supstance, potrebno je izabrati pogodan puferski sistem, najčešće fosfatni pufer. Ponekad je, zavisno od pKa leka, u formulaciji moguće postići inherentni puferski sistem. Ako je moguće, prednost je izabrati pH preparata jednak pKa lekovite supstance; ovo zbog toga jer je tokom proizvodnje/izrade preparata lakše podesiti ciljni pH u regionu maksimalnog puferskog kapaciteta (pKa). Vodeni nazalni preparati obično se izotonizuju da bi se obezbedila fiziološka prihvatljivost. Zavisno od ciljne jonske jačine rastvora koriste se jonska sredstva za izotonizaciju (npr. natrijum-hlorid) odnosno nejonska (npr. glukoza). Ponekad se koriste arome ili zaslađivači, kao korigensi ukusa, zbog mogućnosti gutanja manje količine preparata, što je posebno važno kod formulacija namenjenih deci. Helatni agensi (npr. natrijum-edetat) dodaju se kao sinergisti konzervanasa, u cilju povećanja njihove efikasnosti. Kontrola prisustva kiseonika u formulaciji postiže se primenom azota tokom procesa proizvodnje, posebno u fazi punjenja finalnog preparata u primarnu ambalažu, a dodatna stabilizacija postiže se dodatkom antioksidanasa. Kod preparata tipa suspenzija u sastav formulacije uobičajeno ulaze i površinski aktivne materije/surfaktanti i sredstva za korekciju viskoziteta (reološki modifikatori) (1-6). U Tabeli I dat je pregled najčešće korišćenih ekscipijenasa u formulacijama preparata za primenu na sluznicu nosa (1).

Tabela I Ekscipijensi koji se koriste za formulisanje farmaceutskih preparata za primenu na sluznicu nosa (1)

Table I Excipients used in formulation of nasal pharmaceutical preparations (1)

Ekscipijens	Uloga	Koncentracija
Acetatna i limunska kiselina	podešavanje pH/pufer	0,12%/0,10%
Natrijum-hidroksid	podešavanje pH	nema opsega
Natrijum-tetraborat/borna kiselina, Natrijum-acetat, -citrat i -fosfat (smeša), kalijum-fosfat (smeša)	pufer	nema opsega
Natrijum-edetat	helatni agens/sinergista konzervansa	0,01%
Benzalkonijum-hlorid	konzervans (poznat efekat na nivou cilija)	0,01-0,02%(m/v)
Benzetonijum-hlorid	konzervans	nema opsega
Benzilalkohol	konzervans	nema opsega
Hlorheksidin-(di)glukonat	konzervans	nema opsega
Hlorobutanol	konzervans (poznat efekat na nivou cilija)	0,05-0,1%
Metilparaben	konzervans (poznat efekat na nivou cilija)	0,033%
Feniletilalkohol	konzervans	0,25%
Propilparaben	konzervans (poznat efekat na nivou cilija)	0,017%
Kalijum-hlorid	sredstvo za izotonizaciju	nema opsega
Natrijum-hlorid	sredstvo za izotonizaciju	0,5-0,9%
Metilhidroksipropilceluloza	sredstvo za podešavanje viskoziteta	< 1%
Karmeloza-natrijum	sredstvo za podešavanje viskoziteta	< 1%
Celuloza, mikrokristalna	sredstvo za podešavanje viskoziteta	< 1%
Etanol	Solvent	nema opsega
Glicerol/glicerol	Solvent/podešavanje toničnosti	1,0-1,8-2,5%
Glicin	Solvent/podešavanje toničnosti	nema opsega
Makrogol/Polietilenglikol (smeša)	Solvent	< 5%
Propilenglikol (PG)	Solvent	< 10%
Glicerildiostat	Solvent	< 10%
Glicerilmonooleat	Površinski aktivna materija (PAM)	< 7%
Lecitin	PAM	< 5%
Polisorbat 20 i 80	PAM	< 2%
Tiloksapol	PAM	nema opsega
Trigliceridi	PAM	< 2%
Mentol	Aroma	nema opsega
Natrijum-saharin	Aroma (zaslađivač)	nema opsega
Sorbitol	Aroma (zaslađivač)	< 10% (2,5%)

Sredstva za poboljšanje penetracije leka – penetracioni inhenseri

Duži niz godina sredstva za poboljšanje penetracije (ili permeacije) lekovitih supstanci u/kroz sluznicu nosa koriste se u sastavu naprednih formulacija u fazi eksperimentalnih studija, da bi se poboljšala nazalna resorpcija peptidnih i proteinskih lekova. Uprkos tome još uvek nema odobrenih preparata na velikim tržištima lekova (EU, SAD) koji sadrže penetracione/permeacione inhensere. Neki od ekscipijenasa koji su korišćeni u ovu svrhu su hitozan, ciklodekstrini, žučne soli (natrijum-holat, -deoksiholat i -taurodihidrofusidat), bioadhezivne degradabilne skrobne mikrosfere, glicirizin i liposomi. Njihovi mehanizmi delovanja variraju od efekta bio(muko)adhezije (duže zadržavanje leka na mestu primene) do interferencije sa čvrstim sponama između epitelnih ćelija. Sporo prihvatanje inhensera u sastavu formulacija za primenu na sluznicu nosa povezuje se sa mogućnošću oštećenja membrana, što je zabeleženo u nekoliko eksperimentalnih studija (1-3). U Tabeli 2 dat je prikaz penetracionih inhensera ispitivanih u formulacijama nazalnih preparata i mogućih mehanizama njihovog delovanja (2).

Tabela II Penetracioni inhenseri u nazalnim preparatima i mehanizam njihovog delovanja (2)

Table II Penetration enhancers in nasal preparations and mechanism of action (2)

Klasifikacija	Primeri	Mehanizam
PAM/surfaktanti	Anjonski: Natrijum-laurilsulfat Katjonski: Cetilpiridinium-hlorid Nejonski: Poloksamer, Polisorbati, estri sorbitana	Reorganizovanje intercelularnih lipida i/ili narušavanje integriteta proteinskih domena, oštećenje membrana
Žučne soli	Natrijum-glikodeoksiholat, Natrijum-glikoholat, Natrijum-taurodeoksiholat	Oštećenje membrana, otvaranje čvrstih spona, mukolitička aktivnost
Ciklodekstrini	α , β , γ - ciklodekstrini, Metilovani β -ciklodekstrini	Inkluzija sastojaka membrane Otvaranje čvrstih spona
Masne kiseline	Oleinska kiselina, Laurinska kiselina, Kaprilna kiselina, Fosfatidilholin	Povećanje fluidnosti fosfolipidnih domena, oštećenje membrana
Katjonska jedinjenja	Poli-L-arginin, L-lizin	Jonske interakcije sa negativno naelektrisanom površinom mukoze
Helatori	EDTA, Limunska kiselina, Natrijum-citrat	Interferencija sa Ca poliakrilatima
Polikatjonski polimeri	Hitozan, Trimetil hitozan	Jonske interakcije sa negativno naelektrisanom površinom mukoze
Bioadhezivni polimeri	Karbomer, Skrob, Hitozan	Smanjenje nazalnog klirensa Otvaranje čvrstih spona

Konzervansi

Formulacije višedoznih preparata za nazalnu primenu obavezno sadrže konzervanse, uz neophodnost ispitivanja efikasnosti konzervanasa (npr. prema zahtevu USP). Ispitivanje se obično sprovodi u toku četiri nedelje korišćenjem 50 ml preparata, sa pet određenih mikroorganizama. Pri izboru konzervanasa treba voditi računa o uticaju pH preparata na njihovu efikasnost. Najčešće korišćeni konzervansi u vodenim formulacijama za nazalnu primenu su benzalkonijum-hlorid (BH) i feniletanol (Tabela 1). BH se često bira pošto je dobar konzervans, ali može dovesti do dve komplikacije; može da reaguje sa anjonskim aktivnim supstancama, što uslovljava pad sadržaja/aktivnosti

lekovite supstance, i/ili smanjuje efikasnost samog konzervansa. Sem toga, postoje dokazi da dugotrajna primena BH može da dovede do oštećenja sluznice nosa. Klinički se ovo manifestuje učestalim zapašavanjem nosa i oticanjem nosne mukoze i povezuje sa eksperimentalnim nalazima o efektu BH na cilije. Efikasnost konzervanasa može da varira i zbog toga je važno proceniti veći broj konzervanasa tokom razvoja formulacije u cilju optimalnog izbora. Tradicionalno korišćeni konzervansi na bazi žive se zbog mogućih toksičnih efekata pri hroničnoj upotrebi preparata ne preporučuju za formulacije koje se primenjuju na sluznicu nosa (1-6).

Stabilnost i kompatibilnost

U fazi razvoja formulacije nazalnih preparata razmatraju se stabilnost formulacije (testovi stabilnosti u skladu sa zahtevima Internacionalne konferencije o harmonizaciji (ICH)) i kompatibilnost sa primarnom ambalažom odnosno aplikatorom. Posebna pažnja posvećuje se izboru tipa bočice, plastična (npr. polietilen visoke gustine) ili tamno staklo, posebno sa aspekta moguće adsorpcije lekovite supstance na zidove kontejnera i/ili aplikatora (pumpice), kao i o mogućnosti istiskivanja/potiskivanja preparata iz ambalaže (1,7).

Proizvodnja/izrada nazalnih preparata

Kod nazalnih preparata tipa rastvora važno je razmotriti brzinu rastvaranja i vreme mešanja tokom procesa proizvodnje. Kompatibilnost filtera (membranski sistemi) sa rastvorom je od velikog značaja i obično se biraju filteri od polivinilidenfluorida (PVDF), polisulfona, ili polikarbonata; ovo je od značaja posebno kod formulacija peptidnih lekova. Za proizvodnju/izradu nazalnih preparata tipa suspenzije pažnju treba posvetiti fazi kvašenja lekovite supstance, mogućnosti stvaranja pene u preparatu i održavanju homogenosti preparata tokom faze punjenja (1,7).

Izbor ambalaže/aplikatora

Tri su ključna zahteva koja se postavljaju prilikom izbora ambalaže/aplikatora odnosno sistema za isporuku nazalnih preparata/preparata za nos (1):

1. Očuvanje stabilnosti nazalnog preparata.
2. Dizajn koji odgovara pacijentu, tj. postizanje dobre komplijanse.
3. Pouzdana primena.

Najčešće korišćeni sistemi, sa najviše iskustva u primeni, su fleksibilne plastične bočice za primenu kapi za nos ili sprejovi u obliku praška. Ovi sistemi se često opisuju kao "otvoreni" pošto omogućuju laku kontaminaciju preko vazduha koji ulazi u bočicu nakon iskapavanja/potiskivanja sadržaja. Bakterije mogu lako prodrati u sistem, i mada konzervansi mogu umanjiti rizik od brzog razvoja mikroorganizama, sistemi ovakvog dizajna danas se smatraju najmanje pouzdanim. Takođe, kapi se ne potiskuju dovoljno duboko u nosnu šupljinu, zbog čega je vreme zadržavanja leka veoma kratko. Fleksibilne bočice za primenu nazalnih sprejeva (eng. *squeeze-bottle systems*) obezbeđuju bolju distribuciju leka unutar nosne šupljine, ali se javlja problem nepreciznog doziranja. Ključni parametri od kojih zavisi preciznost doziranja (ugao potiskivanja spreja, veličina kapi i isporučena doza - volumen ili masa) mogu jako varirati usled primene različitog pritiska na zidove bočice i promene odnosa tečne i gasovite faze (vazduha) unutar bočice tokom upotrebe (1, 5-7).

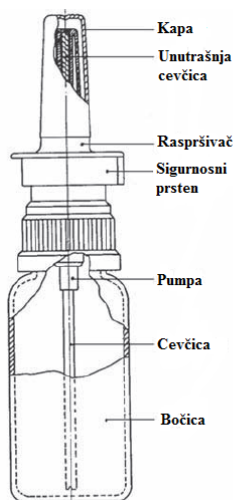
Primenom sofisticiranijih uređaja mogu se prevazići neki od uobičajenih problema koji se javljaju kod "*squeeze-bottle*" sistema. Ovi uređaji su više- ili jednodozni sistemi sa dispenzerom tipa mehaničke pumpe, koja se postavlja na staklenu ili čvrstu/neelastičnu plastičnu bočicu. Na svetskom tržištu postoji nekoliko GMP (eng. *Good Manufacturing Practice – Dobra proizvođačka praksa*) sertifikovanih proizvođača koji proizvode kontejnere i dispenzere, odnosno primarnu ambalažu za nazalne preparate, posebno nazalne sprejeve, i to za primenu kod dece i odraslih. Danas su dostupni i sistemi koji omogućuju brojanje doza, tako da pacijent može da prati utrošak preparata i tok terapije (1, 5-7).

Dva su ključna elementa u dizajnu pumpi za primenu nazalnih sprejeva. Potrebno je izabrati adekvatne materijale (plastika, elastomeri, metal), od kojih se sastoji konstrukcija pumpe, u cilju njenog optimalnog funkcionisanja, a da se istovremeno može očuvati stabilnost nazalnog preparata. Posebna pažnja pri izboru ambalaže/sistema za isporuku preparata mora se posvetiti mogućim inkompatibilijama nekog od ekscipijenasa sa elastomernim, odnosno polimernim materijalima. Poznate su interakcije benzalkonijum-hlorida, koji se lako adsorbuje na površinu određenih polimernih materijala (1, 5-7).

Kod jednostavnih mehaničkih pumpi, volumen/masa isporučenog nazalnog preparata kontroliše se volumenom merne komore. Ugao potiskivanja spreja i veličina kapi kontrolišu se dimenzijama i geometrijom otvora i pritiskom koji se stvara unutar merne komore mehaničke pumpe, pre samog potiskivanja preparata (zavisno od karakteristika opruge unutar pumpe). Bolje je da se na pogodan način dokumentuje uticaj variranja parametara konstrukcije pumpe (dimenzije/geometrija/karakteristike opruge) na ugao istiskivanja spreja i veličnu kapi, pa da se izradi odgovarajuća specifikacija finalnog nazalnog

preparata u cilju adekvatne kontrole komponenti, nego da se sprovode rutinska ispitivanja ugla potiskivanja spreja i veličine kapi u cilju procene preciznosti doziranja proizvoda. Drugim rečima, velika pažnja se mora posvetiti pravilnom izboru ambalaže, tj. sistema za primenu/isporuku nazalnog preparata (1, 7).

Inovacije skorijeg datuma u dizajnu mehaničkih pumpi omogućuju formulaciju nazalnih preparata bez konzervanasa, što je prednost, ako se u obzir uzmu mogući efekti nekih konzervanasa na mukocilijarni klirens i potencijalne inkompatibilije sa lekovitim supstancama i delovima ambalaže. Kod nekih sistema primenjen je mehanizam sa hermetičkim zatvaranjem unutar raspršivača, što sprečava ulazak vazduha u kontejner nakon raspršivanja odgovarajuće doze leka; vazduh može da uđe u kontejner isključivo preko membranskog filtra za bakteriološku filtraciju. Drugi pristup je primena kolapsibilne vrećice koja je smeštena unutar čvrste bočice. Vrećica sve vreme upotrebe preparata ostaje zatvorena i čista, a količinu potisnutog rastvora zamenjuje vazduh koji ulazi u prostor između vrećice i bočice. Treći tip je sistem sa kliznim klipom koji omogućuje primenu tj. istiskivanje preparata iz kontejnera pod bilo kojim uglom. Na slikama 1 i 2 prikazane su konstrukcije uobičajenih višedoznih i jednodoznih uređaja za primenu nazalnih preparata (eng. *nasal devices*) (1, 7).



Slika 1. Poprečni presek tradicionalnog višedoznog pakovanja nazalnih preparata (1)

Figure 1. Cross-section of a traditional multidose nasal device (1)



Slika 2. Tipično pakovanje/sistem za isporuku jednodoznog nazalnog preparata (1)
Figure 2. A typical unit-dose nasal device (1)

Nazalni preparati/preparati za nos – vrste i karakteristike (Ph. Eur. 7.0)

Definicija

U skladu sa definicijom iz Ph.Eur.7.0 nazalni preparati su tečni, polučvrsti ili čvrsti preparati namenjeni primeni u nosne šupljine u cilju postizanja sistemskog ili lokalnog efekta. Sadrže jednu ili više aktivnih supstanci. Zahtev je da ne iritiraju i ne utiču negativno na funkciju nazalne mukoze i cilija. Vodeni nazalni preparati obično su izotonični i mogu sadržati različite ekscipijense, na primer sredstva za korekciju viskoziteta, sredstva za korekciju/podešavanje pH, solubilizatore i različite stabilizatore (8).

Mogu se pakovati u višedozne ili jednodozne kontejnere, koji su veoma često povezani sa odgovarajućim aplikatorom, odnosno uređajem za primenu leka, koji može biti dizajniran tako da se izbegne kontaminacija proizvoda (8).

Višedozna pakovanja nazalnih preparata obično se konzervišu, izuzev ako sama lekovita supstanca ne poseduje optimalne antimikrobne karakteristike (8).

Razlikuje se nekoliko tipova nazalnih preparata (8):

- kapi za nos i tečni sprejovi za nos,
- praškovi za nos,
- polučvrsti preparati za nos,
- vode za nos,
- stikovi za nos.

Proizvodnja/izrada

Tokom razvoja nazalnih preparata čije formulacije sadrže konzervanse, mora se potvrditi efikasnost izabranih konzervanasa u skladu sa zahtevima regulatornih tela. Tokom proizvodnje, pakovanja, skladištenja i distribucije nazalnih preparata treba preduzeti pogodne mere da bi se obezbedio mikrobiološki kvalitet. Sterilni nazalni preparati se pripremaju u skladu sa preporukama i zahtevima, koji se inače odnose na proizvodnju/izradu sterilnih farmaceutskih preparata. Ovakvi preparati se čuvaju u sterilnim čvrsto zatvorenim i temperaturno osiguranim kontejnerima. Na deklaraciji/signaturi navode se nazivi upotrebljenih konzervanasa, a u slučaju da je preparat sterilan to se posebno naglašava.

Prilikom proizvodnje/izrade nazalnih preparata koji sadrže dispergovane čestice treba obezbediti da se dobijaju čestice pogodne, kontrolisane veličine, shodno primeni preparata (8).

Kapi za nos i tečni sprejovi za nos

Kapi za nos i tečni sprejovi za nos (nazalne kapi i tečni nazalni sprejovi) su rastvori, emulzije ili suspenzije namenjene ukapavanju ili raspršivanju u obliku spreja u nosne šupljine. Emulzije mogu pokazati znak odvajanja faza, ali treba da se mućkanjem lako redisperguju. Suspenzije mogu imati talog, koji se mućkanjem lako redisperguje u homogenu suspenziju koja ostaje dovoljno stabilna da bi se obezbedilo korektno/precizno doziranje (8).

Kapi za nos obično se formulišu kao višedozna pakovanja sa pogodnim aplikatorom (8).

Tečni sprejovi za primenu u nos pakuju se u kontejnere sa specijalnim uređajima za fino raspršivanje preparata (eng. *atomising devices*), ili u kontejnere pod pritiskom opremljene pogodnim adapterom, sa pumpom za doziranje ili bez nje (eng. *metering dose valve*). Veličina kapi spreja treba da je takva da obezbedi deponovanje/lokalizovanje kapi u nosnu šupljinu (8).

Kod kapi za nos formulisanih kao jednodozno pakovanje obavezno se ispituju ujednačenost doziranja, ujednačenost/variranje mase, ujednačenost sadržaja, a kod jednodoznih "*metered-dose*" sprejeva ujednačenost doziranja, ujednačenost/variranje mase i ujednačenost isporučene doze (8).

Praškovi za nos su praškovi namenjeni ušmrkavanju u nosnu šupljinu primenom pogodnog uređaja (aplikatora). Čestice praška treba da budu odgovarajuće veličine u cilju njihovog deponovanja/lokalizovanja u nosnu šupljinu. **Polučvrsti preparati za nos** pune se u kontejnere prilagođene za primenu proizvoda u nosnu šupljinu. **Vode za nos** su vodeni izotonični rastvori

namenjeni za čišćenje nazalnih šupljina; vode za nos namenjene za primenu na povređene delove ili pre hirurške intervencije moraju biti sterilne (8).

Magistralni lekovi za primenu na sluznicu nosa

U Magistralnim formulama 2008 oficinalno je šest preparata za nos iz grupe *Kapi za nos i tečni sprejovi za nos* (9):

1. Srebro-albuminoacetiltanat kapi za nos (0,5%; 1/ i 2%) – antiseptik i adstringens
2. Efedrin-hidrohlorid kapi za nos (0,25%; 0,5%; 1% i 2%) – dekonjestiv
3. Nafazolin-hidrohlorid kapi za nos (0,05% i 0,1%) – vazokonstriktor i dekonjestiv
4. Natrijum-hlorid, izotonične kapi za nos – sredstvo za vlaženje sluzokože nosa
5. Rastvor za ispiranje nosa (natrijum-dihidrogenfosfat, natrijum-hidrogenfosfat, natrijum-hlorid, benzalkonijum-hlorid)
6. Ksilometazolin-hidrohlorid kapi za nos (0,1%) – vazokonstriktor, dekonjestiv
7. Efedrin-hidrohlorid hidrofilni gel za nos, složeni – vazokonstriktor, dekonjestiv.

Preparati za nos registrovani na domaćem tržištu

Prema podacima Nacionalnog registra lekova 2010 sledeći nazalni preparati za primenu u nosne šupljine (lokalno) odobreni su za upotrebu u Republici Srbiji kao dekonjestivi i ostali nazalni preparati za lokalnu primenu (10):

1. Operil® P, Lek Farmaceutvska Družba - Slovenija (**oksümetazolin; sprej za nos, rastvor**; 0,025% i 0,05%; sprej boca sa dozerom, 1x10 ml i **kapi za nos, rastvor**; 0,025% i 0,05%; bočica sa kapaljkom, 1x10 ml).
2. Olynth®, McNeil Manufacturing - Francuska (**ksilometazolin; kapi za nos, rastvor**; 0,05% i 0,1%; bočica sa kapaljkom, 1x10 ml i **ksilometazolin; sprej za nos, rastvor**; 0,05% i 0,1%; bočica sa raspršivačem, 1x10 ml).
3. Nafazol, Hemofarm AD – Srbija (**nafazolin; kapi za nos, rastvor**; 0,05% i 0,1%; bočica sa kapaljkom, 1x10 ml).
4. Adrianol® T, Zdravlje A.D. – Srbija (**fenilefrin + trimazolin; kapi za nos, rastvor**; 0,5 mg/ml + 0,5 mg/ml; plastična bočica, 1x10 ml).
5. Adrianol®, Zdravlje A.D. – Srbija (**fenilefrin + trimazolin; kapi za nos, rastvor**; 1,0 mg/ml + 1,5 mg/ml; plastična bočica, 1x10 ml).

6. Nasic za decu, Klosterfrau Berlin GMBH – Nemačka (**ksilometazolin + dekspantenol; sprej za nos, rastvor**; 0,05% + 5%; bočica sa pumpom za doziranje, 1x10 ml).
7. Nasic, Klosterfrau Berlin GMBH - Nemačka ((**ksilometazolin + dekspantenol; sprej za nos, rastvor**; 0,1% + 5%; bočica sa pumpom za doziranje, 1x10 ml).
8. Rinofluimucil®, Zambon S.P.A. – Italija (**acetilcistein + tuaminoheptan; sprej za nos, rastvor**; 1% + 0,5%, bočica, 1x10 ml)
9. Beconase™, GlaxoSmithkline Pharmaceuticals S.A. – Poljska (**beklometazon; sprej za nos, suspenzija**; 50 mcg/doza; bočica sa raspršivačem, 1x200 doza).
10. Nasobec®, Ivax Pharmaceuticals S.R.O. – Češka (**beklometazon; sprej za nos, suspenzija**; 50 mcg/doza; bočica sa pumpom za doziranje, 1x200 doza).
11. Nasonex®, Shering-Plough Labo N.V. – Belgija (**mometazon, sprej za nos, suspenzija**; 0,05%, bočica sa raspršivačem, 1x140 doza).
12. Avamys®, Glaxo Operations UK Limited – Velika Britanija (**flutikazonfuroat; sprej za nos, suspenzija**; 27,5 mcg/doza; bočica sa pumpom za doziranje, 1x120 doza).

Savremene formulacije za nazalnu isporuku peptida i proteina

Postoji veliki interes da se razviju formulacije peptidnih i proteinskih lekova za nazalnu isporuku (1). Za ove formulacije veliki izazov predstavljaju jedinstvene fizičke i hemijske karakteristike peptidnih/proteinskih lekova: hemijska (ne)stabilnost, gubitak proteina usled fizičke adsorpcije (posebno kod nisko-doziranih molekula sa visokom potentnošću) i izražena tendencija ka samoagregiranju. Dva su ključna faktora važna za nazalnu isporuku peptida/proteina: molekulska masa i lipofilnost. Molekulska masa peptida/proteina od oko 1000 D predstavlja graničnu vrednost između očekivano dobre i predviđanja otežane resorpcije leka. Potpuna resorpcija peptida bilo kojim neparenteralnim putem malo je verovatna; maksimalno očekivana resorpcija je na nivo od oko 30%, mada ima primera mnogo veće resorpcije, najčešće uz primenu penetracionih inhensera (npr. žučne soli; surfaktanti – polioksietilenlauriletar; helirajuća sredstva – EDTA, salicilati; masne kiseline – natrijum-kaprilat, -laurat, -kaprat, oleinska kiselina; glikozidi – saponini; derivati gliciretinske i fusidinske kiseline; različiti fosfolipidi). Primena penetracionih inhensera odražava se na integritet nazalne mukoze, tako da je poželjno da se prilikom formulisanja nazalnih preparata za isporuku peptida/proteina iznađe optimalni balans između poboljšane penetracije leka i potencijalnog oštećenja sluznice nosa. Naredni veliki problem jeste

metabolizam peptida/proteina tokom faze resorpcije. *In vitro* studije na izolovanim kulturama, odnosno ćelijskim frakcijama humanog porekla nisu reprezentativne i potrebno je posmatrati ceo sistem da bi se sagledala mogućnost metaboličkih promena ovih lekova na nivou nosne sluznice. Takođe, jedan od značajnih razloga za slabu resorpciju peptida/proteina preko sluznice nosa jeste i brzo uklanjanje preparata sa mesta primene mukocilijarnim klirensom. Bioadhezivni gelovi na bazi mikrokristalne celuloze, hidrokspilceluloze i neutralisanog karbomera pokazali su poboljšanu nazalnu resorpciju insulina kod pasa, a mikrosfere od bioadhezivnog skroba ispoljile su poboljšanu resorpciju dezmopresina kod ovaca. Takođe, skrobne mikrosfere korišćene su za nazalnu isporuku insulina kod pacova sa dostignutom biološkom raspoloživošću od 30%. Smatra se da bi kombinacija bio(muko)adhezije i primene penetracionih inhensera mogla da obezbedi povećanje biološke raspoloživosti nazalno primenjenih peptida i proteina (1).

Iako su, većim delom, rezultati studija koje se bave potencijalnom nazalnom isporukom peptida/proteina još nedovoljni/nepotpuni za potvrdu moguće humane primene, na svetskom tržištu lekova već postoje preparati za nazalnu primenu peptida sa sistemskim efektom: buserelin (Suprefact®, Hoechst), kalcitonin (Miacalcic®, Sandoz), nafarelin (Synarel®, Syntex) i dezmopresin - acetat (Minirin®, Ferring). Takođe, 2003. godine FDA (Američka uprava za hranu i lekove) odobrila je nazalnu primenu vakcine protiv sezonskog gripa (živa atenuisana vakcina; FluMist®, Medimmune).

Literatura

1. Day N. Aqueous nasal dosage forms. In: Gibson M, ed. Pharmaceutical formulation and preformulation, 2nd ed. New York – London: Informa Healthcare, 2009: 456-474.
2. Dhakar RC, et al. A review on factors affecting the design of nasal drug delivery system. IRJP 2010; 1(1): 29-42.
3. Rahisuddin PKS, Garima G, Mohd S. Review on nasal drug delivery systems with recent advancement. Int J Pharm Pharm Sci 2011; 3(2): 6-11.
4. Harshad P, Bhandari A, Shah D. Recent techniques in nasal drug delivery: a review. Int J Drug Dev&Res 2010; 2(3): 565-572.
5. Addisu Y, et al. Newer advancement in nasal drug delivery system. IJPSR 2010; 1(10): 24-29.
6. Tangri P, Shaffi K. Nasal drug delivery systems: scope and potential. Drug Invention Today 2011; 3(3): 18-21.
7. Suman JD. *In vitro* nasal spray characterization. Inhalation 2009 (www.inhalationmag.com).
8. European Pharmacopoeia 7.0 Vol 1. 01/2011, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France, 2011.
9. Magistralne formule 2008, Farmaceutsko društvo Srbije (FDS), Beograd, Srbija, 2008.
10. Nacionalni registar lekova 2010, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija, 2010.

Nasal preparations: conventional and advanced pharmaceutical dosage forms

Snežana Savić, Jela Milić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Department of pharmaceutical technology and cosmetology
Vojvode Stepe 450, 11 000 Belgrade, Serbia

Summary

Nasal dosage forms (nasal preparations) are traditionally used for local drug delivery, often for cold and flu symptoms' therapy. Apart from conventional dosage forms such as nasal drops, ointments and gels and aqueous nasal products, nasal sprays are even more frequently used, where the active pharmaceutical ingredient can, depending on its solubility, be formulated as a solution or suspension (liquid sprays), or as nasal powders, and the judicious choice of packing material, i.e. the applicator (delivery device) is stressed. When about to formulate nasal sprays, apart from the choice of appropriate excipients, one should take care about the pump/dozer characteristics, dose uniformity, particle size and size distribution *in bulk* (in nasal suspensions and powders), but also during the application (nasal aerosol), mode of content dispensing, weight loss (stability), possible content leakage...

Besides the local effect, intranasal application is being immensely explored as a potential route of application for drugs with systemic therapeutic effect, especially for the delivery of peptide/protein biopharmaceuticals, and in that context options for maintaining their stability and achieving better bioavailability (above 30% of the resorbed dose) are being explored.

Keywords: nasal preparations, nasal sprays, excipients, proteins/peptides
