

## Nazális készítmények aktualitásai; bevitelre alkalmas eszközök és modern szerelések



Gieszinger Péter, Bartos Csilla, Szabóné Révész Piroska, Ambrus Rita

### 1. Bevezetés

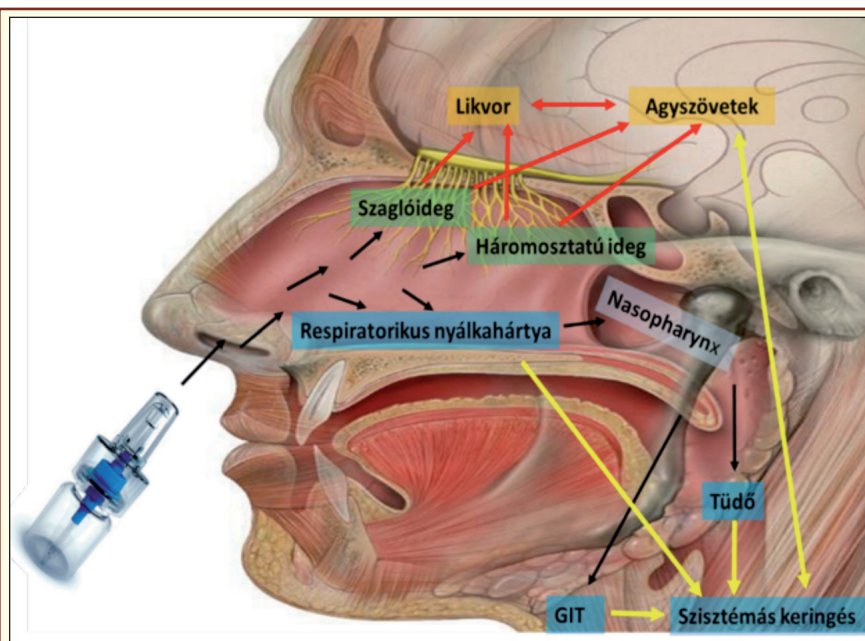
Az orr, mint hatóanyagok bevitelének alternatív módja már az ókorban is ismert volt, de előnyeit az elmúlt évtizedekben kezdték igazán felfedezni és tanulmányozni. Ezen előnyök egyike a máj „first pass” effektusának elkerülése, amely a máj megkerülését jelenti. Azonban a szájon keresztüli gyógyszerbevitel során, az egész gasztrointesztinális traktusban (GI) esetlegesen történő hatóanyagbomlás is elkerülhető [1] nazális alkalmazás esetén. Jellemző a hatóanyagok gyors abszorpciója és a hatás gyors kezdete, amely az orrnyálkahártya nagy felületének, jó permeabilitásának és gazdag vérellátottságának következménye. A további előnyök közé tartozik, hogy a nazális készítmények alkalmazása könnyű, nem követelmény a sterilitás [2], adagolásuk a megfelelő applikátorok segítségével pontos és egyszerű [3]. Nazális készítmények használata során lokális, szisztémás [4] és közvetlen központi idegrendszeri hatás is elérhető [5-8], így alkalmazásuk elterjedése, valamint további készítmények formulálása indokolt és szükségszerű.

Az orrüreg – anatómiai felépítése az **1. ábrán** látható – feladata a szaglás mellett a belélegzett levegő párástítása és megsűrűsítése. Az orrnyálkahártya térfogata 15-20 ml, felszíne 150-200 cm<sup>2</sup>.

Az orr melléküregei viszont potenciális hatóanyag felszívódásra alkalmas helyek, ezek viszont hagyományos módszerekkel nehezen elérhető régiók. A fő orrüreg légúti (respiratorikus)- és szaglórégiókra (olfaktorikus) osztható. A légúti régió az orrüreg 90%-át alkotja, amelynek részei az alsó-, középső- és felső orrkagyló. Az orrkagylók felületét mikrovillusok növelik, így a kialakuló nagy felszín felelős a gyors szisztémás hatásért. A hatóanyagok szisztémás rendszerbe kerülése mellett azonban lehetséges, hogy azok közvetlenül a központi idegrendszerbe kerüljenek a szaglórégióon keresztül, amely az orrüreg magasabb régiójában található. Az olfaktorikus régióban találhatóak a szaglásért

felelős receptorok, valamint a szaglógumó, amelyen keresztül a hatóanyag a likvorba és az agyszövetekbe kerül, így az orrból az agyba történő hatóanyag bejutás számos központi idegrendszeri támadáspontú betegségnek jöhet szóba [3, 9].

A jelenleg forgalomban lévő nazális készítmények közül a legtöbb lokális alkalmazással bír (pl.: allergiás rhinitis, nazális infekciók, egyéb rhinitises tünetekkel járó megbetegedések), de vannak szisztémás hatású gyógyszerek, amelyek például fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek [3]. Szisztémás hatás kiváltása fontos lehet életmentő kezelések, valamint krízisállapottal járó kezelések (pl. migrén) és hosszú távú terápia során is (pl. osteoporózis). Az elmúlt években számos kutatás során vizsgálták peptid vagy protein típusú hatóanyagok nazális alkalmazását, mivel ezen beviteli kapu nem invazív, tehát akár fájdalmas injekciós kezelés alternatívájává válhat a jövőben [10]. Így akár lehetővé válna az orron keresztül történő immunizálás (pl. anthrax, influenza) [11] vagy hormonterápia (pl. növekedési hormon). Közvetlen idegrendszeri hatás kiváltása azoknál az anyagoknál lehetséges, amelyek támadáspontja a központi idegrendszerben található. Intranazális alkalmazás során a hatóanyag gyorsan eljut a szaglógumón keresztül az agy szövete-



**1. ábra:** Az orr anatómiai felépítése. A fekete nyilak a készítmény lehetséges útját, a piros nyilak az olfaktorikus régió, míg a sárga nyilak a respiratorikus régió a hatóanyag lehetséges felszívódásának és megoszlásának útjait jelölik

ibe, amely számos betegség esetén előnyös (pl. Parkinson-kór, Alzheimer-kór, epilepszia) lehet a jövőben [5-8]. Azonban a beviteli kapu anatómiai és élettani tulajdonságait tekintve a kutatóknak számos nehézséggel kell szembenéznie. Az egyik ilyen, hogy a nazális nyálkahártya megújuló képességének, a mukociliáris clearancenek (MCC) köszönhetően a készítmények nyálkahártyán való tartózkodása korlátozott idejű. További hátrány, hogy az orr felszíne jóval kisebb a GI traktusénál, jelentős az enzimek általi degradáció, valamint a patológiás állapotok nagymértékben befolyásolják a nazálisan adagolt készítmények hatékonyságát [12].

A nazális készítmények formulálása során számos faktor figyelembe vétele fontos, amelyek már korábbi közleményünkben bemutatásra kerültek [2, 8, 13]. Az orr anatómiai és fiziológiás viszonyai mellett nagy hangsúlyt kell fektetni az optimális gyógyszerforma megválasztására (spray, gél vagy por), a megfelelő hatóanyagok és segédanyagok, valamint azok arányainak [5, 9], valamint a megfelelő applikáló eszköz kiválasztására [5].

Jelen közlemény célja az, hogy átfogó és naprakész ismereteket adjon a forgalomban lévő nazális készí-

ményekről és a hatékonyságot is befolyásolható beviteli eszközökről, amelyek biztonságos, pontos adagolással megnövelt biológiai hasznosulást eredményeznek. A forgalomban és klinikai fázisban lévő készülékek részletes bemutatása a **IV. táblázatban** található.

## 2. Magyarországon forgalmazott készítmények

A nazális gyógyszerkészítmények a gyógyszerek anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszerének ATC, R01 alcsoportjában találhatóak. A forgalomban lévő gyógyszerek csupán 2%-át képezik a nazális formulációk, szemben a bevételre szánt (53%) és inhalációs (32%) termékekkel. Mivel mind a lokális, mind a szisztémás terápiában számos lehetőség rejlik, így a nazális készítmények terápiás szerepe fokozatosan felértékelődik.

A FoNo VII-ben hivatalos nazális készítmények száma csekély (5 db oldat és 1 db kenőcs). Az 1-2%-os efedrines (*Nasogutta ephedrini*) orrcsepp dekongesztánsként alkalmazható. Az izotóniás sóoldatot az orrnyálkahártya nedvesen tartása céljából használják. Az orrkenőcs (*Unguentum nasale*) heveny és idült orrnyálkahártya gyulladás kezelésében hatékony. Az **I.**

### I. táblázat

**Forgalmazott nazális készítményekben alkalmazott hatóanyagok, azok indikációi és gyógyszerformái az OGYÉI gyógyszeradatbázisában [14]**

Hatóanyag	Indikáció	Gyógyszerforma
buszerelin	hormondependens prosztatacarcinóma	orrspray
dezmopresszin	diabetes insipidus	orrspray
oximetazolin	szénanátha, megfázás és szinusztisz okozta orrdugulás	orrspray
xilometazolin-hidroklorid	szénanátha, megfázás és szinusztisz okozta orrdugulás	orrspray
azelasztin	allergiás rhinitis	orrspray
azelasztin-hidroklorid	allergiás rhinitis	orrspray
flutikazon	allergiás rhinitis	orrspray
flutikazon- propionát	allergiás rhinitis	orrspray
mupirocin	orr bakteriális fertőzése	orrlenőcs
fusafungin	felső légúti betegségek	orrspray
mometazon	allergiás rhinitis	orrspray
mometazon-furoát-hidrát	allergiás rhinitis	orrspray
budezonid	allergiás rhinitis	orrspray
kalcitonin	osteoporosis	orrspray
retinol	orrnyálkahártya regeneráció	orrspray
nátrium-kromoglikát	allergiás rhinitis prevenció	orrspray
szumatriptán	migrén	orrspray
fentanil (EMA)	fájdalomcsillapítás	orrspray
nafazolin	szénanátha, megfázás és szinusztisz okozta orrdugulás	orrcsepp
triamcinolon acetonid	allergiás rhinitis	orrcsepp
brómhexin	oximetazolinnal kombinációban rhinitisben	orrspray
dexpantenol	felső légúti megbetegedések által okozott elváltozások gyógyulásának elősegítése	orrspray
dimetindén	allergiás rhinitis	orrspray
fenilefrin	dimetindénnel kombinációban	orrspray
tramazolin	szénanátha, megfázás és szinusztisz okozta orrdugulás	orrspray
tuaminoheptán	rhinitis	orrspray
acetilcisztein	tuaminoheptánnal kombinációban	orrspray

**táblázat** a hazai nazális készítményeket szemlélteti a hatóanyagok, indikációk és gyógyszerformák vonatkozásában. A lokális készítmények elsősorban nyálkahártya duzzanat mérséklésére, gyulladáscsökkentésre, helyi érzéstelenítésre, valamint az orr öblítése és tisztítása céljából alkalmazhatóak. Legnagyobb számban szimpatomimetikumok, illetve ezek kombinációja (pl. antihisztaminokkal, paraszimpatolitikumokkal) dominálnak a hatóanyagok között. Közel minden második termék (46%) a nátha és megfűlés tüneteinek enyhítését célozza meg. A kortikoszteroidok a nazális készítmények egynegyedét alkotják, míg csekély azon allergia ellenes szerek száma (8%), amelyek kifejezetten az orr-ödéma csökkentését segítik elő. A szisztémás támadáspontú formulációk (pl. buszerelin, dezmpresszin, kalcitonin, fentanil) is egyre nagyobb teret kapnak.

Az **I. táblázatban** látható, hogy a gyógyszerformák közül – az *Unguentum nasale*-től eltekintve – kizárólag folyékony és gél formák jelennek meg a forgalomban lévő készítmények között. Ennek oka, hogy porok nazális alkalmazásával kapcsolatos kutatások az elmúlt években kezdtek nagyobb hangsúlyt kapni, mivel több szempontból előnyösebbek folyékony formáknál.

### 3. Folyékony gyógyszerformák bevitelére alkalmas eszközök

A nazálisan alkalmazott készítmények elsősorban vizes oldatok, de emulziók és szuszpenziók is adagolhatóak. A folyékony formulációk különösen lokális al-

kalmazásra szánt készítmények során előnyösek, mivel a készítmények párástó hatása képes ellensúlyozni a különféle betegségek által okozott szárazságot és sebesedést. A folyékony gyógyszerformák tervezésénél követelmény a mikrobiológiai stabilitás megtartása érdekében tartósítószer alkalmazása. Korábban megjelent tanulmányok szerint a leggyakrabban alkalmazott tartósítószer, a benzalkónium-klorid irritációt okozhat és csökkentheti a csillószőrök mozgását, azonban ezt a legújabb kutatások eredményei cáfolták [3, 15]. A folyékony gyógyszerformák adagolására alkalmas applikátorok képei a **2. ábrán** láthatóak.

#### Pipetták

A készítmények cseppként történő bejuttatása a nazális alkalmazás feltehetően legrégebben alkalmazott módja. A pipetták (**2. ábra, A kép**) felépítése és alkalmazása rendkívül egyszerű, de hátrányuk, hogy nem korszerűek és alkalmazásuk során a beteg compliance sem megfelelő, mivel a készítmény becseppentésekor kívánatos testhelyzet során – ilyenkor a fejet hátra kell hajtani annak érdekében, hogy a gravitáció a cseppeket az orr nyálkahártyáján tartsa – a betegek fejfájásra és rossz közérzetre panaszkodnak. Ennek ellenére néhány gyári dekongesztáns – orrpolip kezelésére szánt – és magisztrális készítmény adagolására még mindig alkalmaznak pipettákat [3, 25].

#### Orrkatéterek és fecskendők

Az orron keresztül alkalmazott fecskendők (**2. ábra, B kép**) és katéterek (**2. ábra, C kép**) orvos vagy szakképzett személyzet által alkalmazott eszközök annak érdekében, hogy a hatóanyagot az orr megfelelő régiójába juttassák. A módszer alkalmazási nehézsége és kellemetlensége ellenére még mindig vannak olyan országok, ahol dezmpresszin tartalmú nazális készítmények vannak forgalomban diabetes insipidus terápiájában. Ezen típusú eszközök közé tartozik a BD Accuspray SCF™ készülék is, amely BD Hypak SCF™ fecskendőkkel együtt alkalmazható. Előnyei közé tartozik, hogy szakképzett személyzet nélkül, a beteg egyszerűen kezelheti, használata nem igényel előkészületet vagy töltést. A fecskendők átlátszóak, így vizuálisan ellenőrizhetőek, ezért el-



**2. ábra:** Folyékony nazális készítmények adagolására alkalmas eszközök: pipetta [16] (A), fecskendő [17] (B), nazális katéter [18] (C), permet adagoló [19] (D), nyomópalack [20] (E), inhalátor [21] (F), porlasztó [22] (G), ViaNase™ [23] (H), Nasa Touch® [24] (I)



sősorban a készüléket egyadagos készítmények bejuttatására alkalmazzák, például vakcináció során. Az említett beviteli módszereket gyakran alkalmazzák állatkísérletek során is, ahol az állatot elaltatják vagy szedálják, de humán alkalmazásuk is ismert akár altatás nélküli hatóanyag bevétel céljából is [3, 25].

### *Nyomópalackok*

Ezen készülékeket elsősorban OTC készítmények formulálása során alkalmazzák, mint például a dekongesztánsok vagy fiziológiás orröblítők. Hátrányuk, hogy az emittált dózis nagysága és az emittált cseppek mérete nagymértékben függ attól, hogy a beteg mennyire erősen nyomja meg a levegővel telt palackot (**2. ábra, E** kép), így nem biztosítható az alkalmazott hatóanyag egységessége és a részecskeméret sem. További hátrány, hogy az alkalmazás során a kibocsátó fejbe orrváladék és mikroorganizmusok is kerülhetnek, illetve a palackból nagy sebességgel kiáramló készítmény kellemetlen érzetet okozhat. A nyomópalackok gyermekek által történő alkalmazása nem ajánlott [3, 25].

### *Permet adagolók*

A mintegy 4 évtizede megjelenő permet adagolók (**2. ábra, D** kép) uralják a nazális gyógyszerek piacát. Az egy adagban 25-200 µl-nyi készítmény bejuttatására alkalmas készülékek előnye, hogy az emittált dózis egységessége és a megfelelő cseppméret is biztosítható alkalmazásukkal. A hagyományos adagolóokban az emittált készítmény helyére levegő kerül, ezért tartósítószer alkalmazása elengedhetetlen a kontamináció következtében fellépő mikrobiológiai instabilitás csökkentésére. A gyártók azonban – a fent említett mikrobiológiai tartósítószer vizsgálati eredményei miatt – olyan rendszerek fejlesztésére törekednek, amelyekben nem szükséges tartósítószer alkalmazása. Az egyik ilyen rendszerben a készítmény egy olyan zsákban található, amelynek térfogata csökken

az egyes dózisos kibocsátásakor. Másik megoldás lehet, hogy egy mozgó dugattyú követi a tartály térfogatának tartalmát, megakadályozva, hogy a készítmény helyét levegő foglalja el. Ezen rendszerek alkalmazása különösen ágyhoz kötött betegek terápiájában lehet hasznos, mivel fejjel lefelé is alkalmazhatóak annak a veszélye nélkül, hogy az adagolóba levegő vagy más organizmus kerülne. Kísérletek történtek olyan rendszerek kidolgozására, ahol a levegő egy aszeptikus filteren átjutva kerül az adagolóba, de ezen eszközök alkalmazásának szükségessége költséghatékonyságuk és a tartósítószerrel végzett újabb tanulmányok eredményeinek fényében megkérdőjeleződött. A legújabb fejlesztések az adagolók nyomáspontjainak fejlesztésére, a dózisosok még jobb reprodukálhatóságára, dózisszámlálásra és a készülékek biztonságosságának javítására irányulnak [3, 25].

### *Egy és kétadagos permetező készülékek*

A pumpás adagolókészülékekbe kerülő készítmények esetében a névleges kivehető térfogat megléte miatt fontos a túltöltés. Ezek a készülékek alkalmasak hatóanyagok naponta történő hosszabb ideig tartó adagolására, ám kevésbé alkalmasak szűk terápiás ablakú hatóanyagok bevitelére. Drágán előállítható vagy beszerzhető hatóanyagok, valamint vakcinák esetében, amelyeket egyszeri alkalmazásra vagy sporadikus esetek kezelésére szánunk különösen fontos a kibocsátott dózis szigorúbb szabályozása. Ezen esetekben egy vagy kétadagos permetező készülékek használata javasolt. A készítmények formulálására jellemző, hogy steril letöltés esetén nem szükséges mikrobiológiai tartósítószer alkalmazása, de a névleges kivehető térfogat biztosítása érdekében itt is túltöltést kell alkalmazni.

Ezen készülékek egyik egyszerű képviselője egy olyan eszköz, ahol az orr-rész a szórófejjel egy egyszerű fecskendőhöz csatlakozik. A folyadék először a fecskendőbe kerül felszívásra. Ezen készüléket influenza vakcináció során használják és előretöltött verziója is létezik egy-, vagy kétadagos formában.

## *II. táblázat*

### *Folyékony gyógyszerformák bevitelére alkalmas eszközök*

<b>Applikátor</b>	<b>Előny</b>	<b>Hátrány</b>
Pipetta	olcsó, egyszerű alkalmazás	kellemetlen fej-nyak pozíció, bevitt dózisosok nem egységesek
Orrkatéterek és fecskendők	lokalizált hatóanyagbejuttatás	szakképzett személyzetet igényel, kellemetlen érzet
Nyomópalackok	egyszerű alkalmazás	az orrváladék visszacsorgásának veszélye, adagolási egységek nem egységesek
Permetező készülékek	egységes emittált dózisosok, egyszerű alkalmazás	-
Inhalátorok	kisebb a kicsöpögés veszélye, lokalizált hatóanyagbejuttatás	nemrég kerültek vissza a forgalomba
Porlasztók	lokalizált hatóanyagbejuttatás, biztonságos és egyszerű alkalmazás	tüdőbe történő depozíció veszélye

A szintén influenza vakcinák esetében, illetve a migrén terápiájában alkalmazott készülékek egy ampullából, egy dugattyúból és egy örvénykamrából állnak. A permet akkor keletkezik, amikor a folyadék átpréselődik az örvénykamrán. A készülék alkalmazása egyszerű: a mutató- és a középső ujj közé kell helyezni a készüléket, így a készülék alján lévő nyomópont a nagyujjal könnyen elérhető. A készülékbe beépített nyomópont biztosítja, hogy a dózis mindig ugyanolyan erővel hagyja el a készüléket, valamint a dózisos egységessége is biztosított ezen mechanizmus által [3, 14, 26].

#### *Adott dózist kibocsátó inhalátorok (pDMI)*

A legtöbb hatóanyagot pumpás adagolók alkalmazásával juttatják el az ornyálkahártyára, de léteznek adott dózist kibocsátó inhalátorok, amelyek a folyékony gyógyszerformát aeroszollá alakítják (**2. ábra, F** kép). Bár a 2000-es évek elején az ózonkárosító hajtógázoknak, a klórozott-fluorozott szénhidrogéneknek, amelyek emellett irritáló hatásúak voltak és a nazális nyálkahártya szárazságot is okoztak – köszönhetően kiverték őket az amerikai piacról. Jelenleg az újabb hidro-fluoro-alkán propellenseket tartalmazó inhalátorok alkalmazhatóak allergiás rhinitis kezelésére. Ezen pDMI-k előnye, hogy a pumpás adagolóhoz hasonlóan biztosítható a készítménynek az orr bizonyos területeire történő eljuttatása, de a propellensek gyors párolgása miatt a kicsöpögés veszélye jóval kisebb [3, 25].

#### *Porlasztók*

A porlasztókészülékek (**2. ábra, G** kép) működési elve az, hogy sűrített gázok (levegő, oxigén, nitrogén), ultrahang, elektromos- vagy mechanikai erő hatására a készítményeket közvetlen inhalálásra alkalmas aeroszollá alakítja. A készülékek alkalmasak az orr bizonyos részeinek lokalizált kezelésére és jobb eredmények érhetőek el bizonyos régiókban, mint pumpás adagolókkal, ám az inhalált hatóanyag nagy része a tüdőben rakódik le, amely köhögéshez és a nazális kezelés utáni megnövekedett gyógyszerigényhez vezet. Ezen típusú applikátorok közé tartozik a Nasa Touch<sup>®</sup> és a ViaNase<sup>™</sup> (**2. ábra, H és I** kép), amelyek beépített elektronikai rendszereiknek köszönhetően biztonságosabbá teszik a folyékony és szilárd készítmények használatát. A ViaNase<sup>™</sup> vonalkódok leolvasásával a gyógyszerek ellenőrizhetőek, így megelőzhetővé válnak a készítményekkel történő visszaélések. Előnyeik közé tartozik továbbá, hogy lokalizált hatóanyag bejuttatás lehetséges az alkalmazás során, ezért leginkább gyulladásszerű megbetegedésekben, orrpolipok, valamint sinusitis kezelésére használatosak. Kicsik és könnyűek, gyerekek is alkalmazhatják, ezért a jövőben várható ezen készülékek elterjedése [3, 25].

#### **4. Nazális gélek bejuttatására alkalmas eszközök**

A nazális gélek az orron keresztül alkalmazott készítmények harmadik csoportja. A gyógyszerforma előnyei közé tartozik, hogy megfelelően viszkózus kezeget képez a nyálkahártyán, így a tartózkodási idő növelhető, folyamatos és állandó hatóanyagfelszabadulás biztosítható. A gélek formulálása során előnyösek a tixoróp rendszerek, amelyek viszkozitása az adagolás előtti rázás hatására csökken, így könnyen a nyálkahártyára juttathatóak a megfelelő eszközökből, majd a nyíróerő megszűnte után a viszkozitásuk ismét megnő. A másik megoldás termoreverzibilis gélek formulálása, amelyek viszkozitása a könnyű adagolás érdekében alacsony szobahőmérsékleten, de nazális körülmények között, *in situ* megnövekszik. A gélek alkalmazására szánt eszközök nem különböznek a folyékony gyógyszerfokmáknál látottaknál, legjellemzőbb képviselőik a pumpás adagolók [27]. A folyékony készítmények és félek bejuttatására alkalmas készülékek előnyeit és hátrányait a **II. táblázat** foglalja össze.

#### **5. Nazális porok bejuttatására alkalmas készülékek**

##### *A korszerű szerelések nazális alkalmazása*

Az elmúlt években a nazális applikátorok fejlesztése a pulzáló rendszerek irányába tolódott el. Az ilyen rendszerek előnye, hogy a pulzációnak köszönhetően az orr azon régióiba is könnyebben juttathatók el a készítmények, amelyek korábban csak nagyon nehezen voltak elérhetőek. A legnagyobb kihívás a pulzáló rendszerekkel kapcsolatban, hogy növeljék az orrdepozíció mértékét és ezzel egyidejűleg csökkentsék a hatóanyag tüdőbe kerülésének mértékét, amely adverz reakciókhoz vezethet. Ezen eszközök többadagos, elektromos, könnyen alkalmazható készülékek, amelyek a jövőben a szinusztisz, az orrpolipok és az Alzheimer-kóros betegek szinusztisz terápiájában nyerhetnek alkalmazást [3].

A nazális porok az orron keresztül alkalmazott gyógyszerformák ritkábban alkalmazott képviselői, de számos előnnyel rendelkeznek a folyékony készítményekhez képest. Kedvezőbb mikrobiológiai stabilitásuknak köszönhetően nincsen szükség tartósítószer alkalmazására, vízben oldhatatlan hatóanyagok is bejuttathatóak, a porok nyálkahártyán történő tartózkodási ideje növelhető, illetve nagyobb dózisos juttathatók be, mint a folyékony formák esetében. Megfelelő segédanyagok alkalmazásával a mukociliáris clearance lassítható és mértéke csökkenthető, amely növelheti a hatóanyag abszorpcióját, ezzel jobb biohasznosulás eredményezhető. A nazális porok fejlesztése során számos tényezőt kell figyelembe venni: a hatóanyag oldékonysága, részecskemérete, alakja, folyási tulajdonságai mind befolyásolja a depozíciót és a felszívódást [4, 28].

A porok alkalmazására szánt eszközök esetében az alkalmazás szempontjából 3 típus különböztethető meg: az első csoport -hasonlóan a folyékony gyógyszerformáknál látottaknál- egy összenyomható résszel rendelkezik, amely aktiválásakor a por részecskéket az orrnyálkahártyára juttatja. A második csoport aktiválásakor a beteg a saját légzésével juttatja a megfelelő hatóanyagot az orrba, míg a harmadik csoportban szereplő készülékek egy száj és egy orr-résszel rendelkeznek, és a szájon kilélegzett levegő hatására kerül a por a nyálkahártya megfelelő részére [3, 29]. A nazális porok bevitelére alkalmas készülékek előnyeit és hátrányait a **III. táblázat** mutatja be.

#### Nazális porinhalátorok

A nazális porinhalátorokat (**3. ábra, A** kép) gyakran a folyékony spray forma alternatívájaként alkalmazzák rhinosinusitisben, illetve orrpolipok kezelésében, de apomorfin bejuttatására a Parkinson-kór kezelésében is alkalmaznak inhalátorokat. A formulálás során nagy hangsúlyt kell fektetni a részecskeméretre- ez általánosan igaz a nazális porokra is-, hiszen a túl nagy szemcsék nem képesek eljutni az orr hátsóbb régióiba, amely szisztémás és KIR betegségek kezelésében hátrányos lehet. A túl kicsi szemcsékkel a probléma az, hogy jelentős hányaduk a tüdőben deponálódik, így hatástalanná válik, másrészt a mellékhatások száma és erőssége is megnövekedhet, ezért 10 µm, de más irodalmi adatok szerint a 20 µm feletti részecskeméret kívánatos orrporok esetében.

A készülékek kialakítása hasonló az asztma terápiajában alkalmazottakéhoz, mivel a porokat bliszterbe

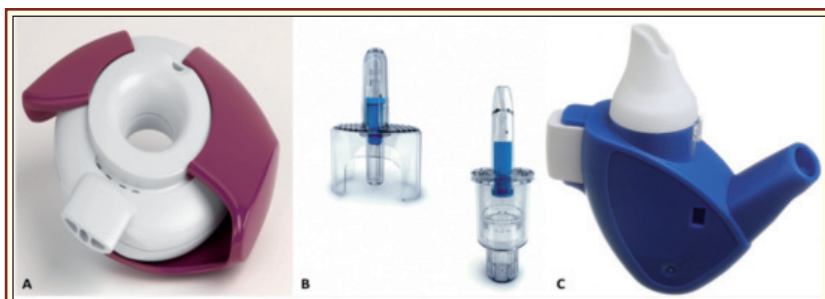
vagy kapszulákba helyezik és az eszköz aktiválása során innen szabadulnak fel. Alkalmazásuk egyszerű, a betegek az orr-részt egyik orrnyílásukba helyezik, majd a készítményt felszívják, míg a másik orrnyílásukat befogva tartják [3, 25, 28].

#### Poradagoló

Bár a legtöbb poradagoló (**3. ábra, B** kép) jelenleg a klinikai kutatás valamely fázisban van, mégis az *in vitro* kísérletek eredményei szerint gyors hatás és jó reprodukálhatóság érhető el ilyen típusú készülékek alkalmazásával. A porok a legtöbb esetben itt is kapszula formában kerülnek a készülékbe, amelynek a két végét pengék vágják le. A por kapszulából történő felszabadítása után a betegeknek egy aktiváló - ami lehet levegővel teli- rekeszt kell megnyomniuk, így a keletkező nyomás a hatóanyagot az orrnyálkahártyára juttatja. Ilyen módon rhinitisben, migrén terápiajában használt hatóanyagokat és kemoterápiában alkalmazott hányáscsillapítókat teszteltek, de orron keresztüli vakinációra is tettek már kísérleteket ilyen típusú készülékekkel [3, 25].

#### Kétirányú befűvőkészülékek

A befűvők (**3. ábra, C** kép) a legújabb és legmodernebb rendszernek számítanak a nazális applikátorok piacán és számos fentebb látott probléma kiküszöbölésére alkalmasak. A készülék egyik végét az ajkak közé kell szorítani, míg a másik végét az orrnyílásba kell helyezni. A két végét összekötő rész hullámos, így a kilélegzés során keletkező turbulencia deaggregálja a porrészecskéket, így biztosítva azok megfelelő méretét. A készülék alkalmazása során a beteg a száján keresztül kilélegzik és a kilélegzett levegő hatására a készítmény az orrba kerül. Ez a kétirányú rendszer biztosítja a kilélegzés során a lágy szájpad megemelkedését, így elkülöníti az orr és a szájüreget, amely megakadályozza a készítmény tüdőbe kerülését. Ez az új koncepció mellett, hogy hasznosítja a felső légutak által nyújtott



**3. ábra:** Nazális porok bejuttatására alkalmas eszközök: inhalátor [30] (A), poradagoló [31] (B) és kétirányú befűvőkészülék [32] (C)

#### III. táblázat

##### Porok bevitelére alkalmas nazális szerelések

Applikátor	Előny	Hátrány
Porinhalátor	lokalizált hatóanyagbejuttatás	betegoktatás szükséges, szemcseméret nagymértékben meghatározza a hatékonyságot
Poradagoló	emittált dózisos egységessége, egyszerű alkalmazás	legtöbb ilyen adagoló klinikai fázisban van
Kétirányú befűvőkészülékek	gátolt a készítmény tüdőbekerülése, modern rendszerek	-

## IV. táblázat

## Nazális eszközök alkalmazásának és tulajdonságainak áttekintése

Eszköz	Hatóanyag vagy hatóanyagcsoport	Indikáció	Dózis (egy vagy több)	Mechanizmus	Működtetés
<b>Folyékony készítmények és gélek bevitelére alkalmas eszközök</b>					
Pipetták	Lokális szteroidok	Orrpolip	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Dekongesztánsok	Rhinitis, megfázás	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
Orrkatéterek és fecskendők	Desmopresszin	Diabetes insipidus	Egy	Mechanikus	Kézi működtetésű
Nyomópalackok	Dekongesztánsok	Rhinitis, megfázás	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
Permetező készülékek	Lokális szteroidok	Allergiás rhinitis	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Dekongesztánsok	Rhinitis, megfázás	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Kalcitonin	Osteoporosis	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Oxytocin	Laktáció indukálása és laboratóriumi vizsgálatok	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
Egy- és kétadagos permetező készülékek	Desmopressin	Primer enuresis nocturna	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Influenza vakcina	Influenza	Egy	Mechanikus	Kézi működtetésű
	Triptánok	Migrén	Egy	Mechanikus	Kézi működtetésű
Adott dózist kibocsátó inhalátorok (pDMI)	Lokális szteroidok	Allergiás rhinitis	Több	Mechanikus	Kézi működtetésű
Porlasztók	Lokális szteroidok	Orrpolipok és allergiás rhinitis	Több	Elektromos	Elektromos
<b>Nazális porok bejuttatására alkalmas adagoló készülékek</b>					
Nazális porinhalátorok	Budezonid	Allergiás rhinitis, orrpolip	Több	Mechanikus	Légzés aktiválta
	Dexametazon	Allergiás rhinitis	Több	Mechanikus	Légzés aktiválta
	Apomorfín	Parkinson- kór	Több	Mechanikus	Légzés aktiválta
Poradagolók	Klinikai fázis	Nem ismert	Egy	Mechanikus	Kézi működtetésű
Kétirányú befúvókészülékek	Szumatriptán	Migrén	Egy	Mechanikus	Légzés aktiválta
	Klinikai fázis	Nem ismert	Egy	Mechanikus	Légzés aktiválta

hatóanyagbejuttatási lehetőségeket, lehetőséget biztosít folyékony és szilárd gyógyszerformák bejuttatására is, valamint a készítmény hatékonyságát befolyásoló paraméterek optimalizálásával lehetségessé válik hatóanyagok bejuttatása mindkét orrüregbe úgy, hogy az egyik orrüregbe történő bejuttatás során a készítmény megkerüli a septumot és eljut a másik orrüregbe anélkül, hogy tüdődepozíció következne be vagy a másik orrüregen keresztül távozna. Ezen típusú rendszerek közé tartozik az OptiNose™ és a Direct-Haler™ [3, 25, 29].

## 6. Összefoglalás

A nazálisan alkalmazott készítmények applikátorairól összességében elmondható, hogy a kívánt hatás (lokális, szisztémás vagy központi idegrendszeri) és a gyógyszerforma befolyásolja a legnagyobb mértékben kiválasztásukat. A piacot napjainkban a folyékony gyógyszerkészítmények bejuttatására szolgáló eszközök- ezen belül is a permet adagoló- uralják, de a közeljövőben a nazális porok elterjedésére is sor kerülhet köszönhetően a folyékony formákkal szembeni

előnyeik miatt. Az eszközök kialakítása során fontos, hogy az orr, mint alternatív beviteli kapu előnyei kihasználhatóak legyenek, míg a nazális alkalmazás limitáló tényezői ne, vagy kevésbé befolyásolják hatékonyságukat. Fontos lehet a jövő fejlesztései során az alkalmazás biztonságosságának növelése, a minél egyszerűbb alkalmazás és az orron keresztüli terápiás lehetőségek kiszélesítése, újabb rendszerek kidolgozásával. A legújabb technológiáknak köszönhetően ezen feltételek egyre inkább teljesíthetővé válnak a módszerek és eszközök gyors fejlődésének köszönhetően. A *IV. táblázatban* a készülékek tulajdonságainak összefoglalása található.

## IRODALOM

1. Saindane, N.S., Pagar, K.P., Vavia, P.R.: AAPS PharmSciTech. 14(1), 189-199 (2013). – 2. Bartos, C., Ambrus, R., Sipos, P., et al.: Int J Pharm. 491(1-2), 198-207 (2015). – 3. Djupesland, P.G.: Drug delivery and translational research. 3(1), 42-62 (2013). – 4. Tanaka, A., Furubayashi, T., Tomisaki, M., et al.: Eur J Pharm Biopharm. 96, 284-289 (2017). – 5. Warnken, Z.N., Smyth, H.D.C., Watts, A.B., Weitman, S., Kuhn, J.G., Williams, R.O.: J Drug Deliv Sci Tec.



- 35, 213-222 (2016). – 6. Bhavna, Md. S., Ali M., et al.: International journal of biological macromolecules. 67, 418-425 (2014). – 7. Charlton, S., Jones, N.S., Davis, S.S., Illum, L.: Eur J Pharm Biopharm. 30(3-4), 295-302 (2007). – 8. Horvat, S., Feher, A., Wolburg, H., et al.: Eur J Pharm Biopharm. 72(1), 252-259 (2009). – 9. Kapoor, M., Cloyd, J.C., Siegel, R.A.: J Control Release. 237, 147-159 (2016). – 10. Callens, C., Ceulemans, J., Ludwig, A., Foreman, P., Remon, J.P.: Eur J Pharm Biopharm. 55(3), 323-328 (2003). – 11. Trows, S., Scherliess, R.: Powder Technol. 292, 223-231 (2016). – 12. Gavini, E., Hegge, A.B., Rassu, G., et al.: Int J Pharm. 307(1), 9-15 (2006). – 13. Kurti, L., Gaspar, R., Marki, A., et al.: Eur J Pharm Biopharm. 50(1), 86-92 (2013). – 14. www.ogyei.gov.hu OGÉÉ-ei. 2017. Letöltés – 15. Prashant, S., Khairnar, P.S.W., Narkhede, M.R., Nehete, J.Y.: International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3(4), 250-256 (2011). – 16. <http://allinpackaging.hu/set-flakon-10-ml-ueg-barna-gyogyszertaripipetta-ueg-fekete-kupakkal.html> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31. nazális pipetta. – 17. <http://www.vitalitymedical.com/blog/category/pain-relief-comfort-blog.html> Letöltés dátuma: 2017.01.31.fecskendő. – 18. <https://theemergencydeptclinicalfacilitator.wordpress.com/2014/07/17/epistaxis-management-in-the-ed/> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.nazális katéter. – 19. [http://www.ecvv.com/product\\_directory/nasal-spray-bottle.html](http://www.ecvv.com/product_directory/nasal-spray-bottle.html) Letöltés dátuma: 2017.01. 31.permet adagoló. – 20. [http://www.neilmed.com/usa/products\\_sinusrinse\\_isotonic.php](http://www.neilmed.com/usa/products_sinusrinse_isotonic.php) Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.kétirányú befúvókészülék. – 21. [http://www.3m.com/3M/en\\_US/drug-delivery-systems-us/technologies/nasal/](http://www.3m.com/3M/en_US/drug-delivery-systems-us/technologies/nasal/) Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.nyomópalack. – 22. <https://omronhealthcare.com/products/compair-elite-compact-nebulizer-nec30/> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.inhalátor. – 23. <http://ww1.prweb.com/prfiles/2005/11/03/306557/ViaNaseIDphotoforPR.jpg> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.porlasztó. – 24. <http://www.imprimisrx.com/formulations/sinus/> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.ViaNase. – 25. K.Chauhan, S.K.G., Singhvi, I.J., Chasta, P.: Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Clinical Research. 1(3), 55-66 (2011). – 26. Kundoor, V., Dalby, R.N.: Journal of Pharmacy Research. 28(8), 1895-1904 (2011). – 27. Jyotivardhan Jaiswal S.A., Narkhede, M.R., Gore, S.V., Karvin Mehta: International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 4(3), 96-102 (2012). – 28. Pozzoli, M., Rogueda, P., Zhu, B., et al.: Drug development and industrial pharmacy. 42(10), 1660-1668 (2016). – 29. Djupesland, P.G., Skretting, A.: Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. 25(5), 280-289 (2012). – 30. [https://www.manufacturingchemist.com/news/article\\_page/Cambridge\\_Consultants\\_launches\\_DPI\\_generic\\_specification/42090](https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Cambridge_Consultants_launches_DPI_generic_specification/42090) Letöltés dátuma: 2017.01.31. Nasa Touch. – 31. <http://news.apta.com/solutions/nasal-and-sublingual-spray-delivery-devices-market-opportunities-and-unmet-medical-needs/> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.porinhalátor. – 32. <https://lifesciencedaily.com/tags/industry-innovation/> Letöltés dátuma: 2017. 01. 31.poradagoló.

GIESZINGER P., BARTOS CS., SZABÓ-RÉVÉSZ P., AMBRUS R.: **Traditional and new trends in nasal formulation; modern devices**

*The nasal route of drug administration provides several possibilities and has advantages compared to oral administration. By nasal application local, systemic and central nerve systemic effect is also available that can be beneficial in the therapy of some chronic diseases. However, choosing the right applicator is just as important as the development of appropriate formulation beside. These nasal applicators are developing nowadays, so the goal of this paper was to introduce the devices that can be applied to nasal administration. An other aim was to provide a review of the latest developments, that may lead to increased efficiency of nasal therapies.*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet  
Szeged, Eötvös u. 6  
arita@pharm.u-szeged.hu

*A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak*

