



Dispositivi per uso topico nasale: nuovo device e utilizzi in pediatria

Oriana Testagrossa
Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Parole chiave:

**anatomia nasale, dispositivi
per farmaci intranasali,
atomizzatore nasale spray,
riniti, sinusiti, sedazione per
via intranasale**

Abstract

Numerosi farmaci sono maggiormente biodisponibili per via nasale rispetto alla via orale. Tale condizione dipende dalla ricca vascolarizzazione della mucosa nasale e dall'alta permeabilità della mucosa, associato al superamento del primo passaggio epatico e dal metabolismo del tratto gastrointestinale. Le condizioni fisiologiche e anatomiche delle cavità nasali presentano degli ostacoli, ma offrono una promettente via di somministrazione non invasiva sistemica per numerose terapie.

Per rendere più efficace la via di somministrazione nasale sono necessari dispositivi studiati per tale impiego, ovvero che permettano una ottimale deposizione del farmaco, utilizzabili con differenti formulazioni e che garantiscano l'efficacia in presenza di variabilità delle formulazioni stesse.

Il *nasal Mucosal Atomization Device* (MAD), permette la somministrazione di un farmaco a livello intranasale attraverso la formazione di una nube locale di particelle che ne aumenta l'assorbimento e migliora la biodisponibilità, garantendo un rapido ed efficace assorbimento. Vari studi ne hanno dimostrato l'utilizzo nei reparti di emergenza, per i trattamenti di sedazione/analgesia e patologie otorinolaringoiatriche in età pediatriche.

Introduzione

La via di somministrazione di farmaci attraverso la mucosa nasale (intranasale), rappresenta una promettente alternativa alla somministrazione sistemica generalmente effettuata per via orale o parenterale; per la gestione domiciliare di terapie sistemiche la via orale attualmente è la via maggiormente utilizzata, ma non tutte le molecole risultano somministrabili per tale via, per la bassa biodisponibilità di alcune componenti.

La somministrazione intranasale presenta diversi vantaggi rispetto a quella sistemica, orale e parenterale: è una via non invasiva, topica facilmente accessibile, che permette una maggiore velocità d'assorbimento per la presenza della mucosa nasale molto vascolarizzata, comporta una maggiore efficacia a dosi minori di farmaco e con minori effetti collaterali: evitando la via d'assorbimento gastrointestinale, si evita anche il primo passaggio metabolico a livello epatico¹. Le possibilità terapeutiche non riguardano, infatti, solo le patologie acute e/o croniche nasali, ma anche patologie acute o croniche che necessitano di farmaci per via sistemica; in generale la somministrazione intranasale può essere una valida alternativa per la somministrazione di composti farmacologicamente attivi che presentino una non ottimale stabilità a livello gastrico, un insufficiente assorbimento intestinale o una massimale eliminazione al primo pas-

Corrispondenza

Oriana Testagrossa
Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)
E-mail: oriana_testagrossa@yahoo.it

saggio epatico (*first-pass*), come i peptidi, le proteine o i farmaci *polari*. Inoltre la via nasale può bypassare la barriera ematoencefalica, arrivando direttamente, tramite la regione olfattoria, al sistema nervoso centrale (Tab. I).

Tuttavia la somministrazione intranasale presenta delle limitazioni legate da un lato alle caratteristiche chimico-fisiche stesse delle molecole e/o dei farmaci da somministrare, e delle formulazioni utilizzate per la somministrazione: di fatto il ridotto volume della cavità nasale restringe la quantità di preparazione somministrabile a un volume di circa 100-150 μL . Tali inconvenienti sulla quantità di molecole da somministrare possono essere superati dall'utilizzo di molecole, come polimeri bioadesivi, che aumentano la permeabilità e il tempo di permanenza dei farmaci sulla mucosa nasale.

Esiste, inoltre, una variabilità intra- e inter-individuale riguardante la secrezione del muco associata all'attività ciliare che può comportare significativi effetti sull'assorbimento di un farmaco. L'utilizzo terapeutico della via di somministrazione intranasale passa quindi dal superamento di tali problematiche, attraverso studi sulle caratteristiche anatomico-funzionali della mucosa nasale, sulle proprietà chimico-fisiche "ideali" per i farmaci da somministrare per via nasale, e infine lo studio di dispositivi atti alla somministrazione di farmaci sia per uso topico che sistemico.

L'efficacia della somministrazione di farmaci per le patologie polmonari, attraverso dispositivi utilizzati sono ampiamente documentati da studi presenti in letteratu-

ra; diversamente sono minori le informazioni riguardanti dispositivi per la somministrazione intranasale di particelle e/o farmaci, per patologie delle alte vie respiratorie, quali riniti e sinusiti, di origine allergica e/o infettiva.

Cavità nasali: caratteristiche

Le cavità nasali rappresentano il primo filtro delle vie aeree: impediscono l'inalazione di particelle nocive e tossiche che potrebbero danneggiare le basse vie respiratorie, oltre all'attività respiratoria e olfattiva che ricoprono, svolgono anche un'importante ruolo nel filtrare, riscaldare e umidificare l'aria introdotta, prima che arrivi alle basse vie respiratorie. Anatomicamente le cavità nasali si possono suddividere in tre regioni: vestibolo, regione olfattiva e regione respiratoria.

Il vestibolo nasale rappresenta la regione più anteriore delle cavità nasali, all'interno delle narici, presenta nell'adulto un'area di superficie pari a 0,60 cm^2 . All'interno del vestibolo sono presenti i vibrisse, formazioni pilifere che hanno lo scopo di trattenere particelle inalate; in tale porzione nasale la superficie interna è formata da epitelio squamoso ed epitelio cheratinizzato con presenza di ghiandole sebacee, la struttura del vestibolo conferisce una elevata resistenza all'ingresso di sostanze tossiche, ma allo stesso modo rende difficile l'assorbimento di farmaci in questa regione.

Tabella I. Confronto tra somministrazione nasale di farmaci e altre vie somministrazione (da Dhakar, 2011 ⁶, mod.).

Caratteristiche principali Vie somministrazione	Nasale	Orale	Endovena
Rapido assorbimento	Si	No	Si
Alti livelli plasmatici	Si	No	Si
Automedicazione	Si	Si	No
Tollerabilità	Alta	Alta	Bassa
Primo passaggio epatico	No	Si	No
Superamento barriera ematoencefalica	Si	No	No
Degradazione di farmaci peptidici	Bassa	Alta	No
Compliance	Alta	Bassa	Alta
Impiego di risorse accessorie	Bassa	Bassa	Alta

Posteriormente al vestibolo, attraverso l'atrio, si arriva alla regione nasale respiratoria che risulta suddivisa in tre conche: superiore, media e inferiore, separati tra di loro lateralmente dai turbinati, superiore, medio e inferiore.

La mucosa nasale respiratoria è costituita da epitelio pseudostratificato, composto da cellule cilindriche, calciformi contenenti muco e cellule basali; tale epitelio poggia su uno strato di lamina propria contenente numerosi vasi sanguigni. L'epitelio respiratorio nasale è ricoperto, sulla superficie apicale, da numerosi microvilli (300 per cellula) che terminano con delle fini proiezioni chiamate cilia. I microvilli si muovono all'interno di uno strato di muco, suddiviso in una fase "sol" a bassa viscosità che circonda la base, e uno strato "gel" a maggiore viscosità che ricopre gli apici delle cilia. Le cilia, muovendosi in modo coordinato a varie frequenze, con i loro battiti permettono, attraverso un rapido movimento in avanti che ne comporta l'allungamento, e un lento movimento di ritorno, dove le cilia ricurve scorrono nella fase "sol", il trasporto di muco attraverso le cavità nasali fino all'esofago a una velocità di circa 5 mm/min. La viscosità del muco è in parte determinata da una glicoproteina secreta dall'epitelio ciliato respiratoria, che si chiama mucina. Lo strato di muco ha uno spessore di appena 5 µm, ed è costituito dal 95% da acqua, 2,5-3% da mucina e per il 2% da elettroliti, proteine, lipidi, enzimi. Svolge pertanto una importante azione protettiva non solo fisica, ma anche enzimatica. Tale meccanismo si realizza con il sistema di clearance muco-ciliare.

In corso di processi patologici, come evidenziato da studi di gamma-scintigrafia, si è osservata notevole variazione del processo di clearance muco-ciliare: in presenza di congestione nasale l'attività di clearance diventa quasi nulla, mentre in presenza di rinorrea, attraverso studio sulla clearance dell'albumina, si è dimostrato una maggiore rapidità di rimozione del muco.

La regione olfattoria si trova nella parte superiore delle cavità nasale, estendendosi al setto e alle pareti laterali. La mucosa olfattiva, come quella respiratoria, è costituita da epitelio pseudostratificato, ma contiene cellule con recettori specifici olfattivi che svolgono importanti ruoli nella percezione degli odori: alcune ghiandole (di Bowman) producono un secreto che funziona da solvente per le sostanze odorose^{2,3}.

Nonostante la via intranasale rappresenti una via di

somministrazione facilmente accessibile per numerosi farmaci, è necessario che la somministrazione avvenga considerando diverse variabili. Il primo ostacolo è rappresentato dalla regione vestibolare, infatti la regione delle valvole nasali rappresenta il sito anatomicamente più ristretto, collocato posteriormente alle cavità nasale; inoltre il flusso d'aria attraversa tale regione tramite un decorso ad angolo retto che genera un flusso turbolento; in tale modo la maggior parte delle particelle si depositano sul terzo anteriore delle cavità nasali senza raggiungere il meato medio o turbinato superiore, o gli stessi seni nasali, regioni-target delle patologie delle alte vie respiratorie, quali soprattutto le sinusiti. Il meato medio rappresenta il principale sito di drenaggio dei seni mascellari, etmoidali e frontali in quanto si trova in prossimità dell'ostio del seno mascellare; il diametro di quest'ultimo, in soggetti sani risulta essere di soli 3-5 mm, con una riduzione in corso di patologia infiammatoria. Questo comporta una ulteriore difficoltà nel raggiungimento in tale sede delle particelle inalate. Un'altra condizione che può ostacolare la somministrazione di un farmaco è il flusso all'interno delle cavità nasali: il flusso di aria penetra in maniera turbolenta, le particelle seguendo il flusso vorticoso impattano sul pavimento nasale, lontano dalle regioni superiori che permettono l'accesso alla regione olfattoria e ai seni paranasali⁴.

Attraverso l'utilizzo di metodiche di gamma-scintigrafia, è stato dimostrato che il superamento della regione delle valvole nasali avviene per le piccole particelle che presentino un diametro medio di 6 µm. La maggior parte degli spray nasali in commercio erogano particelle di dimensioni comprese tra 45 e 60 µm ad alta velocità, tali da impattare contro la prima porzione nasale, quella vestibolare, dove si depositano in quota non trascurabile.

Ulteriore barriera da superare è il meccanismo di clearance muco-ciliare: il farmaco deve permanere a contatto con la mucosa nasale per un tempo sufficiente per essere assorbito prima della rimozione da parte del sistema di clearance muco-ciliare: in media un farmaco viene rimosso dal rinofaringe in circa 10-30 minuti dalla somministrazione. L'assorbimento di un farmaco dipende, oltre che dalle caratteristiche del farmaco stesso (composizione chimica, idrosolubilità) e dalle proprietà delle formulazioni somministrate (viscosità, pH, utilizzo di microsfeere, liposomi, ecc.), dalla fisiologia dei meccanismi di clearance della mucosa nasale

(enzimatici e meccanici tramite MCC) e dalle sue modificazioni in corso di patologie che ne alternino la funzione (Tab. II).

Atomizzazione e nebulizzazione: differenze

Gli atomizzatori rappresentano il primo modello di dispositivi per l'aerosolterapia. La trasformazione della massa liquida in particelle di piccole dimensioni è nota come atomizzazione. Questa dispersione di fase richiede energia per aumentare l'ampiezza della superficie della massa liquida e per trasportare il liquido atomizzato. La base dell'atomizzazione a getto d'aria consiste nell'interazione tra un flusso di aria a elevata velocità e un flusso di liquido che si muove in modo relativamente più lento. La fase liquida è dispersa nella fase gassosa e convertita in piccole particelle. Le forze fisiche che governano questo processo sono la tensione superficiale e la viscosità, contrapposte alle forze aerodinamiche. Queste ultime agiscono sulla superficie liquida per indurne la disgregazione, esercitando una forza esterna sulla massa liquida. La quantità di energia necessaria e il modo in cui essa agisce sul liquido sono fattori in grado di influenzare la dimensioni delle goccioline.

Differenti sono i metodi di atomizzare un liquido, la classificazione si basa sul tipo di energia utilizzata, trasferita al liquido: atomizzazione centrifuga (rotatoria), pneumatica (aria-assistita), ad alta pressione, effervescenza, a ultrasuoni ed elettrostatica.

I nebulizzatori pneumatici si differenziano dagli atomizzatori per la loro capacità di riciclo del liquido e

per l'utilizzazione di uno o più deflettori che bloccano lo spruzzo primario che fuoriesce. Il ciclo di liquido e la presenza dei deflettori sono utili a controllare le dimensioni, la velocità e il volume del flusso dell'aerosol in uscita. Pertanto, l'aerosol in uscita dal nebulizzatore contiene particelle le cui dimensioni rientrano in un range che permette un'adeguata penetrazione polmonare.

Nuovi dispositivi per la nebulizzazione quali aerosol a membrane pulsatili, sistemi a dispersione controllata di particelle (CPD), dispositivi a flusso bidirezionale, potranno in futuro permettere il superamento dei limiti degli attuali dispositivi per la nebulizzazione delle formulazioni per la somministrazione intranasale.

Dispositivi per la somministrazione intranasale

Lo studio delle caratteristiche anatomiche e funzionali risulta essere necessario per una più adeguata somministrazione di farmaci attraverso l'impiego e la scelta di dispositivi atti a tale scopo; il dispositivo utilizzato può comportare una minor quota di farmaco inalato in quanto, a parità di molecola e a parità di dosaggio, il dispositivo scelto o la formulazione utilizzata comportano una differente biodisponibilità e quindi una variabilità nell'efficacia terapeutica.

Sono disponibili attualmente diversi meccanismi attraverso cui erogare farmaci in sede intranasale, pertanto è possibile somministrare farmaci in fase acquosa, in polvere o mediante uso di propellenti (pMDI ovvero *pressurized metered-dose inhalers*). La maggior parte di tali dispositivi sono stati "prestati" da altri utilizzi,

Tabella II. Fattori coinvolti nella somministrazione intranasale.

Farmaco	Paziente	Dispositivo
<ul style="list-style-type: none"> • Proprietà chimico-fisiche • pH • Osmolarità • Viscosità (soluzioni) • Densità (polveri) • Concentrazione • Volume • Interazioni del farmaco con il muco • Compatibilità con device • Presenza di conservanti 	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomia nasale • Età • Clearance mucociliare • Patologie acute e/o croniche 	<ul style="list-style-type: none"> • Affinità farmaco e device • Compatibilità con anatomia nasale • Riproducibilità della dose • Dimensioni delle particelle e velocità • Dinamica e geometria del rilascio del farmaco • Sito e modalità di deposito • Possibile rischio di contaminazione microbica • Facilità d'uso

ovvero venivano già impiegati per la terapia aerosolica per patologie polmonari. Altri modelli, invece, sono stati progettati per la somministrazione intranasale.

La maggior parte delle formulazioni liquide erogate per la somministrazione nasale, sono soluzioni acquose ma possono essere somministrate anche sospensioni ed emulsioni. Le formulazioni liquide sono considerate più convenienti per le indicazioni topiche, in quanto contrastano la secchezza delle mucose che spesso accompagna le patologie croniche nasali. Gli spray tradizionali utilizzano come stabilizzatore della carica microbica, benzalconio cloruro o similari, che possono causare irritazioni alla mucosa e riduzione dei movimenti ciliari. La somministrazione può avvenire tramite pipette, cateteri di piccole dimensioni o tramite *squeeze bottles* o bottiglia da spremere utilizzati per prodotti decongestionanti topici da autoprescrizione (OTC). L'uso di tali dispositivi in età pediatrica, non risulta particolarmente agevole, poiché presentano una non semplice modalità di esecuzione (per le pipette la posizione della testa deve essere mantenuta in posizione antigravitaria), con problematiche inerenti alla dose effettivamente somministrata (dose e dimensioni particelle variabili in base alla forza applicata, possibile quota della formulazione rimanente nel catetere), non adeguato controllo della sterilità delle formulazioni erogate (negli *squeeze bottles* al momento di rilascio possibile aspirazione all'interno di microorganismi).

I dispositivi spray pre-dosati multidose sono i dispositivi più presenti in commercio, erogano un volume prestabiliti, riproducibili, generalmente pari a 100 µL per dose, le dimensioni delle particelle e la geometria del flusso presentano una certa variabilità in funzione delle formulazioni, dell'orifizio dell'erogatore e della forza applicata. Il liquido emesso viene sostituito da aria, e a volte sono necessari dei conservanti per prevenire la contaminazione batterica ⁵.

Dispositivi spray pre-dosati a dose singola

Tali dispositivi sono adatti a una somministrazione giornaliera e per trattamenti di lunga durata, però richiedono generalmente un *priming* in assenza di un controllo numerico delle dosi erogate.

Un semplice dispositivo a singola dose viene prodot-

to da LMA[®]. Il dispositivo è costituito da una siringa standard collegata a un atomizzatore spray; il collegamento avviene tramite una testina regolabile con angolatura massima di 180° che garantisce una buona aderenza e adattabilità alle narici, evitando dispersione del farmaco erogato. L'atomizzatore è rappresentato da uno spray collegato a un tappo soffice di forma conica; tale forma garantisce una buona tollerabilità durante la somministrazione, riducendo rischio di traumi accidentali in seguito a movimenti del capo. Il dispositivo, adattabile a ogni siringa, produce una fine dispersione di particelle delle dimensioni comprese tra 30 e 100 µm, che si realizzano quando il liquido viene spinto attraverso tale camera (Fig. 1).

La siringa del dispositivo viene tenuta con il secondo e terzo dito della mano, mentre lo stantuffo viene premuto dal pollice. Il meccanismo di pressione incorporato permette che la quantità erogata sia riproducibile a ogni pressione e tramite la siringa collegata è possibile quantificare la dose somministrata, riducendo gli sprechi di soluzione utilizzata grazie a un ridotto volume residuo (pari a 0,1 ml). A differenza di quanto avviene con dispositivi spray per la terapia della rinite, l'erogazione mediante MAD non causa fenomeni di epistassi. (Tab. III).

Le caratteristiche del dispositivo MAD fanno sì che la somministrazione avvenga in maniera sicura con una buona tollerabilità, attraverso l'uso di una siringa graduata si misura l'esatto volume e dose del farmaco somministrato, la testina ad angolatura regolabile ne permettono l'atomizzazione in ogni posizione; la preparazione del farmaco non richiede una tecnica sterile di preparazione, quindi risulta di facile gestio-



Figura 1. Atomizzazione con nasal MAD.

Tabella III. Caratteristiche del dispositivo nasal MAD.

Nasal MAD	Caratteristiche	Somministrazione facile e rapida	Dose e volume costante	Atomizza in ogni posizione	Somministrazione di tutti farmaci in soluzione o sospensione
	Benefici	Rapido ed efficace	Somministrazione controllata	Semplice impiego	Minimo utilizzo di risorse e spreco di farmaco

ne per un *management* domiciliare. Il rapido assorbimento del farmaco erogato tramite MAD avviene tramite il contatto diretto con la mucosa respiratoria e olfattiva ⁶. Per la rapidità di assorbimento della via nasale, tale dispositivo trova già ampio utilizzo nella gestione di emergenze/urgenze e nella sedazione procedurale: farmaci come benzodiazepine (lorazepam, midazolam), sedativi/analgesici (quali fentanyl, ketamina, dexmedetomidina), anestetici (lidocaina) vengono somministrati per via nasale tramite MAD, evitando uso di aghi e quindi iniezioni, attraverso una via alternativa, sicura, non invasiva e di rapida esecuzione. Il farmaco viene somministrato alla più alta concentrazione, con volumi minimi pari a 0,5 ml per narice nel bambino, 1 ml nell'adulto. Prima della somministrazione occorre visionare le narici per valutare l'eventuale presenza di sangue e/o muco denso. Per le sedazioni procedurali mediche/odontoiatriche viene invitato il paziente a soffiare il naso, in tal modo l'assorbimento risulta essere ottimale; la dose preparata per il paziente viene somministrata metà per narice, in tal modo infatti si raddoppia la superficie della mucosa, garantendo un più rapido assorbimento ⁷⁻⁹. Vi sono diversi studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo locale per via nasale di acido ialuronico nelle patologie delle alte vie respiratorie. Varricchio et al. hanno dimostrato che la somministrazione intranasale di acido ialuronico, come trattamento coadiuvante, può migliorare l'efficacia della terapia antibiotica topica nelle rinfaringiti batteriche acute ¹⁰. Altri studi hanno dimostrato come tale trattamento migliori l'attività delle ciglia, riduca il numero di cellule infiammatorie presenti nella mucosa nasale, associati a quadri endoscopici che mostrano riduzione dell'ipertrofia adenoidea nei bambini con infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie e miglioramento della qualità di vita (riduzione dei giorni di malattia dei bambini in età prescolare e riduzione delle giornate lavorative perse dei genitori) ^{11 12}.

Una recente review ha dimostrato che il trattamento topico con acido ialuronico gioca un ruolo centrale in tutti i bambini che presentano malattie infiammatorie delle alte vie respiratorie con risultati positivi osservati frequentemente nei bambini con fibrosi cistica ¹³. Una recente meta-analisi ha indicato come l'acido ialuronico si presenti come sicuro e ben tollerato, utile nelle fasi precoci nel post-intervento delle patologie nasali. Per la somministrazione di acido ialuronico associato a soluzione isotoniche o ipertoniche, il MAD rappresenta un ottimo dispositivo per le patologie delle alte vie respiratorie in età pediatrica ¹⁴. Con l'utilizzo di preparati sterili non è necessario utilizzare conservanti ed è possibile somministrare diverse soluzioni con associazioni di farmaci; recenti studi hanno valutato l'efficacia di farmaci steroidei nella terapia della sinusite cronica, con migliore efficacia e compliance al trattamento rispetto all'utilizzo di steroide mediante l'uso di dispositivi spray tradizionali. Neubauer et al. hanno analizzato gli effetti del fluticasone spray comparato alla budesonide somministrata tramite MAD nei pazienti con rinosinusite cronica con poliposi, sottoposta a intervento chirurgico endoscopico: il gruppo trattato con budesonide ha presentato una maggiore riduzione del quadro di poliposi dopo 6 mesi ¹⁵. Manji et al. hanno inoltre valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con budesonide tramite MAD, nei pazienti con rinosinusite in assenza di poliposi nasale, risultato più efficace della somministrazione tramite spray e ugualmente sicuro nelle terapie a breve termine. Gli studi su terapie di lunga durata (> 3 mesi) con budesonide per via MAD nei pazienti con rinosinusite cronica, dimostrano la buona aderenza alla terapia con necessità di attento follow-up per la possibile comparsa di inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico ^{16 17}.

Conclusioni

Lo studio e la progettazione di nuovi dispositivi per farmaci nasali possono garantire un maggior impiego della via di somministrazione intranasale; al momento gli attuali dispositivi non garantiscono una ottimale tollerabilità da parte del paziente, con una conseguente scarsa aderenza alla terapia prescritta. Parimente sono necessari ulteriori studi riguardanti

nuove formulazioni che aumentino la biodisponibilità dei farmaci, attraverso per esempio sistemi-carried, formulazioni spray avanzate, sistemi di atomizzazione e nebulizzazione, per poter incrementare le possibilità terapeutiche della mucosa nasale, facilmente accessibile ma con caratteristiche peculiari, sia per terapie topiche che sistemiche di breve e lunga durata.

Bibliografia

- 1 Laube BL. Sinus drug delivery: science versus anecdotes. *Respiratory Drug Delivery RDD-Europe* 2007;1:159-68.
- 2 Pires A, Fortuna A, Alves G, et al. Intranasal drug delivery: how, why and what for? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009;12:288-311.
- 3 Kimbell JS, Segal RA, Asgharian B, et al. Characterization of deposition from nasal spray devices using a computational fluid dynamics model of the human nasal passages. *J Aerosol Med* 2007;20:59-74.
- 4 Kantar A. Targeting the nasal cavity in rhinitis and sinusitis. *Inter J Immunopat Pharm* 2010;23:67-9.
- 5 Djupesland P.G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinic perspective-a review. *Drug Deliv Transl Res* 2013;3:42-62.
- 6 Dhakar RC. Nasal drug delivery: success through integrated device development. *J Drug Deliv Therap* 2011;1:2-7.
- 7 Cozzi G, Morabito G, Caddeo G, et al. Dexmedetomidina intranasale per la sedazione porcedurale. *Medico e Bambino* 2016;35:641-5.
- 8 Gilchrist F, Cairns AM, Leitch JA. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. *Anaesthesia* 2007;62:1262-5.
- 9 Surendar MN, Pandey RK, Saksena AK, et al. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study. *J Clin Pediatric Dent* 2014;38:255-61.
- 10 Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *Biol Regul Homeost Agents* 2014;28:537-43.
- 11 Montella S, Cantone E, Maglione M, et al. Sodium hyaluronate improves quality of life and nasal endoscopy features in preschool children with upper respiratory tract infections. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30:303-8.
- 12 Macchi A, Castelnovo P, Terranova P, et al. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:127-35.
- 13 Casale M, Vella P, Moffa P, et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;85:22-6.
- 14 Fong E, Garcia M, Woods CM, et al. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2017;131:2-11.
- 15 Neubauer PD, Schwam ZG, Manes RP. Comparison of intranasal fluticasone spray, budesonide atomizer, and budesonide respules in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis after endoscopic sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol* 2016;6:233-7.
- 16 Thamboo A, Manji J, Szeitz A, et al. The safety and efficacy of short-term budesonide delivered via mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:397-402.
- 17 Manji J, Singh G, Okpaleke C, et al. Safety of long-term intranasal budesonide delivered via the mucosal atomization device for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; Feb 2 (Epub online).