

Depozycja glikokortykosteroidów w obrębie jamy nosa na przykładzie furoinianu mometazonu

Regional deposition of mometasone furoate within the nasal cavity

prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński, dr n. zdr. Edyta Krzych-Fałta
Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie: Skuteczność terapii glikokortykosteroidami w leczeniu zapalenia błony śluzowej jamy nosa zależy w dużej mierze od stosowanego preparatu, rodzaju nośnika, metody podania i w efekcie od docelowego miejsca depozycji leku. Osiedlenie preparatu jest szczególnie ważne ze względu na specyficzną i niezwykle różnorodną strukturę jamy nosa.

Abstract: The effectiveness of nasal glucocorticoid therapy in the treatment of the inflammation of the nasal mucous membrane depends largely on the preparation used, type of carrier, method of application and thus the target site of drug deposition. Drug sedimentation is of particular importance because of the peculiar and highly diverse structure of the nasal cavity.

Słowa kluczowe: depozycja, glikokortykosteroidy donosowe
Key words: deposition, intranasal glucocorticosteroids

Przepływ powietrza przez nos jest istotnie zróżnicowany ze względu na specyficzną budowę górnych dróg oddechowych. W populacji zdrowej największy odcinek jamy nosa znajduje się w zastawce nosa (powierzchnia przekroju w ryometrii akustycznej wynosi 0,52 cm²) i stanowi miejsce, w którym strumień powietrza zmienia swój kierunek o 60° z pionowego na poziomy. W tej okolicy osiąga on średnią prędkość na poziomie 12–18 m/s (przepływ laminarny), aby na dalszym odcinku zwolnić do 2–3 m/s (przepływ mieszany). Kolejny turbulentny charakter przepływu z uwagi na złożony mechanizm sprzyja lepszemu kontaktowi cząstek gazu z błoną śluzową jamy nosa, ponieważ przemieszczają się one równole-

gle względem jej powierzchni [1]. Zarówno fizjologia oddychania, jak i budowa strukturalna jamy nosa odgrywają strategiczną rolę w miejscowej aplikacji leków, w tym glikokortykosteroidów. Aby terapia była skuteczna, warto skupić się szczególnie na okolicy głowy małżowiny nosowej dolnej, będącej docelowym miejscem toczących się stanów zapalnych błony śluzowej jamy nosa. Zdecydowanie większa część grupy leków stosowanych w alergicznym nieżyciu i polipach nosa ulega sedymentacji już w przedniej części małżowiny nosowej (ok. 50%), a zaledwie 25% penetruje do tylnych obszarów jamy nosa [2], które dodatkowo, na drodze klirensu rzęskowo-śluzowego, odgrywają istotną rolę w procesie usuwania substancji aktywnych czy

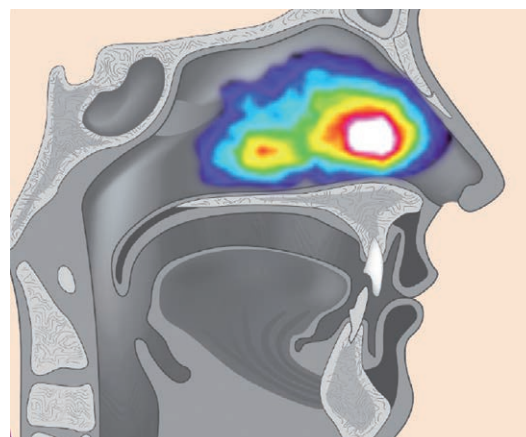
zanieczyszczeń powietrza. Podejmowane próby oceny depozycji substancji leczniczych w ważnych rejonach jamy nosa czy klirensu rzęskowego są coraz częściej przedmiotem rozważań wielu badaczy. O ile ocena rozkładu leku w badaniach *in vivo*, weryfikowana za pomocą scyntygrafii przepływowej, nie stwarza problemów natury technicznej, o tyle *in vitro* wymaga większego zaangażowania, ponieważ wiąże się z koniecznością skonstruowania modeli naśladujących poszczególne rejony jamy nosa.

Modele

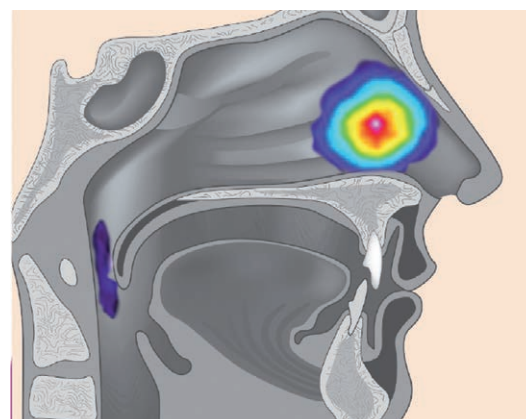
Obecnie na rynku dostępny jest odlew jamy nosa, tzw. *nasal cast* (NC), zbudowany z 5 części: przedsionka, zastawki nosa, tylnego obszaru małżowiny nosowej, obszaru węchowego i nosogardła, co odpowiada poszczególnym odcinkom jamy nosa u człowieka. NC wyposażono w statyw utrzymujący właściwą pozycję, zbliżoną do tej przyjmowanej w warunkach naturalnych. Dodatkowo jest on zaopatrzony w adaptor, przez który aplikuje się badany materiał, i – w końcowym odcinku – filtr zapobiegający wyciekowi podawanej substancji. Osobnym problemem poddawanej walidacji metody jest wielkość cząsteczki stającej się znakowanym nośnikiem badanego materiału. O ile w ocenie depozycji substancji podawanej do dolnych dróg oddechowych istnieją pewne rekomendacje co do wielkości cząsteczki (według Newmana), o tyle posłużenie się nimi w ocenie depozycji w obrębie błony śluzowej jamy nosa jest niemożliwe ze względu na dużo większy rozmiar cząsteczki na poziomie molekularnym w zawieszynie preparatu podawanego donosowo w formie spreju [2].

Dobrym rozwiązaniem wydaje się użycie kaskadowego urządzenia wyposażonego w przyrząd do wychwytywania cząstek zawieszonych w powietrzu atmosferycznym o podobnych właściwościach aerodynamicznych, tzw. *Anderson cascade impactor* (ACI). Jednakże ze względu na wcześniej wspomnianą konieczność stosowania większych formatów komponentów w aplikacji donosowej, ma on swoje ograniczenia. Shah i wsp. na przykładzie furoinianu mometazonu w formie zawieszyny jako pierwsi dokonali próby walidacji ilościowej depozycji w warunkach *in vitro* za pomocą NC i *in vivo* z zastosowaniem scyntygrafii przepływowej, oceniając jednocześnie średni czas oczyszczania (klirens rzęskowy) w obrębie głowy małżowiny nosowej na populacji 12 zdrowych (10 kobiet, 2 mężczyzn) ochotników rasy kaukaskiej (średnia wieku: 45,1 roku) (ryc. 1).

Rycina 1. Czasowa depozycja glikokortykosteroidów.



Depozycja początkowa



Depozycja po 60 min

Badania *in vitro* i *in vivo*

Furoinian mometazonu (ester kwasu 2-furanokarboksylowego) z grupy glikokortykosteroidów stosowany w alergicznym nieżycie nosa, zapaleniu zatok czy polipach nosa jest kwalifikowany jako lek działający silnie przeciwzapalnie, przeciwalergicznie i obkurczająco na błonę śluzową jamy nosa. Jego efekt terapeutyczny podkreślają liczne metaanalizy. Dla przykładu w badaniu przeprowadzonym na grupie 2544 pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa w grupie leczonej furoinianem mometazonu wykazano znamienne istotną redukcję odczuwanych objawów nosowych (o 33%) mierzonych dzienniczkiem obserwacji i w badaniu lekarskim (w zakresie od 36% do 62%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [3]. Glikokortykosteroidy, w tym furoinian mometazonu (jednowodny, rozpuszczony w środowisku wodnym z dodatkiem gliceryny, celulozy mikrokrystalicznej i soli sodowej karboksymetylocelulozy, cytrynianu sodu, kwasu cytrynowego, chlorku benzalkoniowego i polisorbatu 80) [4], są dostępne w formie zawieszyny, co ułatwia interakcje z podawanym w scyntygrafii izotopem w przeciwieństwie do homogenicznego roz-

tworu wody [2]. W omawianym badaniu celu oceny lokalnej depozycji przygotowano 200 mg preparatu zawierającego 50 µg furoinianu mometazonu (substancji aktywnej).

Znakowanie radioizotopem furoinianu mometazonu w zawieszynie wykonano za pomocą kwasu dwuetylenotrójaminopięciooctowego (*diethylene triamine penta-acetic acid*; $^{99m}\text{Tc-DTPA}$) z zachowaniem wszystkich obowiązujących procedur. Cyfrową rejestrację rozpadu i graficzny pomiar rozmieszczenia furoinianu mometazonu znakowanego radioizotopem (*in vitro* – NC: zewnętrzna dysza, jama nosa, głowa małżowiny nosowej górnej i dolnej, obszar węchowy, nosogardło; filtr *in vivo*: wyciek zewnętrzny, górna i dolna małżowina nosowa, nosogardło, materiał połknięty usuwany przez klirens rzęskowy i obszar płuc) dokonano za pomocą gamma-kamery (*General Electric Maxicamera*). Przygotowana zawieszina w ilości 3 ml podawana była przez nebulizator (LC Plus PARI Respiratory Equipment, Inc., Midlothian, VA) z szybkością 28,0 l/min do komory ACI. W badaniu *in vivo* na grupie ochotników depozycja zawiesziny furoinianu mometazonu w jamie nosa wyniosła średnio 86%, z czego 60% miało miejsce w części tylnej głowy małżowiny nosowej dolnej, 26% – w przedniej, ok. 10% zostało połknięte, a 2% zlokalizowano w płucach (ryc. 2).

Podobne obserwacje poczynił Newman. Wykazał on znamienne wyższy poziom depozycji znakowanego preparatu w okolicy głowy małżowiny nosowej dolnej – 40–50% [5]. Przeciwnie Laube, a także Vidgren i Kublik czy Kimbell i wsp. wykazali zdecydo-

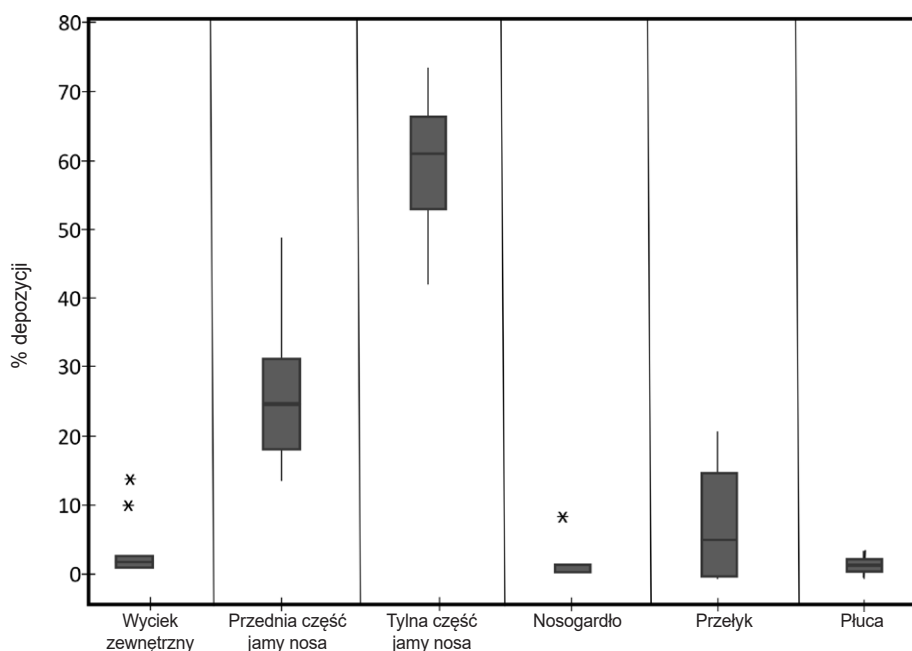
wanie wyższy próg depozycji w okolicy głowy małżowiny nosowej górnej vs dolnej, średnio na poziomie 50% [6–8]. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem NC i ACI nie wykazano tak dużego zróżnicowania względem obserwowanej depozycji w warunkach *in vivo* (ryc. 3).

Wnioski

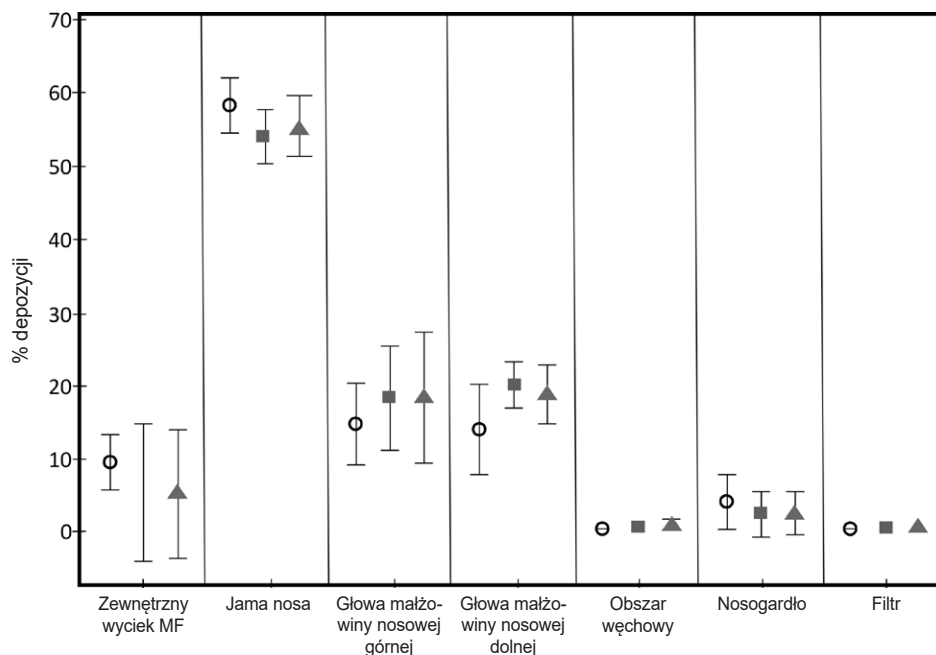
Najprawdopodobniej oprócz czynnika biologicznego (brak efektu klinicznego) istotne znaczenie ma brak standaryzacji wielkości cząsteczki/dawki preparatu wobec oceny stopnia depozycji w obrębie błony śluzowej jamy nosa. Analiza czasu eliminacji znakowanego furoinianu mometazonu z udziałem klirensu rzęskowo-śluzowego w badanej populacji kaukaskiej wykazała istotnie szybką redukcję substancji o blisko 60% w 15. minucie, co wymiennie korespondowało z innymi wynikami badań [2].

Niewątpliwie powyższa analiza wymaga uzupełnienia o kolejne doniesienia na temat badań z udziałem pacjentów ze współistniejącymi chorobami w obrębie błony śluzowej jamy nosa, które dostarczą między innymi cennych informacji o skuteczności zalecanej terapii.

Rycina 2. Depozycja radioaktywnego furoinianu mometazonu w populacji zdrowych ochotników.



Rycina 3. Drogi i radioaktywna dystrybucja furoinianu mometazonu w odlewie jamy nosa (NC); droga nieznanowa, znakowana i radioizotop.



Piśmiennictwo:

1. Samoliński B., Arcimowicz M.: Patofizjologia nieżytów nosa. W: Samoliński B., Janczewski G. (red.): Nieżyty nosa, Warszawa 2000.
2. Shah S.A., Berger R.L., McDermontt J. et al.: Regional deposition of mometasone furoate nasal spray suspension in humans. *Allergy Asthma Proc.* 2015, 36: 48-57.
3. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150119130440/axn_130440_pl.pdf] (wersja: 22.09.2015).
4. [<https://www.doz.pl/leki/p3143-Nasonex>] (wersja: 22.09.2015).
5. Newman S.P.: Characteristics of radiolabelled versus unlabelled inhaler formulations. *J. Aerosol. Med.* 1996, 9(suppl. 1): S37-47.
6. Laube B.L.: Devices for aerosol delivery to treat sinusitis. *J. Aerosol. Med.* 2007, 20: S5-S17; discussion: S17-S18.
7. Vidgren M.T., Kublik H.: Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998, 29(1-2): 157-177.

8. Kimbell J.S., Segal R.A., 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(1): 59-74.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Samoliński B.: 50%, Krzych-Fałta E.: 50%.

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.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński
 Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych
 i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a