

Emilia Szymańska, Katarzyna Winnicka

Ocena właściwości reologicznych i mukoadhezyjnych wybranych preparatów z mometazonu furoinianem w postaci aerozolu do nosa

Evaluation of rheological and mucoadhesive properties of selected nasal spray preparations with mometasone furoate

Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska. Kierownik Zakładu: dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka
Adres do korespondencji: Katarzyna Winnicka, Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok, tel.: +48 85 748 56 15, faks: +48 85 748 56 16, email: katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland.

Head of the Department: Associate Professor Katarzyna Winnicka, PhD

Correspondence: Katarzyna Winnicka, Department of Pharmaceutical Technology, Medical University of Białystok, Mickiewicza 2c, Białystok 15-222, Poland, tel.: +48 85 748 56 15, fax: +48 85 748 56 16, email: katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Streszczenie

Preparaty donosowe z mometazonu furoinianem uważane są za wysoce skuteczne i bezpieczne w stosowaniu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Dostępne aerozole do nosa charakteryzują się właściwościami tiksotropowymi i mukoadhezyjnymi, umożliwiającymi łatwą aplikację leku oraz wydłużającymi czas jego przebywania w jamie nosa. Zdolność do tiksotropii czy mukoadhezji nie jest wielkością stałą, lecz uwarunkowaną obecnością odpowiednich substancji pomocniczych w składzie preparatu. Celem pracy było porównanie właściwości reologicznych i mechanicznych wybranych preparatów z mometazonu furoinianem w postaci aerozolu do nosa. Preparaty te zostały ponadto poddane badaniom właściwości mukoadhezyjnych *ex vivo* – w tym celu wykorzystano świńską błonę śluzową nosa. W przeprowadzonych doświadczeniach wykazano różnice w lepkości i właściwościach tiksotropowych poszczególnych preparatów w zależności od temperatury pomiaru. Wszystkie analizowane preparaty w warunkach *ex vivo* charakteryzowały się zdolnością do mukoadhezji. Zaobserwowano zależność między lepkością i strukturą preparatów a ich właściwościami przylegania do świńskiej błony śluzowej nosa. Wykazano istotny wpływ procesu wstrząsania na twardość i spistość preparatów.

Słowa kluczowe: furoinian mometazonu, aerozol do nosa, mukoadhezja, cechy reologiczne

Abstract

Intranasal preparations with mometasone furoate are recognised to be highly efficient and safe in both adults and children. Commercially available nasal sprays are characterised by thixotropic and mucoadhesive properties – factors ensuring effortless drug dosing followed by prolonged retention time in the nasal cavity. Thixotropy and mucoadhesiveness is not a constant value and it is determined by the presence of proper excipients in the preparation's composition. The aim of the study was to compare rheological and mechanical properties of selected nasal spray formulations with mometasone furoate. In addition, these preparations were investigated for their *ex vivo* mucoadhesive behaviour to the porcine nasal mucosa. These experiments revealed differences in viscosity and thixotropic properties between nasal sprays depending on the measurement temperature. All analysed preparations possessed mucoadhesive properties in *ex vivo* conditions. Viscosity and mechanical measurements of the analysed preparations were found to be correlated with the mucoadhesive behaviour in contact with porcine nasal mucosa. An important role of the agitation process on the formulations' hardness and consistency was also demonstrated.

Keywords: mometasone furoate, nasal spray preparation, mucoadhesion, rheological properties

WSTĘP

Glikokortykosteroidy (GKK) donosowe – z uwagi na wysoką skuteczność – są powszechnie wykorzystywane w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych o różnej etiologii⁽¹⁻³⁾. Mechanizm działania przeciwzapalnego GKK jest złożony i związany z ich oddziaływaniem zarówno na komórki strukturalne, jak i na komórki napływowe^(3,4). Po wnikięciu do wnętrza komórki i związaniu się ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym GKK nasilają lub blokują syntezę białek odpowiedzialnych za regulację procesu zapalnego. Zmniejszają ponadto przepuszczalność naczyń krwionośnych i przekrwienie błony śluzowej oraz zapobiegają powstawaniu nowych obrzęków⁽³⁾. Ze względu na zdolność hamowania aktywności leukocytów (zwłaszcza eozynofili) GKK uważane są za szczególnie przydatne w leczeniu objawów alergicznego nieżytu nosa i polipów nosa⁽⁵⁾. Podanie miejscowe ogranicza działanie GKK jedynie do tkanki objętej procesem zapalnym oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Spśród GKK stosowanych donosowo mometazonu furoinianu (MF) – GKK nowej generacji – uważany jest za lek bezpieczny (biodostępność systemowa poniżej 0,5%) oraz dobrze tolerowany zarówno u dorosłych, jak i u dzieci^(6,7). Dostępne aerozole donosowe z MF pod względem fizykochemicznym stanowią dwufazowy układ, który składa się ze zmikronizowanej substancji leczniczej oraz rozpraszającej ją fazy ciekłej. Obecne w preparatach substancje pomocnicze o właściwościach zwiększających lepkość – celuloza mikrokrystaliczna i karboksymetyloceluloza sodu (karmeloza sodu, *carboxymethylcellulose*, CMC) – odpowiadają za zachowanie homogenności układu i równomierne rozproszenie substancji czynnej podczas aplikacji. Dodatkowo polimery te zapewniają postaci leku właściwości tiksotropowe. Tiksotropia określa zdolność do odwracalnej (zależnej od czasu) utraty lepkości i przejścia żelu w zol pod wpływem przyłożonej siły mechanicznej (wstrząśnięcie pojemnika, naciśnięcie zaworu), a po zaprzestaniu działania siły – stopniowego powrotu do struktury wyjściowej. Właściwości tiksotropowe ułatwiają podanie leku, wpływają na lepszą depozycję preparatu w jamie nosa oraz zmniejszają ryzyko jego wycieku po aplikacji. Warto podkreślić, że karmeloza sodu należy do polimerów mukoadhezyjnych, a jej obecność zapewnia postaci leku zdolność przylegania do błony śluzowej⁽⁸⁾.

W pracy porównano właściwości reologiczne, mechaniczne i mukoadhezyjne wybranych preparatów z MF w postaci aerozolu do nosa. Ocenę właściwości mukoadhezyjnych przeprowadzono w warunkach *ex vivo* przy użyciu analizatora tekstury z wykorzystaniem świńskiej błony śluzowej nosa. Szczególnie istotne było zbadanie wpływu właściwości reologicznych na zdolność przylegania do błony śluzowej – parametr mający potencjalny wpływ na skuteczność terapeutyczną leku.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano dla czterech zarejestrowanych produktów leczniczych MF w postaci aerozolu do nosa. Były to: Metmin®

INTRODUCTION

Due to their high therapeutic efficiency, intranasal glucocorticoids (GCC) are commonly used for the treatment of nasal mucosa inflammatory diseases or rhinosinusitis of any origin⁽¹⁻³⁾. The underlying mode of GCC anti-inflammatory action is complex and related to their influence on both nasal constitutive and infiltrating inflammatory cells^(3,4). After crossing the cell membrane and binding to the specific cytoplasmic GCC receptor, GCC are able to stimulate or inhibit synthesis of a large variety of proteins responsible for inflammatory process regulation. In addition, GCC decrease vascular permeability and reduce congestion of the mucous membrane as well as prevent formation of novel mucosal swelling⁽³⁾. Because of their ability to inhibit activity of leucocytes (in particular eosinophils), GCC are regarded as the mainstay symptomatic treatment of allergic rhinitis and nasal polyps⁽⁵⁾. Local administration of GCC limits the therapeutic effect exclusively to the inflamed nasal tissue as well as diminishes the risk of systemic side effect occurrence. Among intranasal GCC, mometasone furoate (MF), a new-generation GCC, is considered as a safe (the systemic bioavailability below 0.5%) and well-tolerated drug in both adults and children^(6,7). Commercially available intranasal aerosols with MF are physicochemically two-phase systems consisting of a micronized active agent suspended in a liquid phase. The pharmaceutical excipients used in these formulations to build the viscosity, i.e. microcrystalline cellulose and sodium carboxymethylcellulose (sodium carmellose, CMC), are primarily responsible for system homogeneity and accurate drug content uniformity during application. In addition, these polymers assure the thixotropic properties of the dosage form. The thixotropy phenomenon defines the capability of reverse (time-dependent) decrease in viscosity and gel-sol transition after acting of coagulative forces (shaking the aerosol dispenser, pressing the spray attachment), and gradual recovery to the original structure when the force is removed. Thixotropic properties facilitate drug dosing, improve deposition of the preparation in the nasal cavity and reduce the risk of its leakage after application. It should be highlighted that sodium carmellose belongs to mucoadhesive polymers which facilitate adhesion to the mucosal membrane⁽⁸⁾.

In the present work, rheological, mechanical and mucoadhesive properties of selected nasal spray preparations with MF were investigated. The evaluation of mucoadhesive properties was performed in the *ex vivo* model by using the texture analyser and the porcine nasal mucosa. It was particularly crucial to examine the influence of the rheological behaviour on the ability to adhere to the mucosal membrane, which is a parameter that might impact the pharmacological activity of the drug.

MATERIAL AND METHODS

Four commercially available nasal spray products with MF were tested: Metmin® (Adamed, batch No: 213, 219, 164),

(Adamed, numery serii: 213, 219, 164), Momester® (Polpharma S.A., numer serii: 191), Nasometin® (Sandoz GmbH, numery serii: FW6151, GA8583), Pronasal® (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., numery serii: 3A511063, 3A606017). Wszystkie preparaty⁽⁹⁻¹²⁾ testowano w terminie ich przydatności do użycia.

Pomiar lepkości dynamicznej

Badanie przeprowadzono przy użyciu wiskozymetru rotacyjnego Viscotester 6 Plus ThermoHaake (Thermo Scientific, Niemcy), wyposażonego w rotor TL 6, w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Pomiar wykonywano przy prędkości obrotowej 100/min po 30 min od momentu przeniesienia próby preparatu (10 ml) do tuby pomiarowej. Odczytywano wartości lepkości dynamicznej: początkowej – w 5. s pomiaru (wariant I) i końcowej – w 30. s doświadczenia (wariant II). Wyniki przedstawiono jako wartość średnią z trzech pomiarów \pm odchylenie standardowe (SD).

Badanie właściwości reologicznych

Doświadczenie wykonano zgodnie z metodą opisaną w monografii Farmakopei Polskiej X⁽¹³⁾ przy wykorzystaniu reometru typu stożek/płytki Brookfield DV II Pro (Brookfield Engineering Laboratories, Niemcy) w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Po wstrząśnięciu preparatem nanoszono próbkę (0,5 ml) na płytkę pomiarową, montowano stożek CPZ40 i termostatowano w odpowiedniej temperaturze przez 5 min. Badania prowadzono w zakresie prędkości ścinania od 0,1/s do 0,6/s w czasie 11 min. Przy użyciu oprogramowania RheocalcT 2.19 zarejestrowano wartość naprężenia ścinającego i lepkości dynamicznej przy określonej wartości prędkości ścinania. Wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną z trzech oznaczeń.

Na podstawie uzyskanych wyników właściwości reologicznych w temperaturze $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, korzystając ze zmodyfikowanej metody Mezgera⁽¹⁴⁾, wyznaczono stopień odbudowy struktury (*structural recovery*, SR) aerozoli wyrażony w procentach w ustalonym doświadczalnie przedziale czasu, posługując się wzorem:

$$SR = 100 - \frac{l_1 - l_2}{l_1} \times 100, \quad (1)$$

gdzie: l_1 – średnia lepkość preparatu odczytana z krzywej wstępującej w 3. min testu, l_2 – średnia lepkość preparatu odczytana z krzywej zstępującej w 9. min testu.

Badanie właściwości mechanicznych

Pomiar właściwości mechanicznych prowadzono za pomocą analizatora tekstury TA.XT plus (Stable Micro Systems, Wielka Brytania) wyposażonego w przystawkę do ekstruzji wstecznej A/BE o średnicy 25 mm. Preparat ($30,0 \pm 0,1$ g) umieszczano w naczyniu pomiarowym na 10 min przed doświadczeniem, po czym opuszczano przystawkę z prędkością 2 mm/s na głębokość 5 mm. Warunki badania zostały ustalone doświadczalnie. Badania wykonywano w temperaturze

Momester® (Polpharma S.A., batch No 191), Nasometin® (Sandoz GmbH, batch No: FW6151, GA8583) and Pronasal® (Teva Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., batch No: 3A511063, 3A606017). All preparations⁽⁹⁻¹²⁾ were investigated within their expiry date.

Measurement of dynamic viscosity

The studies were conducted by using a rotational viscometer Viscotester 6 Plus ThermoHaake (Thermo Scientific, Germany) equipped with a rotor TL 6 at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Measurements were performed with a rotational speed of 100/min about 30 min after transferring the preparation's sample (10 mL) into a measuring tube. The values of dynamic viscosities: initial at 5 s time point (mode I), and final – at 30 s time point (mode II) were noted. The results were shown as the average of three independent experiments \pm standard deviation (SD).

Measurement of rheological properties

The rheological behaviour was tested according to the Polish Pharmacopoeia⁽¹³⁾ using a digital rotational Brookfield DV II Pro Viscometer (Brookfield Engineering Laboratories, Germany) at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. After shaking the dispenser, the sample (0.5 mL) was placed onto a sampler plate, then a CPZ40 spindle was mounted and the system was thermostated for 5 min at proper temperature. All experiments were accomplished with the shear rate range from 0.1/s to 0.6/s over a period of 11 min. Data collection of shear stress and viscosity with increasing shear rate was performed using RheocalcT 2.19 software. The results were shown as the average of three independent tests.

Based on the results from the rheological measurements at $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, the structural recovery degree (SR) of nasal aerosols was determined according to the modified method of Mezger⁽¹⁴⁾ and expressed as a percentage value over an empirically set period by using the following equation:

$$SR = 100 - \frac{l_1 - l_2}{l_1} \times 100, \quad (1)$$

where: l_1 – average viscosity recorded from the upward curve at the 3rd min of the test, l_2 – average viscosity recorded from the downward curve at the 9th min of the test.

Determination of mechanical properties

Mechanical properties were evaluated using TA.XT plus Texture Analyser (Stable Micro System, UK) equipped with a backward extrusion measuring system A/BE with a diameter of 25 mm. Each preparation ($30,0 \pm 0,1$ g) was placed in a measuring container 10 min prior to the test and then a disc was compressed with a speed of 2 mm/s into the sample to a defined depth of 5 mm. The experimental parameters were determined during preliminary tests. All measurements were carried out at $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ in two

25°C ± 2°C w dwóch wariantach: bez wstrząsania próby, gdy kolejne pomiary tego samego preparatu następowały w odstępach 10-minutowych (ustalony doświadczalnie czas niezbędny do odzyskania struktury preparatów), oraz po wstrząśnięciu preparatu przez 5 s (zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w karcie charakterystyki^(9–12)). Ubytek preparatu uzupełniano każdorazowo do masy 30 g. Przy zastosowaniu programu komputerowego Texture Exponent 32 wykreślono wykresy zmian siły w czasie, obliczono pola powierzchni odpowiadające spistości i adhezji oraz określono twardość preparatów⁽¹⁵⁾. Wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną z sześciu pomiarów.

Badanie mukoadhezji

Badanie właściwości mukoadhezyjnych wykonano przy użyciu analizatora tekstury TA.XT plus (Stable Micro Systems, Wielka Brytania) wyposażonego w głowicę tensometryczną 5 kg i specjalistyczną przystawkę A/Muc, którą na 10 min przed pomiarem termostatowano w łaźni wodnej o temperaturze 35°C ± 2°C⁽¹⁶⁾. Ze względu na fakt, że budowa analizatora uniemożliwiała zamknięcie układu pomiarowego, a termostatowana tkanka nie była zanurzona bezpośrednio w wodzie, zastosowano temperaturę wyższą od fizjologicznej (35°C ± 2°C). W doświadczeniach wykorzystano świńską błonę śluzową nosa, którą uzyskano z młodych świń o masie około 150–200 kg (ubojnia Bost, Turośń Kościelna, Polska). Wypreparowaną bezpośrednio po zabiciu zwierzęcia tkankę przemywano płynem imitującym wydzielinę nosową (*simulated nasal fluid*, SNF) o składzie: chlorek sodu 7,45 mg/ml, chlorek potasu 1,29 mg/ml, chlorek wapnia bezwodny 0,32 mg/ml, doprowadzony do pH 6,5 za pomocą 1 M NaOH⁽¹⁷⁾, i zamrażano w temperaturze –20°C. Przed rozpoczęciem pomiarów tkankę rozmrażano w temperaturze pokojowej i dzielono na fragmenty o odpowiedniej wielkości, tak aby powierzchnia kontaktu wynosiła około 3 cm², a następnie zwilżano SNF i przytwierdzano klejem cyjanoakrylowym do górnego próbnika (średnica 1 cm²). Badany preparat (0,5 ml) umieszczano w przystawce A/Muc. Ustalone doświadczalnie parametry pracy analizatora tekstury wynosiły: szybkość opuszczania głowicy 0,8 mm/s, siła nacisku głowicy 0,5 N, czas utrzymywania siły 60 s, szybkość podniesienia głowicy 0,1 mm/s.

Pomiar właściwości mukoadhezyjnych opierał się na ocenie siły niezbędnej do oderwania postaci leku od świńskiej błony śluzowej nosa. Za pomocą programu komputerowego Texture Exponent 32 rejestrowano maksymalną siłę oderwania F_{\max} (mN) w funkcji czasu. W celu obliczenia pracy mukoadhezji W_{ad} (μJ) korzystano ze wzoru:

$$W_{ad} = A \times 0,1 \times 1000, \quad (2)$$

gdzie: A – pole powierzchni pod krzywą, 0,1 – przeliczenie czasu trwania pomiaru na dystans (górny próbnik podnoszono ze stałą prędkością 0,1 mm/s), 1000 – przeliczenie na jednostki μJ.

different modes: without preliminary shaking of the sample, where the subsequent measurements were performed in 10-minute intervals (the empirically set time prerequisite for formulations' structure recovery), and after shaking the preparation for 5 s (according to the requirements in the product's instructions^(9–12)). The weight loss was each time filled up to 30 g. Force-time curves were obtained, the values of consistency and adhesiveness were calculated and the hardness values were recorded using Texture Exponent 32 software⁽¹⁵⁾. The results were shown as the average of six independent experiments.

Measurement of mucoadhesiveness

Mucoadhesive properties were tested with using TA.XT plus Texture Analyser (Stable Micro Systems, UK) equipped with a 5 kg load cell and the specialized system A/Muc which was thermostated for 10 min prior to the test in the water bath at 35°C ± 2°C⁽¹⁶⁾. Due to the fact that the construction of the texture analyser precluded closure of the measuring system and the thermostated tissue was not immersed in the water bath directly, higher than physiological temperature (35°C ± 2°C) was applied. Porcine nasal mucosa from young pigs weighting approximately 150–200 kg (veterinary service of local slaughterhouse Bost, Turośń Kościelna, Poland) was used in the studies. Freshly excised tissue immediately after slaughtering an animal was washed with simulated nasal fluid (SNF) containing sodium chloride 7.45 mg/mL, potassium chloride 1.29 mg/mL and calcium chloride anhydrous 0.32 mg/mL, adjusted to pH of 6.5 with 1 M NaOH⁽¹⁷⁾, and frozen at –20°C. Prior to the experiment the tissue was defrosted at ambient temperature, cut into pieces with a surface area of approximately 3 cm², moisturized with SNF and then adhered to the upper probe (diameter 1 cm²) by cyanoacrylate glue. The examined preparation (0.5 mL) was placed on the A/Muc platform. The parameters determined during preliminary tests were set as follows: speed of lowering the upper probe 0.8 mm/s, contact force 0.5 N, contact time 60 s and post-test speed 0.1 mm/s.

The measurement of mucoadhesive properties was based on the assessment of force required for the detachment of a dosage form from the porcine nasal mucosa. Maximum detachment force F_{\max} (mN), as a function of time, was recorded directly from Texture Exponent 32 software. In order to calculate the work of mucoadhesion W_{ad} (μJ), the following equation was used:

$$W_{ad} = A \times 0,1 \times 1000, \quad (2)$$

where: A – area under the force versus distance curve, 0.1 – test time conversion into distance (the upper probe was raised with a constant speed of 0.1 mm/s), 1000 – conversion into μJ.

Sodium carmellose 2% (w/w) (Sigma Aldrich, Germany), characterised by potent mucoadhesive properties,

Jako kontrolę pozytywną wykorzystano 2-procentowy (w/w) roztwór karmelozy sodu (Sigma Aldrich, Niemcy), charakteryzujący się wysoką zdolnością do mukoadhezji. Badanie przeprowadzono w minimum sześciu powtórzeniach.

Ocena statystyczna

Wyniki doświadczeń przedstawiono jako wartość średnią \pm SD lub medianę, korzystając z programu MS Excel. Analizę statystyczną wyników badań mukoadhezji przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 12.0, wykorzystując nieparametryczny test Kruskala–Wallisa. Wartości pomiarów uznawano za istotne statystycznie przy poziomie $p < 0,05$.

WYNIKI

Wyniki pomiaru lepkości dynamicznej w 5. s i 30. s doświadczeń zaprezentowano w tab. 1. Najwyższą lepkość początkową odnotowano dla aerozolu Nasometin. Preparat ten odznaczał się również najbardziej wyraźnym spadkiem lepkości (około 24% po upływie 30 s mieszania) w porównaniu z pozostałymi aerozolami z MF, dla których odnotowano spadek około 12–17%. Wykresy zależności lepkości w funkcji prędkości ścinania dla czterech zarejestrowanych preparatów do nosa z MF przedstawiono na ryc. 1, a pętle histerezy – na ryc. 2. Z uwagi na fakt, że właściwości reologiczne aerozoli do nosa mogą różnić się w zależności od zastosowanej temperatury pomiarowej, doświadczenia przeprowadzono w temperaturze pokojowej ($25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) oraz imitującej warunki *in vivo* ($32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$). Zaobserwowano spadek lepkości wszystkich badanych preparatów z MF wraz ze wzrostem szybkości ścinania (ryc. 1 A–B), co wskazuje, że należą one do cieczy nienewtonowskich rozrzedzanych ścinaniem. Aerozole charakteryzowały się ponadto wyższą lepkością w $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (ryc. 1 B) w porównaniu z wartościami uzyskanymi w $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (ryc. 1 A).

was applied as a positive control. Each experiment was carried out at least six times.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as the mean \pm SD or the median by using MS Excel software. A statistical analysis of mucoadhesive properties was performed using a nonparametric technique: the Kruskal–Wallis, with the Statistica 12.0 software. Measurements were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

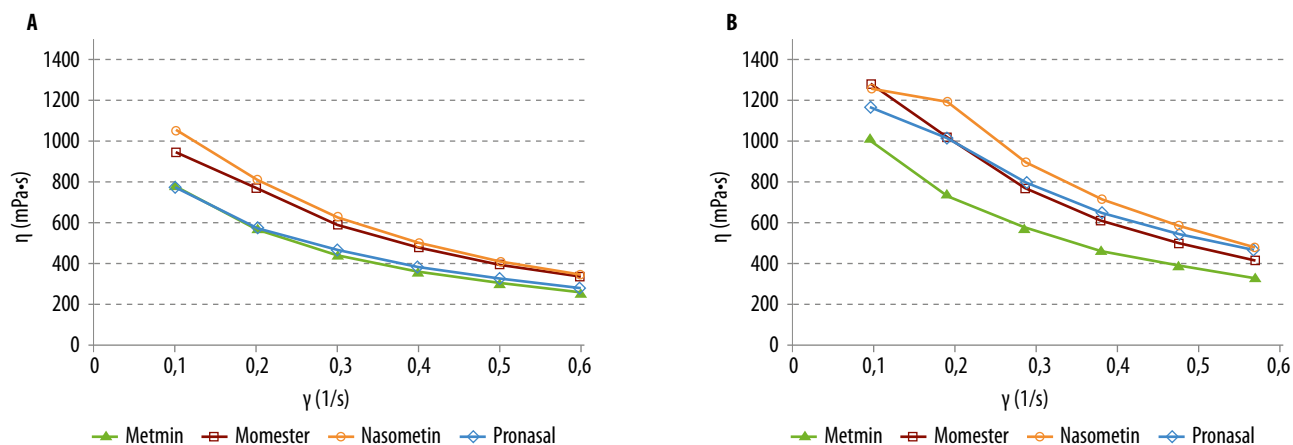
The results of dynamic viscosity measurements at 5 s and 30 s time points are presented in Tab. 1. The highest initial viscosity was observed for Nasometin aerosol. In addition, this preparation exhibited the most pronounced drop in the viscosity value (about 24% after stirring for 30 s) in comparison with other tested nasal aerosols with MF, for which about 12–17% fall was noted. The graphs of viscosity *versus* shear rate of four commercially available nasal preparations with MF are displayed in Fig. 1, whereas their hysteresis loops are shown in Fig. 2. Since the rheological behaviour of nasal aerosol preparations may vary according to the applied temperature, the ambient temperature ($25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) and the *in vivo* imitating temperature ($32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) were selected for the experiments. In all rheograms, a decrease in viscosity with growing shear rate of all analysed formulations with MF was observed (Fig. 1 A–B) indicating non-Newtonian shear-thinning behaviour of the products. All aerosols were characterised by notably greater viscosity at $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Fig. 1 B) than those obtained at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Fig. 1 A). Between the samples investigated at the highest applied spindle's shear speed (0.6/s) at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, no significant differences ($p > 0.05$) in viscosity values were noticed (Fig. 1 A).

Preparat <i>Preparation</i>	Lepkość* (mPa·s) <i>Viscosity* (mPa·s)</i>	Twardość** (g) <i>Hardness** (g)</i>	Spoistość** (g·s) <i>Consistency** (g·s)</i>	Adhezyjność** (g·s) <i>Adhesiveness** (g·s)</i>
	Pomiar w 5. s testu <i>Measurement at 5 s of the test</i>		Bez wstrząsania <i>Without shaking</i>	
Metmin	165 \pm 6	40,0 \pm 1,5	82,9 \pm 2,9	42,1 \pm 1,3
Momester	142 \pm 12	38,1 \pm 0,8	77,3 \pm 2,8	38,6 \pm 1,6
Nasometin	308 \pm 21	56,9 \pm 4,4	116,2 \pm 8,2	54,7 \pm 2,1
Pronasal	174 \pm 6	37,4 \pm 2,6	77,0 \pm 8,2	39,5 \pm 3,6
	Pomiar w 30. s testu <i>Measurement at 30 s of the test</i>		Po wstrząsaniu przez 5 s <i>After shaking for 5 s</i>	
Metmin	142 \pm 2	16,0 \pm 1,1	41,2 \pm 1,8	26,3 \pm 0,7
Momester	125 \pm 3	19,1 \pm 3,2	46,2 \pm 5,2	25,4 \pm 3,2
Nasometin	263 \pm 19	22,0 \pm 3,1	50,3 \pm 6,4	31,0 \pm 2,7
Pronasal	143 \pm 2	18,0 \pm 3,7	45,0 \pm 5,1	26,2 \pm 3,0

* $n = 3$; ** $n = 6$.

Tab. 1. Lepkość oraz właściwości mechaniczne wybranych preparatów z MF w postaci aerozoli do nosa (średnia \pm SD)

Tab. 1. Viscosity and mechanical properties of selected nasal spray preparations with MF (mean \pm SD)



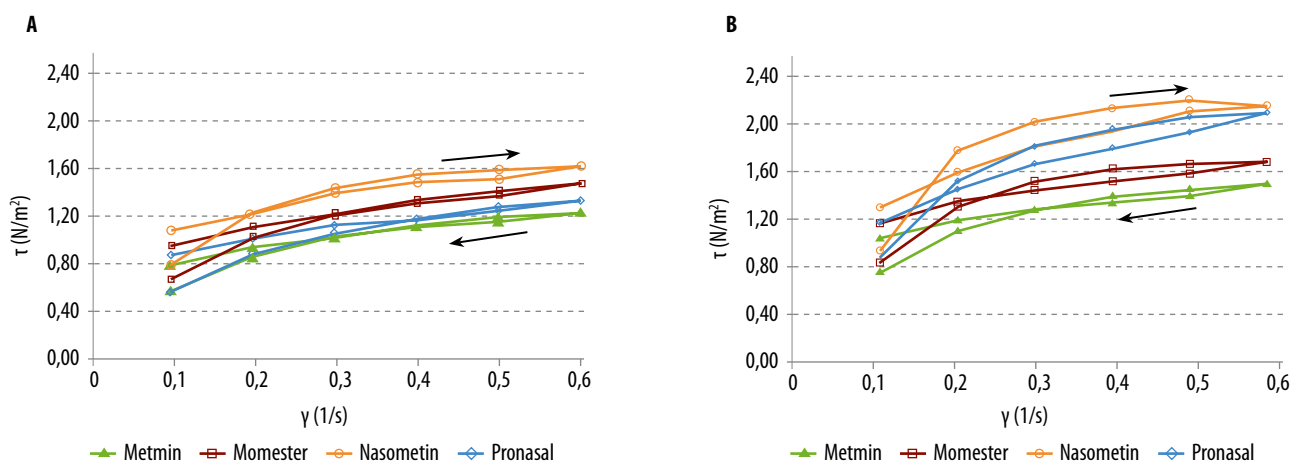
Ryc. 1. Krzywe lepkości (η) w funkcji prędkości ścinania (γ) preparatów z MF w postaci aerozolu do nosa w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (A) i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (B) ($n = 3$)

Fig. 1. Plots of viscosity (η) vs. shear rate (γ) of nasal spray preparations with MF at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (A) and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (B) ($n = 3$)

Przy najwyższej wartości obrotów stożka lepkościomierza (0,6/s) w $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (ryc. 1 A) nie zaobserwowano istotnych różnic ($p > 0,05$) w lepkości poszczególnych preparatów z MF.

Na podstawie zmian wartości naprężenia ścinającego w funkcji prędkości ścinania potwierdzono właściwości tiktotropowe badanych układów, choć zaobserwowano istotne różnice w przebiegu pętli histerezy poszczególnych preparatów w warunkach $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (ryc. 2 A–B). Odnotowana wyższa wartość lepkości końcowej w porównaniu z lepkością początkową (i przecięcie się krzywych płynięcia przed zakończeniem testu) wynikała ze sposobu przygotowania próby do badań – wstrząsanie preparatów przed pomiarem powodowało spadek ich lepkości. Preparat Metmin charakteryzował się najmniejszym, a Nasometin – największym polem powierzchni pętli histerezy (ryc. 2 A–B). Wykazano również, że aerozol Metmin

Based on the alterations of the shear stress *versus* shear rate, the thixotropic behaviour of all tested systems was confirmed, though substantial differences in the course of hysteresis loops between individual preparations at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ were observed (Fig. 2 A–B). The quoted increase in the final viscosity value compared with initial viscosity (and the crossing of the upward and downward curves before the end of the test) was a result of the sample preparation for the experiments – shaking the preparations prior to the measurement caused a loss in their viscosity. Metmin was characterised by the lowest, and Nasometin by the greatest area of hysteresis loop (Fig. 2 A–B). It was also found that nasal spray Metmin exhibited the fastest, whereas Pronasal and Nasometin the slowest structural recovery (which is demonstrated on the graph as displacement of the downward to upward curve) at $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Fig. 2 B). In the studies of structural recovery degree (SR),



Ryc. 2. Pętle histerezy [wyznaczone jako naprężenie ścinające (τ) w funkcji prędkości ścinania (γ)] preparatów z MF w postaci aerozolu do nosa w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (A) i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (B) ($n = 3$). Strzałki wskazują kierunek przebiegu pętli histerezy

Fig. 2. Hysteresis loops [expressed as shear stress (τ) vs. shear rate (γ) curves] of nasal spray preparations with MF at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (A) and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (B) ($n = 3$). Arrows indicate direction of the hysteresis loop

Preparat <i>Preparation</i>	Stopień odbudowy struktury preparatu (%) <i>Degree of preparation's structural recovery (%)</i>
Metmin	99,5 ± 0,1
Momester	94,1 ± 0,1
Nasometin	89,9 ± 0,3
Pronasal	92,0 ± 0,2

Tab. 2. Stopień odbudowy struktury (SR) preparatów z MF w postaci aerozoli do nosa w 32°C ± 1°C (%) (średnia ± SD; n = 3)

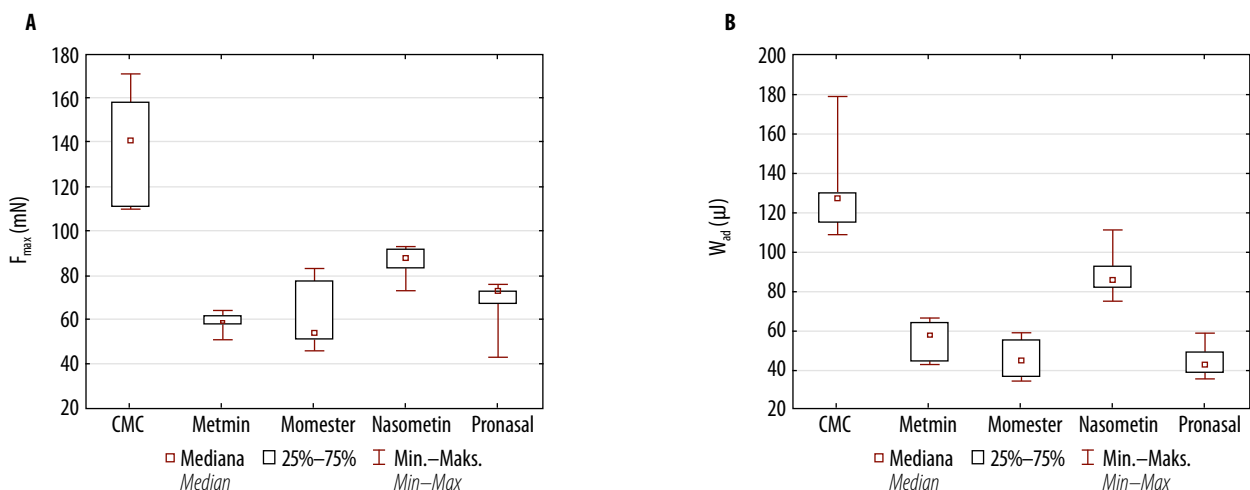
Tab. 2. Degree of structural recovery of nasal spray preparations with MF at 32°C ± 1°C (%) (mean ± SD; n = 3)

najwyższej, a Pronasal i Nasometin – najwolniej odbudowywały strukturę tiksotropową (na rycinie zostało to przedstawione jako przesunięcie krzywej zstępującej względem krzywej wstępującej) w temperaturze 32°C ± 1°C (ryc. 2 B). W badaniu stopnia odbudowy struktury (SR) w temperaturze imitującej warunki *in vivo* odnotowano powrót lepkości badanych preparatów do wartości początkowej w zakresie 89,9–99,5% (tab. 2).

W celu dokładniejszej analizy właściwości reologicznych zbadano strukturę preparatów do nosa z MF w zależności od sposobu przygotowania próby: bez wstrząsania i po energicznym wstrząsaniu przez 5 s w temperaturze 25°C ± 1°C (tab. 1). Oceniano twardość i spoistość, czyli wielkości określające stopień trudności zniszczenia struktury początkowej preparatu, oraz adhezyjność – pracę potrzebną do przerywania kontaktu preparatu z przystawką pomiarową. Wykazano związek analizowanych właściwości mechanicznych z lepkością preparatów. Preparat Nasometin – o najwyższej wartości lepkości – charakteryzował się najbardziej spoistą, twardą strukturą oraz największą zdolnością do adhezji. Zaobserwowano ponadto istotny wpływ procesu wstrząsania na właściwości mechaniczne badanych formułacji, przy czym największy spadek

89,9–99,5% return to the initial viscosity value was noted at the temperature imitating the *in vivo* conditions (Tab. 2). In order to provide a deeper insight into the rheological properties, the structure analysis of commercially available nasal spray preparations with MF was performed using two different sampling techniques: without shaking and after dynamic shaking for 5 s at 25°C ± 1°C (Tab. 1). Hardness and consistency parameters, which reflect the degree of difficulty in loss of initial preparations' structure, and adhesiveness, i.e. the work required to break probe sample contact, were examined. A correlation between investigated mechanical properties and formulations' viscosity was displayed. Nasometin, a preparation with the highest noted viscosity, was found to possess the thickest and firmest structure as well as the greatest adhesion ability. Additionally, a significant effect of preliminary shaking of the sample on the mechanical behaviour of all tested formulations was observed, and the highest drop in hardness and consistency parameters after shaking for 5 s was noted for Nasometin (approximately 62% and 57%, respectively) and Metmin (approximately 60% and 50%, respectively).

Since sodium carmellose, which is present in all formulations with MF, is capable of interacting with the mucous membrane, the mucoadhesive studies to porcine nasal mucosa were accomplished using a texture analyser equipped with specialized A/Muc measuring system⁽¹⁸⁾. The results expressed as the maximum detachment force F_{max} (mN) and the work required to overcome the product–porcine nasal mucosa interaction W_{ad} (μJ) are presented in Fig. 3 A–B. All examined aerosols were found to interact with porcine nasal mucosa, although certain variations in the F_{max} and W_{ad} parameters between preparations were observed. Nasometin formulation was characterised by the highest values of F_{max} and W_{ad} (median 89 mN and 84 μJ, respectively), and Momester – by the lowest values of F_{max} and W_{ad} (median 54 mN and 45 μJ).



Ryc. 3. Wykresy ramka–wąsy prezentujące właściwości mukoadhezyjne: (A) maksymalną siłę oderwania F_{max} , (B) pracę mukoadhezji W_{ad} preparatów z MF w postaci aerozoli do nosa w porównaniu z kontrolą pozytywną [2-procentowy (w/w) roztwór karmelozy sodu, CMC] (mediana; n = 6)

Fig. 3. Box-plot graphs displaying mucoadhesive properties: (A) maximum force of detachment F_{max} , (B) work of adhesion W_{ad} of nasal spray preparations with MF compared to positive control [2% (w/w) carmellose sodium, CMC] (median; n = 6)

twardości i spoistości po wstrząsaniu próby przez 5 s odnotowano dla preparatu Nasometin (odpowiednio o około 62% i 57%) i Metmin (odpowiednio o około 60% i 50%). Z uwagi na zdolność – obecnej w składzie preparatów z MF – karmelozy sodu do oddziaływania z błoną śluzową przeprowadzono badania właściwości mucoadhezyjnych przy wykorzystaniu świńskiej błony śluzowej nosa i analizatora tekstury wyposażonego w specjalistyczną przystawkę A/Muc⁽¹⁸⁾. Wyniki doświadczeń, wyrażone jako maksymalna siła oderwania F_{max} (mN) oraz praca mucoadhezji W_{ad} (μ J), przedstawiono na ryc. 3 A–B. Wykazano zdolność aerozoli do oddziaływania ze świńską błoną śluzową nosa, choć zaobserwowano różnice w wartościach F_{max} i W_{ad} między poszczególnymi preparatami. Najwyższymi wartościami F_{max} i W_{ad} charakteryzował się preparat Nasometin (mediana 89 mN, 84 μ J), a najniższymi – preparat Momester (mediana 54 mN, 45 μ J).

OMÓWIENIE

Analiza właściwości reologicznych i mechanicznych dostarcza cennych informacji o cechach aplikacyjnych produktu, takich jak łatwość dozowania leku i jego rozprzestrzeniania się na powierzchni błony śluzowej czy czas przebywania w miejscu podania. W przypadku aerozoli do nosa zwiększona lepkość zapobiega sedymentacji cząstek substancji czynnej, poprawia trwałość preparatu podczas przeprawy w użytkowaniu i zarazem wpływa na wydłużenie czasu przylegania leku do zmienionej chorobowo błony śluzowej nosa.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano różnice we właściwościach reologicznych wybranych preparatów z MF w postaci aerozoli do nosa. Aerozol Nasometin – o lepkości istotnie wyższej w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla pozostałych aerozoli z MF – miał najbardziej spoistą i zwartą strukturę (tab. 1). Wszystkie analizowane preparaty charakteryzowały się właściwościami tiksotropowymi (zdolnością do odwracalnej utraty lepkości i zmiany struktury żelu w zol), zapewniającymi łatwiejszą aplikację oraz równomierne rozprowadzenie preparatu na powierzchni błony śluzowej. Zdolność do szybkiej odbudowy pierwotnej struktury po zaprzestaniu działania siły zapobiega ponadto ewentualnemu wyciekowi preparatu z jamy nosowej. Wykazano różnice we właściwościach tiksotropowych między analizowanymi preparatami, a najszybszą odbudową struktury zarówno w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, jak i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ charakteryzował się preparat Metmin (ryc. 2 A–B). Warto podkreślić, że zaobserwowany wzrost lepkości preparatów w temperaturze imitującej warunki *in vivo* (ryc. 1 B) może dodatkowo przyczynić się do poprawy przylegania produktu po jego aplikacji. Wyniki badań właściwości mechanicznych potwierdziły konieczność wstrząsania wszystkich preparatów przed ich aplikacją. Proces wstrząsania okazał się szczególnie istotny w przypadku aerozolu Nasometin i przyczynił się do luźniejszej, mniej spoistej struktury preparatu (tab. 1).

DISCUSSION

The analysis of rheological and mechanical properties provides valuable and accurate information about product's applicability, including ease of dosing, spreadability over the mucosal membrane or residence time at the application site. In matters of nasal aerosols, their higher viscosity may prevent drug particle sedimentation, improve the preparation's stability if the use is interrupted, and simultaneously impact drug retention time on the infected nasal mucosa.

In the performed studies, differences in rheological behaviour between selected nasal spray preparations with MF were reported. Nasometin aerosol, with remarkably higher viscosity compared to the values obtained for other preparations with MF, displayed the most consistent and the firmest structure (Tab. 1). All studied formulations exhibited thixotropic properties (capability of reversing the viscosity loss and transition from gel to sol structure) which assure effortless dosing and uniform preparation's spreadability over the mucosal surface. In addition, faster structural recovery of the formulation once the force has stopped should prevent leaking from the nasal cavity. Thixotropic behaviour was found to vary among analysed preparations, and Metmin formulation was characterized by the fastest structure regeneration at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Fig. 2 A–B). Additionally, the observed increase in preparations' viscosity at temperature imitating the *in vivo* conditions (Fig. 1B) might favour the adherence of the product after its application. The results from mechanical measurements confirmed the necessity of shaking all the preparations prior to their application. The agitation process was found to be particularly important for Nasometin aerosol and contributed to its lower stiffness and less firm structure (Tab. 1). An obstacle in using nasal aerosols with GCC (especially in regard to children) is the risk of a leakage of the preparation (with nasal discharge, when sneezing, running off the posterior pharyngeal wall) and, as a result, too short time of drug action in the application site. Previously published research comparing rheological properties of nasal sprays with GCC demonstrated that preparations with MF were found to be the most effective in the studied group due to i.a. the presence of excipients responsible for thixotropic properties and higher viscosity⁽¹⁹⁾. Their authors additionally emphasised the role of mucoadhesive polymers in the nasal sprays' composition, which prolong adherence of drug particles to the mucosal membrane, and in consequence improve absorption and pharmacological activity^(20,21). The polymers' ability of mucoadhesiveness is not a constant value and depends on polymers' concentration and viscosity as well as the presence of other excipients in the formulation's composition⁽⁸⁾. In the present work, the ability of the nasal sprays with MF to interact with porcine nasal mucosa was confirmed. Mucoadhesive measurements were found to be correlated with the viscosity of analysed preparations, and Nasometin formulation, with the highest noted viscosity and the firmest structure, was characterised by the greatest values of F_{max} and W_{ad} parameters.

Problemem związanym ze stosowaniem aerozoli donosowych z GKK – zwłaszcza w przypadku dzieci – jest ryzyko przedwczesnego wycieku preparatu (z wydzieliną nosową, podczas kichania, splywanie po tylnej ścianie gardła) i w efekcie zbyt krótki czas działania substancji czynnej w miejscu aplikacji. W badaniach porównujących właściwości reologiczne aerozoli do nosa z GKK wykazano, że do najskuteczniejszych w tej grupie należą preparaty z MF, m.in. z uwagi na obecność substancji pomocniczych zapewniających właściwości tiksotropowe i wyższą lepkość postaci leku⁽¹⁹⁾. Autorzy zwracają ponadto uwagę na znaczenie polimerów mukoadhezyjnych w składzie aerozoli do nosa, których obecność wydłuża czas przylegania zawieszonych cząstek leku do błony śluzowej, co w konsekwencji poprawia wchłanianie i przyczynia się do zwiększenia skuteczności farmakologicznej^(20,21). Zdolność polimerów do mukoadhezji nie jest wartością stałą – zależy od stężenia i lepkości polimeru oraz obecności innych substancji pomocniczych w składzie preparatu⁽⁸⁾. W pracy potwierdzono zdolność aerozoli do nosa z MF do oddziaływania ze świńską błoną śluzową nosa. Zaobserwowano korelację wyników badania mukoadhezji z lepkością analizowanych preparatów, a preparat Nasometin – o największej zanotowanej lepkości i najbardziej spójnej strukturze – charakteryzował się wyższymi wartościami parametrów F_{max} i W_{ad} .

WNIOSKI

1. W badaniach reologicznych potwierdzono właściwości tiksotropowe wszystkich badanych preparatów oraz wykazano różnice w ich lepkości w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ i $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
2. Wykazano istotny wpływ procesu wstrząsania na twardość i spójność aerozoli do nosa z MF.
3. Zaobserwowano zależność między lepkością i właściwościami mechanicznymi preparatów z MF a ich zdolnością do oddziaływania z błoną śluzową nosa w warunkach *ex vivo*. Najwyższymi wartościami parametrów mukoadhezji charakteryzował się preparat Nasometin o największej lepkości i najbardziej spójnej strukturze.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

CONCLUSIONS

1. In the rheological measurements, thixotropic properties of all analysed preparations were confirmed and certain differences in viscosity values at $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and $32^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ were noted.
2. Significant impact of the shaking step on the hardness and consistency parameters of nasal sprays with MF was demonstrated.
3. Viscosity and mechanical properties of the preparations with MF were found to be correlated with their ability to interact with the mucosal membrane in the *ex vivo* model. Nasometin preparation, with the highest viscosity and the firmest structure, was characterised by the greatest values of mucoadhesive properties.

Piśmiennictwo / References

1. Hayward G, Heneghan C, Perera R *et al.*: Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2012; 10: 241–249.
2. Arcimowicz M: Glikokortykosteroidy donosowe: fakty i mity. *Alergoprofil* 2016; 12: 113–121.
3. Derendorf H, Meltzer EO: Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292–1300.
4. Mazurek-Wądołkowska E, Pałka J: Molekularny mechanizm przeciwzapalnego działania glikokortykosteroidów. *Farmaceutyczny Przegląd Naukowy* 2008; 5 (4): 17–20.
5. Grad A, Bartoszewicz L, Kalicki B *et al.*: Rozpoznanie i leczenie alergicznego nieżyty nosa. *Pediatr Med Rodz* 2008; 4: 154–158.
6. Mösgeles R, Bachert C, Rudack C *et al.*: Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv Ther* 2011; 28: 238–249.
7. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L *et al.*: The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: Preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics* 2007; 119: e1392–e1397.
8. Markland P, Yang VC: Biodegradable polymers as drug carriers. In: Swarbrick J (ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed., vol. 1, Informa Healthcare, New York 2007: 176–193.
9. Produkt leczniczy Metmin[®]. Available from: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/098/AW/098_AW_OT_4350_6_Metmin_AKL_2016.06.04.pdf [cited 15 March 2017].
10. Charakterystyka produktu leczniczego Momester. Available from: <http://www.polpharma.pl/products/2015/07/smpc-memotason-2015-06pl.pdf> [cited 15 March 2017].
11. Charakterystyka produktu leczniczego Nasometin. Available from: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_nasometin_0.pdf [cited 15 March 2017].
12. Charakterystyka produktu leczniczego Pronasal. Available from: http://leki.urpl.gov.pl/files/31_Pronasal_50mcg_aerazol.pdf [cited 23 March 2017].
13. *Farmakopea Polska X*. Vol. 1, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2014.
14. Mezger TG: Rotational tests. In: Zorll U (ed.): *The Rheology Handbook: For Users of Rotational and Oscillatory Rheometers*. Vincentz Verlag, Hannover 2002: 55–68.
15. Wróblewska M, Winnicka K: The effect of cationic polyamidoamine dendrimers on physicochemical characteristics of hydrogels with erythromycin. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 20277–20289.

16. Szymańska E, Winnicka K, Amelian A *et al.*: Vaginal chitosan tablets with clotrimazole-design and evaluation of mucoadhesive properties using porcine vaginal mucosa, mucin and gelatine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2014; 62: 160–167.
17. Farid RM, Etman MA, Nada AH *et al.*: Formulation and in vitro evaluation of salbutamol sulphate in situ gelling nasal inserts. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14: 712–718.
18. Carvalho FC, Campos ML, Peccinini RG *et al.*: Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84: 219–227.
19. Sharpe SA, Sandweiss V, Tuazon J *et al.*: Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; 29: 1005–1012.
20. Ugwoke MI, Agu RU, Verbeke N *et al.*: Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1640–1665.
21. Koźmiński M, Kupczyk M: Thixotropy of nasal medications – its role in clinical practice. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 157–163.

Dariusz Jurkiewicz

© *Pediatr Med Rodz* 2017, 13 (2), p. 233–235

DOI: 10.15557/PiMR.2017.0024

Komentarz redakcyjny do artykułu E. Szymańskiej i K. Winnickiej *Ocena właściwości reologicznych i mukoadhezyjnych wybranych preparatów z mometazonu furoinianem w postaci aerozolu do nosa*

Editorial Comment on: E. Szymańska and K. Winnicka *Evaluation of rheological and mucoadhesive properties of selected nasal spray preparations with mometasone furoate*

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Warszawa, Polska.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz, Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: djurkiewicz@wim.mil.pl

Department of Otolaryngology with the Division of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Professor Dariusz Jurkiewicz, MD, PhD

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Polska

Correspondence: Professor Dariusz Jurkiewicz, MD, PhD, Department of Otolaryngology with the Division of Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, e-mail: djurkiewicz@wim.mil.pl

Donosowe glikokortykosteroidy zarejestrowane są do leczenia alergicznego nieżytu nosa^(1,2) i polipów nosa^(2,3), ponadto zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych powszechnie stosuje się je w leczeniu ostrych i przewlekłych zapaleń zatok^(2,3). Obecnie rekomendowane jest stosowanie nowoczesnych preparatów: furoinianu mometazonu, furoinianu flutykazonu i propionianu flutykazonu, które z uwagi na niską biodostępność charakteryzują się wysokim bezpieczeństwem i mogą być z powodzeniem stosowane u dzieci⁽⁴⁾. Donosowe preparaty furoinianu mometazonu zarejestrowane są do stosowania u dzieci już od 3. roku życia. Obecnie do najczęściej używanych donosowych glikokortykosteroidów należą preparaty furoinianu mometazonu. Badania Schäfera i wsp.⁽⁵⁾ wskazują na wyraźną przewagę furoinianu mometazonu nad innymi donosowymi glikokortykosteroidami. Indeks terapeutyczny (TIX), na który składają się zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo, dla furoinianu mometazonu wynosi 7,0, a np. dla furoinianu flutikazonu jedynie 0,33⁽⁵⁾. Tak wysoka skuteczność preparatów furoinianu mometazonu wiąże się między innymi ze specyficznymi właściwościami tiksotropowymi. Właściwości tiksotropowe

Intranasal glucocorticoids are registered for treatment of allergic rhinitis^(1,2) and nasal polyps^(2,3). Additionally, as recommended by academic societies, they are commonly used for the treatment of acute and chronic sinusitis^(2,3). It is currently advised to use modern preparations: mometasone furoate, fluticasone furoate and fluticasone propionate which, due to their low bioavailability, are characterised by high safety and can be effectively used in children⁽⁴⁾. Intranasal mometasone furoate preparations are authorised for use in children from the age of 3 years. Currently, these products belong to the most common intranasal glucocorticoids. Studies conducted by Schäfer *et al.*⁽⁵⁾ indicate considerable superiority of mometasone furoate over other intranasal glucocorticoids. The therapeutic index (TIX), which comprises both efficacy and safety, equals 7.0 for mometasone furoate compared with 0.33 for fluticasone furoate⁽⁵⁾. Such high efficacy of mometasone furoate preparations is associated with i.a. specific thixotropic properties. They facilitate drug application, improve its deposition in the nasal cavity and contribute to longer adhesion to the nasal mucosa by lowering the risk of leakage after application.