

Azelastyna vs olopatadyna w leczeniu miejscowym alergicznego nieżyty nosa – analiza wybranych dowodów klinicznych i rekomendacje praktyczne

Azelastine vs. olopatadine in the topical treatment of allergic rhinitis – an analysis of selected clinical evidence and practical recommendations

Przemysław Talik

Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Streszczenie:

Celem niniejszej pracy jest porównanie dwóch donosowych leków przeciwhistaminowych II generacji – azelastyny i olopatadyny – pod kątem ich skuteczności, szybkości początku działania oraz stabilności substancji czynnej w warunkach fizjologicznych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. Oba leki zapewniają szybki początek działania (azelastyna 15 min, olopatadyna 30 min) i skuteczną kontrolę objawów z nosa oraz oczu, przy czym azelastyna osiąga efekt terapeutyczny szybciej. Azelastyna wyróżnia się szerszym spektrum działania farmakologicznego, co czyni ją skuteczną również w niealergicznym nieżycie nosa, w którym olopatadyna nie ma potwierdzonej kontrolowanymi placebo badaniami skuteczności. Azelastyna cechuje się dużą stabilnością chemiczną w szerokim zakresie pH, natomiast rozpuszczalność olopatadyny w dużym stopniu zależy od pH – lek krystalizuje się w zakresie 5,0–5,5, co wymusza utrzymywanie kwaśnego pH formulacji (3,5–3,95 dla roztworów, 3,3–4,1 dla zawiesin z mometazonem), aby zapewnić całkowitą rozpuszczalność jej soli.

Szybkość początku działania oraz stabilność substancji czynnej w warunkach fizjologicznych (w tym w lekko kwaśnym pH błony śluzowej nosa – 5,5–6,5) stanowią istotne kryteria różniące azelastynę i olopatadynę.

Abstract:

The aim of this study is to compare two second-generation intranasal antihistamines – azelastine and olopatadine – with regard to their efficacy, onset of action, and active substance stability under physiological conditions in the treatment of allergic rhinitis.

Both agents provide a rapid onset of action (azelastine: 15 min; olopatadine: 30 min) and effective control of nasal and ocular symptoms, with azelastine achieving therapeutic effect more quickly. Azelastine is distinguished by a broader pharmacological spectrum of activity, which also makes it effective in non-allergic rhinitis, where olopatadine has not demonstrated confirmed efficacy in placebo-controlled trials. Azelastine exhibits high chemical stability across a wide pH range, whereas olopatadine shows marked pH-dependent solubility – crystallizing within the pH range of 5.0–5.5 – which necessitates maintaining an acidic formulation pH (3.5–3.95 for solutions; 3.3–4.1 for suspensions with mometasone) to ensure complete solubility of its salt form.

The rapid onset of action and the stability of the active substance under physiological conditions (including the slightly acidic pH of the nasal mucosa, 5.5–6.5) constitute important criteria differentiating azelastine and olopatadine

Słowa kluczowe: alergia, alergiczny nieżyt nosa, terapia, azelastyna, olopatadyna

Key words: allergy, allergic rhinitis, therapy, azelastine, olopatadine

Wstęp

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest chorobą o bardzo wysokiej częstości występowania, która generuje znaczne koszty zdrowotne i ekonomiczne [1]. Jego diagnozę sugeruje obecność co najmniej jednego z następujących uciążliwych objawów [1, 2]:

- niedrożność nosa
- wodnista wydzielina z nosa
- kichanie
- świąd.

Może temu również towarzyszyć wiele innych objawów, takich jak świąd i zaczerwienienie oczu, uczucie pełności lub świądu uszu [1]. ANN często współistnieje z innymi chorobami dróg oddechowych, takimi jak astma oskrzelowa i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych.

Podstawową cechą patofizjologiczną ANN jest IgE-zależna reakcja zapalna w błonie śluzowej nosa po ekspozycji na wziewne alergeny.

Faza wczesna charakteryzuje się szybkim uwalnianiem mediatorów, natomiast faza późna obejmuje rekrutację eozynofików, bazofików i dodatkowych komórek T2, co podtrzymuje zapalenie błony śluzowej i prowadzi do utrzymywania się objawów oraz przebudowy tkanek. Cytokiny alarmowe pochodzące z komórek nabłonkowych: limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*), interleukiny (IL) 25 i 33, dodatkowo nasilają odpowiedź T2 i dysfunkcję bariery [3]. To IgE-zależne, napędzane przez T2 zapalenie odróżnia ANN od innych postaci nieżyty nosa [4].

Zgodnie z zasadami racjonalnej farmakoterapii ANN stosowane leki powinny cechować się udokumentowanym bezpieczeństwem, wysoką skutecznością oraz dobrą akceptowalnością przez pacjenta. Ostatecznym celem leczenia jest zarówno całkowite lub niemal całkowite ustąpienie objawów miejscowych, jak i skuteczna blokada miejscowej alergicznej reakcji zapalnej. Wybór terapii powinien być oparty na fenotypie nieżyty nosa, stopniu nasilenia objawów oraz właściwościach farmakokinetycznych i mechanizmie działania danego leku [5].

Pomimo dostępności szerokiej gamy leków (od niespecyficznych środków objawowych, takich jak glikokortykosteroidy czy leki obkurczające naczynia, po bardziej specyficzne, jak blokery receptorów histaminowych) leczenie ANN wciąż jest wyzwaniem. Terapia może być skierowana wyłącznie na objawy – stosowanie leków miejscowych i ogólnoustrojowych – lub na czynniki przyczynowe – zastosowanie swoistej immunoterapii alergicznej [6].

W leczeniu miejscowym ANN dominującą pozycję zajmują donosowe glikokortykosteroidy oraz leki przeciwhistaminowe.

Leki przeciwhistaminowe

Spośród znanych czterech typów receptorów, dla których neuroprzekaznikiem jest histamina, za natychmiastową reakcję alergiczną odpowiedzialne są głównie receptory H_1 . Dlatego w leczeniu ANN stosuje się przede wszystkim leki przeciwhistaminowe specyficzne wobec tego właśnie typu receptora.

Donosowe leki przeciwhistaminowe (np. azelastyna, olopatadyna) są skuteczne, szczególnie w szybkim łagodzeniu objawów z nosa, i mogą być równoważne doustnym lekom przeciwhistaminowym (lub lepsze od nich), jednak ich wpływ na niedrożność nosa jest umiarkowany w porównaniu z efektem donosowych glikokortykosteroidów [1, 7]. Terapia skojarzona donosowymi lekami przeciwhistaminowymi i donosowymi glikokortykosteroidami jest skuteczniejsza niż monoterapia którymkolwiek z nich [4].

Azelastyna i olopatadyna są bardzo ważnymi przedstawicielami tej grupy antagonistów receptora H_1 . Oba leki należą do II generacji i oba są dostępne w postaci preparatów donosowych i dospójówkowych.

Azelastyna oprócz silnego powinowactwa do receptora histaminowego H_1 może hamować receptory przeciwhistaminowe H_2 , jak również syntezę lub ekspresję mediatorów zapalenia alergicznego i neuropeptydów [8]. Lek może również działać częściowo poprzez desensytyzację kanałów jonowych TRPV1, które są aktywowane bodźcami termicznymi (np. kapsaicyna) i odgrywają istotną rolę w patofizjologii niealergicznego nieżyty nosa [9].

Azelastyna jest wskazana w leczeniu sezonowego ANN, całorocznego ANN oraz niealergicznego (naczynioruchowego) nieżyty nosa u dorosłych i dzieci, a także w leczeniu świądu oczu związanego z alergicznym zapaleniem spojówek. Typowa dawka donosowa dla dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat) wynosi 1–2 rozpylenia obustronnie do nosa 2 razy dziennie, natomiast dla dzieci w wieku 5–11 lat – 1 rozpylenie obustronnie do nosa 2 razy dziennie. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest gorzki posmak, może również wystąpić senność [1, 7].

Podobnie jak azelastyna do leków przeciwhistaminowych H_1 II generacji należy również olopatadyna. Lek wyróżnia się więcej niż jednym mechanizmem działania, ponieważ ma dodatkowo właściwości stabilizujące komórki tuczne i właściwości przeciwzapalne. Olopatadyna jest wskazana w łagodzeniu objawów se-

zonowego ANN (spray donosowy) oraz świądu związanego z alergicznym zapaleniem spojówek (roztwór do oczu) [1]. Chociaż znacząco zmniejsza objawy wywołane prowokacją hiperosmolarnym mannitolem, to nie przeprowadzono dotychczas badań kontrolowanych placebo, które potwierdzałyby jej skuteczność w łagodzeniu objawów u pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa [10]. Typowa dawka donosowa tego leku dla dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat) wynosi 2 rozpylenia obustronnie do nosa 2 razy dziennie, natomiast dla dzieci w wieku 6–11 lat – 1 rozpylenie obustronnie do nosa 2 razy dziennie. Olopatadyna jest dobrze tolerowana; działania niepożądane obejmują gorzki posmak i senność (podobnie jak w przypadku azelastyny) oraz krwawienie z nosa (*epistaxis*) i ból głowy [7, 11].

Dostępna literatura medyczna [12] wskazuje na porównywalne skuteczności działania olopatadyny i azelastyny w leczeniu ANN. Nie oznacza to jednak pełnej symetrii. Przy wyborze optymalnej farmakoterapii kluczowe znaczenie mogą mieć obok innych czynników także czas do wystąpienia efektu terapeutycznego, rozumianego jako czas początku działania leku (*onset of action*), oraz stabilność tego efektu w danej farmaceutycznej postaci.

Czas do wystąpienia efektu terapeutycznego

Początek działania każdego leku to przedział czasowy między podaniem leku a pojawieniem się pierwszego mierzalnego efektu farmakologicznego. Jest on zdeterminowany złożoną interakcją czynników farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, w tym wchłaniania leku, jego dystrybucji, dostarczenia do miejsca działania, oraz interakcją z docelowymi receptorami lub tkankami (LADME). Początek działania zależy od kilku kluczowych czynników: właściwości fizykochemicznych leku (takich jak lipofilność, masa cząsteczkowa i stopień jonizacji), postaci farmaceutycznej (w tym obecności substancji zwiększających wchłanianie lub środków mukoadhezyjnych) oraz cech anatomicznych i fizjologicznych jamy nosa.

Donosowe leki przeciwhistaminowe zapewniają szybki początek działania, przy czym na uwagę pod tym względem zasługuje azelastyna, której działanie rozpoczyna się już w ciągu 15 min podania [13, 14]. Olopatadyna ten sam efekt farmakologiczny pozwala osiągnąć dopiero po 30 min [14–16].

W tabeli 1 pokazano czasy rozpoczęcia działania innych leków stosowanych w terapii ANN. Najwolniej rozpoczyna działanie loratadyna (60–75 min), a najszybciej (30–90 min) jej aktywny metabolit – desloratadyna. Donosowe glikokortykosteroidy za-

pewniają największą długoterminową ulgę w uporczywych objawach z maksymalnym efektem osiąganym po upływie do 2 tygodni, jednak istotna poprawa może być zauważona już po 2–4 h (wpływ na naczynia krwionośne błony śluzowej nosa). Połączenie azelastyny z propionianem flutykazonu skraca początek działania do zaledwie 5 min, co zapewnia niemal natychmiastową ulgę objawową przy jednoczesnej długoterminowej kontroli [1].

Tabela 1. Czasy rozpoczęcia działania wybranych leków stosowanych w alergicznym nieżycie nosa [1] (w modyfikacji autora).

Lek	Początek działania	Pierwszy pomiar początku działania	Maksymalne działanie
Azelastyna/ propionian flutykazonu	5 min	5 min	≥ 2 tygodnie
Oksymetazolina	<10 min	10 min	
Azelastyna	15 min	15 min	1 dzień–4 tygodnie
Olopatadyna	30 min	30 min	1 dzień–4 tygodnie
Desloratadyna	30–90 min	30 min	–
Lewocetyryzyna	45 min	15 min	–
Cetyryzyna	60 min	15 min	1–8 dni
Loratadyna	60–75 min	15 min	1–8 dni
Mometazon	2,5 h	30 min	4 tygodnie
Budezonid	3–8 h	1 h	2–4 tygodnie
Furoinian flutykazonu	8 h	30 min	2 tygodnie

Stabilność substancji czynnej

Zarówno czynniki wewnętrzne, rozumiane jako chemiczna natura substancji czynnej (API, *active pharmaceutical ingredient*) oraz jej interakcje z substancjami pomocniczymi, jak i zewnętrzne (postać dawkowania, opakowanie, warunki środowiskowe) odgrywają kluczową rolę w stabilności leku, a wybór postaci farmaceutycznej jest jednym z głównych jej determinant. Postacie stałe (np. tabletki, kapsułki) generalnie zapewniają większą trwałość niż postacie płynne lub półstałe, ponieważ są mniej podatne na hydrolizę, utlenianie i degradację fotochemiczną. Stan fizyczny (amorficzny vs krystaliczny), dobór substancji pomocniczych oraz mikrośrodowiskowe pH (szczególnie w roztworach wodnych, zawiesinach, sprayach donosowych, kroplach do oczu i preparatach iniekcyjnych) mogą znacząco oddziaływać na stabilność zarówno fizyczną, jak i chemiczną, prowadząc do zmian w uwalnianiu leku, jego mocy oraz okresie przydatności do użycia.

Krystalizacja (wytrącanie się substancji czynnej w postaci kryształów) zachodzi wtedy, gdy stężenie leku w roztworze przekroczy jego rozpuszczalność w danym pH. Większość leków to słabe kwasy

lub słabe zasady – ich rozpuszczalność dramatycznie zmienia się w zależności od pH, ponieważ tylko jedna forma (jonizowana lub niejonizowana) jest dobrze rozpuszczalna w wodzie.

W warunkach fizjologicznych, aby zapobiegać zakażeniom, pH błony śluzowej jest lekko kwaśne i ma niewielką chemiczną pojemność buforową – mieści się w zakresie od 5,5 do 6,5 [17]. Dzięki grupom hydroksylowym (OH), łańcuchom oligosacharydowym, ujemnie naładowanym grupom, wysoce uwodnionej formie śluzu nosa oraz wbudowanej sieci liniowych i elastycznych glikoprotein śluz nosa może tworzyć niespecyficzne wtórne połączenia, np. z patogenami lub lekami.

Niskie pH może działać drażniaco na błonę śluzową nosa. Ekspozycja na środowisko kwaśne w jamie nosowej prowadzi do aktywacji włókien czuciowych, zwłaszcza nocyceptorów wrażliwych na kapsaicynę, co skutkuje podrażnieniem oraz rozwojem zapalenia neurogennego. Zjawisko to zostało wykazane w modelach zwierzęcych oraz potwierdzone w badaniach klinicznych, w których jako czynnik drażniący stosowano CO₂ (powodujący zakwaszenie błony śluzowej nosa) [18–20]. W ujęciu klinicznym wydłużony czas ekspozycji części nosowej gardła na środowisko kwaśne (np. obserwowany u chorych z refluksem kwaśnym) wiąże się z występowaniem przewlekłego niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa z dominacją neutrofilów [21–24]. Wykazano także, że przejściowe obniżenie pH błony śluzowej nosa koreluje z subiektywnie odczuwanym podrażnieniem oraz nasileniem bólu, co potwierdza, iż zakwaszenie stanowi bezpośredni bodziec drażniący dla błony śluzowej nosa [19, 20]. Ponadto w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych oraz w astmie zwiększone wydzielanie protonów (H⁺) i obniżenie pH błony śluzowej, a zatem ekspozycja na środowisko kwaśne, mogą być związane z uszkodzeniem nabłonka [25].

Azelastyna ma dużą stabilność chemiczną w szerokim zakresie pH, także w warunkach stresu termicznego [26, 27]. Jej podatność na fotodegradację przy ekspozycji na promieniowanie UV/VIS ma znaczenie bardziej techniczne niż praktyczne przy opracowywaniu formułacji, a także w kontekście przechowywania i postępowania z produktami leczniczymi ją zawierającymi.

Inaczej jest z olopatadyną. W odróżnieniu od typowych cząsteczek zwitterjonowych (np. aminokwasów), w których jonowe oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe są znikome lub nie występują, struktura olopatadyny umożliwia istotne oddziaływania tego typu, głównie dzięki odpowiedniej odległości i odpowiedniemu kątowi wiązania między grupami o przeciwnych

ładunkach. W konsekwencji zmniejsza się charakter jonowy i dipolowy cząsteczki, co prowadzi do istotnego spadku jej rozpuszczalności w wodzie. Olopatadyna cechuje się wyraźną zależnością rozpuszczalności od pH i ulega krystalizacji z roztworu wodnego w zakresie pH 5,0–5,5. Dlatego w formułacjach roztworowych pH utrzymuje się w zakresie 3,5–3,95 [28], a w zawiesinach z mometazonem – 3,3–4,1 [29], co zapewnia całkowitą rozpuszczalność chlorowodoru olopatadyny.

Wnioski

Azelastyna i olopatadyna jako donosowe leki przeciwhistaminowe II generacji stanowią ważne opcje terapeutyczne w ANN. Oba leki zapewniają szybki początek działania (azelastyna 15 min, olopatadyna 30 min) i skuteczną kontrolę objawów z nosa oraz oczu, przy czym azelastyna pozwala osiągnąć efekt terapeutyczny szybciej.

Azelastyna ma dużą stabilność chemiczną w szerokim zakresie pH, co ułatwia formułację i stosowanie w warunkach fizjologicznych. Olopatadyna odznacza się silną zależnością rozpuszczalności od pH, ponieważ krystalizuje się w zakresie 5,0–5,5, co wymaga utrzymywania kwaśnego pH formułacji (3,5–3,95 dla roztworów, 3,3–4,1 dla zawiesin z mometazonem), by zapewnić całkowitą i stabilną rozpuszczalność.

Zatem szybkość początku działania oraz stabilność substancji czynnej w warunkach fizjologicznych (w tym w lekko kwaśnym pH błony śluzowej nosa – 5,5–6,5) mogą stanowić istotne kryteria różnicujące te dwa leki.

Połączenie azelastyny z propionianem flutykazonu skraca początek działania do 5 min, co zapewnia niemal natychmiastową ulgę przy jednoczesnej długoterminowej kontroli zapalenia. Donosowe glikokortykosteroidy pozostają najskuteczniejszą monoterapią w uporczywym ANN, natomiast azelastyna – dzięki szybszemu działaniu i szerszemu profilowi wskazań – może być preferowana w przypadkach wymagających szybkiej ulgi lub współistniejącego niealergicznego nieżyty nosa. Terapia skojarzona przewyższa skutecznością monoterapię i powinna być rozważana u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na pojedynczy lek.

Piśmiennictwo:

1. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(4): 721-67.

2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(2 suppl): S1-S84.
3. Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R et al. Allergic Rhinitis: A Review. *JAMA*. 2024; 331(10): 866-77.
4. Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 456-63.
5. Rapijko P. Unikatowe rozwiązanie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. *Alergoprofil*. 2014; 10(1): 5-9.
6. Klimek L, Sperl A, Becker S et al. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(1): 83-9.
7. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al. Clinical Practice Guideline. *OTO Journal*. 2015; 51: S1-S43.
8. Bernstein JA. Azelastine hydrochloride: a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2441-52.
9. Singh U, Bernstein JA, Haar L et al. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014; 28: 215-24.
10. Smith PK, Collins J. Olopatadine 0.6% nasal spray protects from vasomotor challenge in patients with severe vasomotor rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25(4): e149-52.
11. Gonzalez-Estrada A, Reddy K, Dimov V et al. Olopatadine hydrochloride ophthalmic solution for the treatment of allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18(11): 1137-43.
12. Shah SR, Nayak A, Ratner P et al. Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults. *Clin Ther*. 2009; 31: 99-107.
13. Ellis AK, Zhu Y, Steacy LM et al. A four-way, double-blind, randomized, placebo controlled study to determine the efficacy and speed of azelastine nasal spray, versus loratadine, and cetirizine in adult subjects with allergen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9: 16.
14. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol*. 2007; 21: 499.
15. Patel P, Roland PS, Marple BF et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137: 918-24.
16. Patel D, Garadi R, Brubaker M et al. Onset and duration of action of nasal sprays in seasonal allergic rhinitis patients: olopatadine hydrochloride versus mometasone furoate monohydrate. *Allergy Asthma Proc*. 2007; 28: 592-9.
17. England RJ, Homer JJ, Knight LC et al. Nasal pH measurement: a reliable and repeatable parameter. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999; 24(1): 67-8.
18. Lou YP, Lundberg JM. Inhibition of Low pH Evoked Activation of Airway Sensory Nerves by Capsazepine, a Novel Capsaicin-Receptor Antagonist. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 189(1): 537-44.
19. Shusterman D, Avila PC. Real-Time Monitoring of Nasal Mucosal pH During Carbon Dioxide Stimulation: Implications for Stimulus Dynamics. *Chem Senses*. 2003; 28(7): 595-601.
20. Hummel T, Kraetsch HG, Pauli E et al. Responses to Nasal Irritation Obtained From the Human Nasal Mucosa. *Rhinology*. 1998; 36(4): 168-72.
21. Mandolesi D, Schiavon P, Ioannou A et al. Chronic Non-Allergic Rhinitis With Neutrophils Is Associated With Higher Acid Exposure Time: A pH-impedance Monitoring Study. *Dig Liver Dis*. 2020; 52(4): 414-9.
22. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH Monitoring in Infants and Children With Chronic Rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1991; 22(3): 249-56.
23. Javorská Z, Zeleník K, Lukáčová K et al. Mulberry Posterior Inferior Nasal Turbinate Is Associated With a Lower Pharyngeal pH Environment. *Laryngoscope*. 2024; 134(1): 62-8.
24. Mantione G, Cavalier G, Rodriguez A et al. Clinical Findings, Feasibility, and Patient Tolerance of Nasopharyngeal Dx-pH System for Detecting Nasopharyngeal Reflux Disease. *J Voice*. 2025; S0892-1997(25)00172-9.
25. Cho DY, Hajighasemi M, Hwang PH et al. Proton Secretion in Freshly Excised Sinonasal Mucosa From Asthma and Sinusitis Patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2009; 23(6): e10-3.
26. El-Shaheny RN, Yamada K. Stability study of the antihistamine drug azelastine HCl along with a kinetic investigation and the identification of new degradation products. *Anal Sci*. 2014; 30(6): 691-7.
27. Gumieniczek A, Lejwoda K, Data N. Chemical Stability Study of H Antihistaminic Drugs From the First and the Second Generations, Diphenhydramine, Azelastine and Bepotastine, in Pure APIs and in the Presence of Two Excipients, Citric Acid and Polyvinyl Alcohol. *Molecules*. 2022; 27(23): 8322.
28. Olopatadine formulation for topical nasal administration. U.S. Patent No. US 7,977,376 B2 Jul. 12, 2011.
29. Treatment of allergic rhinitis using a combination of mometasone and olopatadine. U.S. Patent No. US 2024/0156840 A1 May 16, 2024.

ORCID:

Przemysław Talik - ID - <http://orcid.org/0000-0002-5624-9302>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres korespondencyjny

Dr hab. n. farm. Przemysław Talik

Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński

– Collegium Medicum

30-688 Kraków, ul. Medyczna 9

e-mail: przemyslaw.talik@uj.edu.pl