# Porównanie aerozolowych leków donosowych zawierających furoinian mometazonu - właściwości fizykochemiczne, charakterystyka aerozolu oraz pomiary depozycji w pediatrycznym trójwymiarowym modelu jamy nosa

Tomasz R. Sosnowski<sup>1</sup>, Piotr Rapiejko<sup>2</sup>, Jarosław Sova<sup>3</sup>, Katarzyna Doborowolska<sup>1</sup>, Marta Sosińska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Inżynierii Procesów Zintegrowanych, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej

<sup>2</sup> Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

<sup>3</sup> Oddział Otolaryngologiczny, 7 Szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku

# Streszczenie

Glikokortykosteroidy donosowe (dnGKS) są lekami pierwszego wyboru w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i chorobach zatok. Są one często aplikowane w postaci aerozolu kropel rozpylanych z atomizerów donosowych. Przedstawione badania koncentrują się na porównaniu wybranych właściwości fizykochemicznych pięciu preparatów leczniczych tego typu, zawierających furoinian mometazonu w dawce 50 µg, oraz znalezieniu relacji między ww. właściwościami a cechami aerozolowymi preparatów, mającymi wpływ na penetrację leku w głąb jamy nosa. Biorac pod uwage takie parametry jak: napiecie powierzchniowe i lepkość leku, a następnie geometrię strugi i rozkład wielkości kropel aerozolu opuszczającego dozownik, zasadniczą część badań poświęcono określeniu lokalnej depozycji leku w trójwymiarowym modelu jamy nosa 7letniego dziecka. Lokalną depozycję badanych leków na ścianie bocznej i przegrodzie modelu nosa określano stosując technikę kolorymetryczną w warunkach bez przepływu powietrza oraz z nałożonym przepływem wdechowym (8 dm<sup>3</sup>/min). Wyniki badań wskazują, że depozycja leku aerozolowego odbywa się głównie w przednich częściach jamy nosa, co wynika z wysokiej energii kropel opuszczających dyszę atomizera umieszczoną w nozdrzu. Nałożenie dodatkowego przepływu powietrza w trakcie i bezpośrednio po podaniu leku wspomaga jego transport w głab jamy nosa. W pracy przedyskutowano wpływ kształtu strugi aerozolu, objętości dawki oraz właściwości reologicznych preparatu leczniczego na proces przemieszczania się leku wewnątrz nosa, wyjaśniając w ten sposób zaobserwowane różnice w penetracji i depozycji badanych preparatów.

Słowa kluczowe: aerozole donosowe, furoinian mometazonu, penetracja leku, depozycja w nosie, właściwości reologiczne

#### 1. Wprowadzenie

Glikokortykosteroidy donosowe (dnGKS) są lekami pierwszego wyboru w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i chorobach zatok (*Roberts i wsp., 2013; Fokkens i wsp., 2012; Brożek i wsp., 2010*). Współcześnie stosowane dnGKS wykazują praktycznie tylko lokalne działanie w śluzówce nosa. Stopień docierania leku do wnętrza nosa zasadniczo wpływa na efektywność jego działania i możliwość występowania efektów ubocznych (*Jang i Kim, 2016*). Z tego względu nawet drobne różnice we właściwościach fizykochemicznych formulacji leku donosowego oraz cechach podawanego aerozolu dnGKS mogą znacząco wpływać na efektywną powierzchnię kontaktu leku ze śluzówką nosa i na skuteczność terapii (*Rapiejko i wsp., 2015*). Niniejszą pracę poświęcono porównaniu właściwości fizykochemicznych pięciu analogicznych leków z grupy dnGKS zawierających furionian mometazonu w analogicznym stężeniu, a następnie wykonano pomiary depozycji aerozolu powstającego podczas podawania leku w modelu anatomicznym jamy nosa 7-letniego dziecka.

## 2. Metodyka badawcza

Badania wykonano dla pięciu produktów dostarczających 50 µg furoinianu mometazonu na dawkę w formie aerozolu wytwarzanego w ręcznym atomizerze donosowym. Produkty oznaczono na potrzeby badań symbolami A, B, C, D, E (pełną charakterystykę produktów zamieszczono w Załączniku na końcu pracy). Jak pokazano na Rys.1, produkty A, B i E były dostarczane z atomizerów o identycznej geometrii końcówki dozownika, podczas gdy w produktach C i D końcówki dozownika miały inny kształt i długość.



Rys. 1. Geometria końcówek dozowników poszczególnych leków donosowych

Dla każdego produktu wykonano następujące badania:

 a) określenie geometrii strugi aerozolu opuszczającej końcówkę dozownika (kamera cyfrowa Casio Exilim EX-F1, Japonia - częstość klatek 60-300 s<sup>-1</sup>);

- b) pomiar rozkładu wielkości kropel w aerozolu opuszczającym końcówkę dozownika (pomiar dla stabilnej fazy emisji aerozolu – spektrometr dyfrakcyjny Spraytec, Malvern Instruments, Wielka Brytania);
- c) pomiar wydajności masowej metoda grawimetryczna: ważenie opakowania leku po 5, 10 i 15 wyzwoleniach kolejnych dawek (waga analityczna, Radwag, Polska);
- d) pomiar właściwości reologicznych badanych formulacji leczniczych (reometr MCR-102, Anton Paar, Austria);
- e) pomiar napięcia powierzchniowego badanych formulacji leczniczych (tensjometr PAT-1M, Sinterface, Niemcy);
- f) pomiar depozycji leków w modelu jamy nosa. W badaniach wykorzystano trójwymiarowy model anatomiczny 7-letniego dziecka, wytworzony metodą *rapid prototyping* na podstawie skanów CT (skaner Siemens Emotion VI). Model składał się z dwóch części: jamy nosa i przegrody nosowej. Obie części można było w łatwy sposób złożyć i rozłożyć. Leki donosowe były rozpylane do modelu po pełnym wprowadzeniu końcówki dozownika do nozdrza.

Pomiary (a), (d), (e) i (f) były wykonywane w dwóch, zaś pomiary (b) i (c) w trzech niezależnych powtórzeniach dla każdego leku. Pojemnik z lekiem za każdym razem był wstrząsany przed ręcznym wyzwoleniem dawki. Wszystkie pomiary wykonywano w temperaturze pokojowej (23 ± 1 °C) i przy wilgotności względnej powietrza na poziomie 70 ± 10%.

W badaniach depozycji aerozolu w modelu jamy nosa zastosowano dwa tryby pomiaru:

- rozpylenie leku przy braku przepływu powietrza przez model,
- rozpylenie leku przy jednoczesnym zastosowaniu przepływu powietrza na poziomie 8 dm<sup>3</sup>/min. Stosowana wartość przepływu jest łatwo osiągalna przez dziecko w wieku 7-10 lat, i jest ona znacznie niższa od maksymalnego przepływu wdechowego przez nos raportowanego w literaturze dla tej grupy wiekowej (*Pickering i Beardsmore, 1999*). Przepływ powietrza był włączany w tuż przed wyzwoleniem dawki leku i był utrzymywany przez kolejne 2 sekundy.

Model anatomiczny zastosowane w badaniach został, pokazany na Rys. 2. Miejsca depozycji leku aerozolowego były określane kolorymetrycznie przy zastosowaniu substancji barwiącej się na fioletowo po kontakcie z wodą (Merck, Niemcy). Substancję tę nanoszono w postaci cienkiej warstewki na powierzchnię modelu - zarówno na ścianę boczną, jak i przegrodę nosa. Zastosowana metoda była modyfikacją techniki zaproponowanej przez *Kundoora i Dalby'ego* (2011) i została ona zwalidowana we wcześniejszych badaniach (*Rapiejko i wsp., 2015*). Po każdym pomiarze depozycji leku, model anatomiczny był rozkładany na dwie części i każda część modelu była fotografowana (Casio Exilim, Japonia). Zdjęcia były poddawane obróbce cyfrowej w celu lepszego uwidocznienia obszarów depozycji. Fotografie stanów odniesienia: bez depozycji leku oraz przy hipotetycznej 100% depozycji (obszar napylony aerozolem wody) pokazano na Rys. 3.



Fig. 2. Model anatomiczny nosa dziecka zamontowany w układzie doświadczalnym.



Rys. 3. Zdjęcia modelu nosa po rozłożeniu: (a) ściana boczna nosa i (b) przegroda nosowa. U góry widok bez depozycji leku, u dołu - obraz przy maksymalnym pokryciu powierzchni przez krople fazy wodnej (zdjęcia po obróbce cyfrowej). Skala w centymetrach.

# 3. Wyniki i dyskusja

#### 3.1. Geometria strugi aerozolu

Na rys. 4 pokazano zdjęcia geometrii strugi kropel opuszczających dyszę każdego z badanych produktów donosowych. Wyrzut kropel sięga powyżej 30 cm od końcówki dozownika, co świadczy o wysokiej energii kinetycznej kropel opuszczających dozownik i jest bardzo dużą odległością w porównaniu z faktycznymi wymiarami nozdrza oraz wnętrza jamy nosa. Geometria strugi jest różna dla poszczególnych produktów donosowych. Leki A i C wytwarzają bardzo podobne strugi, zaś produkt E - pomimo podobnego kąta rozpylania - wytwarza strugę o dużo większym zasięgu. Struga powstająca w produkcie D jest najdłuższa i najbardziej skupiona. W przypadku leku B można wyróżnić dwie strefy zasięgu kropel: pierwsza, skoncentrowana strefa ma długość podobną jak w produktach A i C, lecz widoczna jest również dodatkowa strefa prawdopodobnie większych kropel o dalszym zasięgu. Dane liczbowe charakteryzujące geometrię strug aerozolowych dla wszystkich badanych produktów zestawiono w Tab. 1.



Rys. 4. Geometria strugi aerozolu kropel wytwarzanych w różnych produktach donosowych.

Oznaczenie produktu	Maksymalny zasięg strugi	Kąt rozpyłu
	(mm)	
А	371	29 °
В	353 (420 - strefa 2)	27 °
С	364	27 °
D	507	20 °
Е	398	29 °

Tab. 1. Wielkości liczbowe charakteryzujące strugi kropel

Wysoka energia kinetyczna kropel musi powodować ich silną depozycję na powierzchni wewnętrznej nosa w pobliżu wlotu aerozolu. *Liu i wsp.. (2010)* pokazali, że prędkość kropel w centralnej części strugi emitowanej z atomizera donosowego może wynosić powyżej 12 m/s, co oznacza, że krople z tej części strugi docierają do wewnętrznych powierzchni jamy nosa znajdujących się w odległości maksymalnie ok. 4-5 cm od ujścia otworu nosowego, w czasie krótszym niż 0,005 sekundy. Co więcej, rozszerzający się (wachlarzowy) kształt stożka chmury aerozolowej opuszczającej końcówkę dozownika leku jest geometrycznie niedopasowany do zwężającego się kształtem wnętrza nozdrza. W efekcie, jedynie krople ze środkowej części strugi mogą penetrować poza zastawkę nosa, tj. docierać do wnętrza jamy nosa, Rys. 5. Jednakże, nawet te krople ze względu na wysoki pęd będą zderzały się z powierzchnią ściany lub przegrody nosowej w niewielkiej odległości od zastawki nosa. Można przypuszczać, że miejsce nasilonej depozycji kropel w tym obszarze nosa będzie się zmieniać wraz ze zmianą ustawienia (kąta) końcówki dozownika i głębokości jej wsunięcia do nozdrza, choć jest to znacznie ograniczone przez kształt i wymiary końcówki atomizera (tj. jej średnicę i długość).



Rys. 5. Schemat rzeczywistego działania atomizera donosowego: 1 – teoretyczny kształt stożka kropel opuszczających dozownik, 2 – obszary nasilonej depozycji kropel w nozdrzu, 3- struga penetrująca poza zastawkę nosa, 4 – jama nosa.

### 3.2. Rozkład wielkości kropel

W Tab. 2 zestawiono najważniejsze parametry rozkładu wielkości kropel wytwarzanych przez poszczególne atomizery z lekami. Mediana średnic kropel (Dv50) dla wszystkich badanych leków jest w zakresie ok. 61-70  $\mu$ m, jednak rozkłady wielkości kropel różnią się szerokością. Wartość Span (tzw. rozpiętość rozkładu zdefiniowana jako: S = (Dv90-Dv10)/Dv50) jest najniższa dla produktu B (ok. 0,6) a największa dla produktu C (ok. 0,8). Wielkość kropel powstających z każdego produktu sugeruje jednak, że aerozol nie ma możliwości penetracji do dróg oddechowych poza obszar jamy nosa.

Tab.	2.	Dane	liczbowe	rozkładu	wielkości	kropel:	wartość średnia	± odchyleni	e standardowe	e (n=3	).
								5		· ·	-

	А	В	С	D	Е
Dv10 [µm]	42,6 ± 2,6	52,2 ± 5,3	43,9 ± 3,2	44,6 ± 1,7	47,4 ± 5,9
Dv50 [µm]	61,3 ± 6,2	69,8 ± 3,8	65,3 ± 6,5	60,5 ± 4,8	64,4 ± 5,1
Dv90 [µm]	88,3 ± 13,0	93,5 ± 4,2	95,8±12,2	84,4 ± 7,0	87,5 ± 4,8
Span [-]	0,74 ± 0,12	0,59 ± 0,12	0,79± 0,06	0,65 ± 0,07	0,63 ± 0,09

#### 3.3. Wydajność masowa atomizacji

Porównanie wydajności masowej badanych atomizerów/produktów podczas wyzwalania kolejnych 15 dawek aerozolu przedstawiono na Rys. 6. Wartości średnie i rozrzut wydajności zamieszczono w Tab.3.



Rys. 6. Wydajność masowa testowanych leków podczas wyzwolenia kolejnych 15 dawek.

	Średni wydatek masowy [mg/dawkę]	SD [mg]	CV %
А	103,6	1,29	1,2%
В	100,3	7,94	7,9%
С	97,2	4,16	4,3%
D	99,0	0,88	0,9%
Е	95,6	3,17	3,3%

Tab. 3. Średnie wartości i rozrzut wydajności masowej testowanych leków: SD – odchylenie standardowe, CV – współczynnik zmienności (n=3).

Wszystkie badane produkty emitują porównywalną średnią masę dawki podczas każdego wyzwolenia, jednak powtarzalność dawki jest zauważalnie mniejsza dla niektórych leków (np. B). Za interesujący efekt można uznać spadek emitowanej masy leku w kolejnych dawkach dla produktów B, C i E. Pod tym względem najlepiej wypadły produkty A i D, dla których również odnotowano najwyższą powtarzalność działania (CV < 1,5 %).

#### 3.4. Właściwości reologiczne leków

Rys 7. przedstawia charakterystyki reologiczne wszystkich testowanych leków. Zależności lepkości [mPa·s] od szybkości ścinania [s<sup>-1</sup>] pokazują, że wszystkie leki są cieczami pseudoplastycznymi (tj. rozrzedzanymi ścinaniem). Do opisu ich właściwości reologicznych można zastosować prawo potęgowe (równanie Ostwalda-de Waele):

$$\tau = k\dot{\gamma}^n \tag{1}$$

gdzie k oznacza współczynnik konsystencji [Pa·s<sup>n+1</sup>] zaś n – indeks płynięcia [-]. Tym samym, lepkość pozorną tych cieczy można wyrazić jako:

$$\mu_{app} = k \dot{\gamma}^{n-1} \tag{2}$$

Parametry modelu reologicznego wyznaczone na podstawie doświadczeń zamieszczono w Tab. 4. Pokazują one, że lek D wykazuje najwyższą lepkość w spoczynku lub przy powolnych przepływach i ma on najmniejszą tendencję do rozrzedzania przy wysokich szybkościach ścinania. Dla kontrastu, lek B jest najmniej lepki w spoczynku i ulega znacznemu rozrzedzeniu przy wzroście szybkości deformacji płynu. Właściwości reologiczne leku A są podobne do leku B, podczas gdy leki C i E wykazują cechy pośrednie: umiarkowaną lepkość w spoczynku i nieznaczną jej zależność od szybkości ścinania. Wyznaczone parametry reologiczne mogą tłumaczyć odmienne zachowanie się leków zarówno podczas rozpylania (w związku z wpływem wysokich szybkości ścinania podczas przepływu cieczy przez dyszę), jak i po ich depozycji na powierzchniach jamy nosa.



Rys. 7. Zależność lepkości (viscosity) od szybkości ścinania (strain rate) dla badanych leków donosowych.

	Współczynnik konsystencji	Indeks płynięcia
	k	п
А	714,1	0,288
В	657,6	0,311
С	1013,2	0,194
D	1421,7	0,160
Е	1006,6	0,232

Tab 4. Parametry modelu Ostwalda-de Waele

#### 3.5. Napięcie powierzchniowe leków

Równowagowe (statyczne) napięcie powierzchniowe badanych leków porównano na Rys. 8. Formulacje obecne w lekach A, B, C i E mają zbliżoną wartość napięcia powierzchniowego wynoszącą ok. 32-33 (mN)/m, podczas gdy jeden z leków (D) charakteryzuje się wyraźnie niższą wartością ok. 28 (mN)/m. Ta właściwość leku D może tłumaczyć uzyskiwany z niego nietypowy, wąski kształt strugi kropel, pokazany wcześniej na Rys. 4.



Fig. 8. Napięcie powierzchniowe (surface tension) badanych leków donosowych.

#### 3.6. Depozycja leków w modelu jamy nosa

Na Rys. 9 przedstawiono obrazy obszarów depozycji poszczególnych leków po ich rozpyleniu w nozdrzu modelu nosa bez stosowania dodatkowego przepływu powietrza. Widoczne jest, że krople osadzają się głównie na przedniej części bocznej ściany nosa i przegrody nosowej. Zgodnie z przewidywaniami przedstawionymi schematycznie na Rys. 5, krople o wysokiej energii kinetycznej uzyskanej w procesie rozpylania w dyszy atomizera nie mają szansy na przedostanie się w głąb wąskich kanałów jamy nosa. Różnice w kształcie strug kropel dla różnych leków, pokazane na Rys. 4, wydają się mieć niewielki wpływ na depozycję. Można jednak dostrzec, że struga o mniejszym zasięgu (tj. niższej energii – np. powstająca w przypadku produktów A lub E) pozwala w tych warunkach na głębszą penetrację aerozolu wzdłuż środkowej i dolnej części jamy nosa.



Rys. 9. Depozycja rozpylonych leków donosowych na ścianie bocznej nosa i przegrodzie w warunkach bez dodatkowego przepływu powietrza. Jasną przerywaną linią zaznaczono maksymalny zaobserwowany zasięg penetracji aerozolu.

Interesująco wygląda porównanie przedstawionych wyników z obrazami uzyskanymi w doświadczeniu z nałożonym dodatkowym przepływem powietrza (8 dm<sup>3</sup>/min) w trakcie podawania leku i tuż po jego zakończeniu (Rys. 10).



Rys. 10. Depozycja rozpylonych leków donosowych na ścianie bocznej nosa i przegrodzie w warunkach z dodatkowym przepływem powietrza (8 dm<sup>3</sup>/min). Jasną przerywaną linią zaznaczono maksymalny zaobserwowany zasięg penetracji aerozolu.

Porównując jakościowo obszary depozycji leków pokazane na Rys. 9 i 10, można stwierdzić, że nałożenie dodatkowego przepływu powietrza podczas i tuż po podaniu dawki leku powoduje wyraźnie głębszą penetrację leku w jamie nosa i jego depozycję również w obszarach bardziej oddalonych od przedsionka nosa. Bez wątpienia, wdechowy przepływ powietrza stwarza mechanizm redystrybucji leku w jamie nosa. Efekt ten wydaje się być raczej w małym stopniu spowodowany unoszeniem kropel przez powietrze, gdyż krople mają znaczny pęd nadany przez wyrzut z atomizera, a więc i dużą bezwładność na wlocie do jamy nosa (Rys.11a). Bardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem obserwowanego efektu redystrybucji leku jest przesuwanie

osadzonej warstewki cieczy wzdłuż powierzchni ściany bocznej i przegrody na skutek aerodynamicznego oddziaływania ze strumieniem wdychanego powietrza (Rys. 11b). Prawdopodobne jest, że bardzo wąskie kanały powietrzne wewnątrz nosa mogą nawet zostać lokalnie całkowicie zamknięte przez osadzony lepki lek. Powstające w ten sposób mostki cieczowe będą podlegać zrywaniu przez strumień powietrza zaciąganego przez nos, powodując przemieszczenie leku w głąb jamy nosa. Taki mechanizm wydaje się potwierdzać obserwacja końcowego stanu redystrybucji leku, gdy pokrywa on powierzchnię ściany bocznej i przegrody w sposób symetryczny, niwelując pierwotną niejednorodność depozycji ściana/przegroda.



Rys. 11. Sugerowane mechanizmy penetracji leku podczas podawania aerozolu donosowego z równoczesnym wdechem powietrza przez nos: a – nieznaczne porywanie kropel zawieszonych w powietrzu, b – przemieszczanie osadzonego ciekłego leku wzdłuż powierzchni jamy nosa na skutek mechanicznego oddziaływania ze strumieniem powietrza.

Wyższa lepkość leku powinna sprzyjać procesowi wtórnego przemieszczania osadzonej warstewki cieczy, zapobiegając jednocześnie jej ściekaniu grawitacyjnemu. W oparciu o wyniki wcześniejszych badań *(Rapiejko et al., 2015),* można również stwierdzić, że na przebieg dyskutowanego procesu będzie miała wpływ objętość zaaplikowanego leku (większe porcje będą korzystniejsze od mniejszych, gdyż powstaną grubsze warstewki cieczy). W prezentowanych tutaj badaniach, wszystkie preparaty A-E dostarczały podobną ok. 100 µl objętość leku (zostało to również potwierdzone przez wyniki wydajności masowej, Tab.3). Wynika stąd, że różnice w finalnej penetracji i depozycji poszczególnych leków powinny być wytłumaczone przede wszystkim przez zróżnicowanie pierwotnej depozycji oraz niejednakowe

właściwości fizykochemiczne (głównie: reologiczne) badanych produktów A-E. Wyniki przytoczone na Rys. 10 sugerują, że lek A cechuje się najgłębszą penetracją wewnątrz jamy nosa, co można przypisać dwóm czynnikom:

- (i) stosunkowo głębokiej pierwotnej depozycji kropel aerozolu (Rys. 9A) oraz
- (ii) niskiej lepkości produktu, nawet przy niskich szybkościach ścinania (Tab. 4).

Produkt B, choć wykazuje podobne właściwości reologiczne, jest w mniejszym stopniu przemieszczany przez przepływ powietrza (Rys. 10B), za co może być odpowiedzialna płytsza depozycja pierwotna kropel na powierzchni jamy nosa (Rys. 9B).

Leki C i E charakteryzujące się zbliżoną depozycją pierwotną (Rys. 9C, 9E) i niemal identyczną lepkością przy niskich szybkościach ścinania (Tab. 4), wykazując również bardzo podobny wzór depozycji w pomiarach z nałożonym przepływem powietrza (Rys. 10C, 10E). Lek D dostarczany pierwotnie przede wszystkim do górnych obszarów przedniej części jamy nosa (Rys. 9D), ulega przemieszczeniu głównie wzdłuż górnych obszarów ściany bocznej i przegrody (Rys. 10D).

Jak widać ze zdjęć zamieszonych na Rys 10, żaden z badanych leków rozproszonych do postaci aerozolu nie osiąga nosogardła, nawet w przypadku, gdy wdech powietrza znacząco przesuwa obszar depozycji. Sugeruje to, że w przypadku, gdy pacjent wyczuwa smak leku po aplikacji, nie jest to spowodowane jego bezpośrednim docieraniem do gardła w trakcie podania z atomizera, lecz z jego transportu przez inne mechanizmy (np. ściekanie, transport śluzowo-rzęskowy).

#### 4. Wnioski

Wyniki przedstawionych badań pokazują, że pięć różnych preparatów dnGKS dostarczających furoinian mometazonu (50 µg/dawkę) w postaci aerozolu wytwarzanego w atomizerach donosowych wykazuje pewne, choć niewielkie różnice się pod względem właściwości fizykochemicznych. Wszystkie przebadane preparaty są cieczami nieniutonowskimi rozrzedzanymi ścinaniem i mają podobne napięcie powierzchniowe, wyraźnie niższe od wody. Jednakże nawet nieznaczne różnice tych właściwości fizykochemicznych w połączeniu z również niewielkim zróżnicowaniem konstrukcji atomizerów powoduje, że z każdego produktu jest generowany aerozol o odmiennej charakterystyce, w szczególności – o różnej geometrii strugi i różnym rozkładzie wielkości kropel. Przekłada się to na niejednakowy charakter depozycji kropel leków w badanym trójwymiarowym pediatrycznym modelu jamy nosa.

Pierwotna depozycja każdego z leków jest uzależniona od impakcji kropel, które są z dużą prędkością wyrzucane z końcówki atomizera. Krople te są stosunkowo duże (Dv50  $\approx$  60-70 µm), co sprawia, że ulegają depozycji bezwładnościowej w obszarach jamy nosa położonych blisko wylotu z dyszy. Nieznacznie zróżnicowane właściwości reologiczne poszczególnych leków wpływają na stopień wtórnej penetracji warstewki osadzonego leku wzdłuż powierzchni jamy nosa, która odbywa się na skutek oddziaływania zdeponowanego leku ze strumieniem wdychanego powietrza. W pracy wykazano, że leki charakteryzujące się niską lepkością przy małych szybkościach ścinania (np. produkt A) są bardziej efektywnie przemieszczane do głębszych obszarów jamy nosa niż leki bardziej lepkie. Z drugiej strony, wyższa lepkość preparatu może być uważana za cechę korzystną, gdyż opóźnia ściekanie grawitacyjne leku. Wynika stąd, że skuteczny lek donosowy powinien charakteryzować się zoptymalizowanymi cechami reologicznymi, biorącymi pod uwagę oba wymienione efekty.

Wykonane badania pozwalają stwierdzić, że przeprowadzenie cieczy do postaci aerozolu celem podania donosowego, choć bez wątpienia korzystne ze względu na wygodę stosowania (brak konieczności zakraplania i odchylania głowy), nie gwarantuje – wbrew intuicyjnym przewidywaniom – równomiernej dystrybucji leku do wszystkich obszarów jamy nosa. Uzyskane wyniki wskazują, że dostarczenie leków donosowych z atomizerów jest złożonym procesem i przebiega w kilku następujących po sobie etapach:

- (i) atomizacji cieczy,
- (ii) pierwotnej depozycji kropel leku na powierzchni jamy nosa w wyniku mechanizmu impakcyjnego (zderzeniowego),
- (iii) rozprzestrzeniania się ciekłej warstewki osadzonego leku wzdłuż wewnętrznej powierzchni jamy nosa na skutek oddziaływań ze strumieniem wdychanego powietrza.

Na przebieg każdego etapu wpływają właściwości fizykochemiczne ciekłej formulacji leku oraz konstrukcja atomizera. Oba czynniki muszą zostać zoptymalizowane w celu zapewnienia wymaganej depozycji lokalnej leku podawanego donosowo w formie aerozolu. Różnice we właściwościach fizykochemicznych leków mogą więc stanowić istotny czynnik odpowiedzialny za niejednakową skuteczność kliniczną leków o jednakowej dawce nominalnej substancji czynnej.

# Literatura cytowana

Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE et al. (2010). Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 126: 466–476.

Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 50: 1–12.

Jang TY, Kim YH. (2016). Recent updates on the systemic and local safety of intranasal steroids. *Curr Drug Metab.* 17: 992-996.

Kundoor V, Dalby RN (2011). Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. *Pharm Res.* 28: 1895–1904

Liu X, Doub WH, Guo C. (2010). Evaluation of droplet velocity and size from nasal spray devices using phase Doppler anemometry (PDA). *Int J Pharm.* 388: 82–87.

Pickering DN, Beardsmore CS. (1999). Nasal flow limitation in children. *Pediatr Pulmonol.* 27: 32–36.

Rapiejko P, Sosnowski TR, Sova J, Jurkiewicz D. (2015). Deposition of intranasal glucocorticoids – preliminary study. *Otolaryngol Pol.* 69: 30-38.

Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. (2013). Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 68: 1102–1116.

# Załącznik

Specyfikację badanych produktów donosowych zamieszczono w Tab. A1:

Oznaczenie	Nazwa handlowa	Numer serii	Data ważności
produktu			
A	Metmin 50 μg	223	07/2018
В	Momester 50 µg	191	03/2018
С	Nasometin 50 µg	GH9969	06/2018
D	Nasonex 50 µg	6KTLDEY001	08/2019
E	Pronasal 50 μg	3A606022	06/2018

Tab. A1. Badane leki zawierające furoinian mometazonu podawany z atomizerów donosowych.