

II. Nowe rozwiązania w technologii leków wziewnych

Bożena Karolewicz, Janusz Pluta

Katedra Technologii Postaci Leku, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich

Adres do korespondencji: Bożena Karolewicz, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Katedra Technologii Postaci Leku, ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław, tel. 071 784 03 24, e-mail: bozkar@wp.pl

Oprócz omówionych w pierwszej części artykułu możliwości podawania w terapii wziewnej substancji leczniczych w nowych postaciach leków, tj. liposomy, mikrocząstki lipidowe, mikrocząstki i nanocząstki polimerowe (biodegradowalne mikrosfery i nanosfery oraz duże porowate mikrocząstki), cyklodekstryny czy dendrymery, istnieją inne perspektywy zwiększania dostępności substancji leczniczych po podaniu wziewnym. Zalicza się do nich: modyfikacje chemiczne struktury substancji leczniczych poprzez wykorzystanie proleków, koniugatów makrocząsteczka-substancja lecznicza oraz wykorzystanie metod zwiększania absorpcji substancji z płuc do krwioobiegu poprzez poprawę ich transportu przez nabłonek płucny lub poprzez zmniejszenie stopnia ich miejscowej degradacji. Wady i zalety metod zwiększających absorpcję substancji z płuc do krwioobiegu zebrano w tabeli 1. W końcu duże nadzieje wiąże się z opracowaniem nowych rozwiązań w inhalatorach ciśnieniowych (MDI), proszkowych (DPI) i nebulizatorach.

Modyfikacja struktury chemicznej substancji leczniczej

Proleki

Proleki są wykorzystywane do poprawy biodostępności, biokompatybilności, podtrzymania działania substancji i dla uzyskania celowanego działania leku. Prolek jest przekształcany w aktywną formę w wyniku działania enzymów, np. esterazy, której aktywność w płucach jest większa niż w innych narządach.

Ibuterol jest estrem diizobutyrylowym terbutaliny. Po jego inhalacji uzyskuje się w porównaniu do podania terbutaliny około 3 razy większą efektywność. Ester ten jest szybciej absorbowany, a stężenie terbutaliny powstałej w wyniku działania enzymu,

II. Development of pulmonary drug delivery technologies

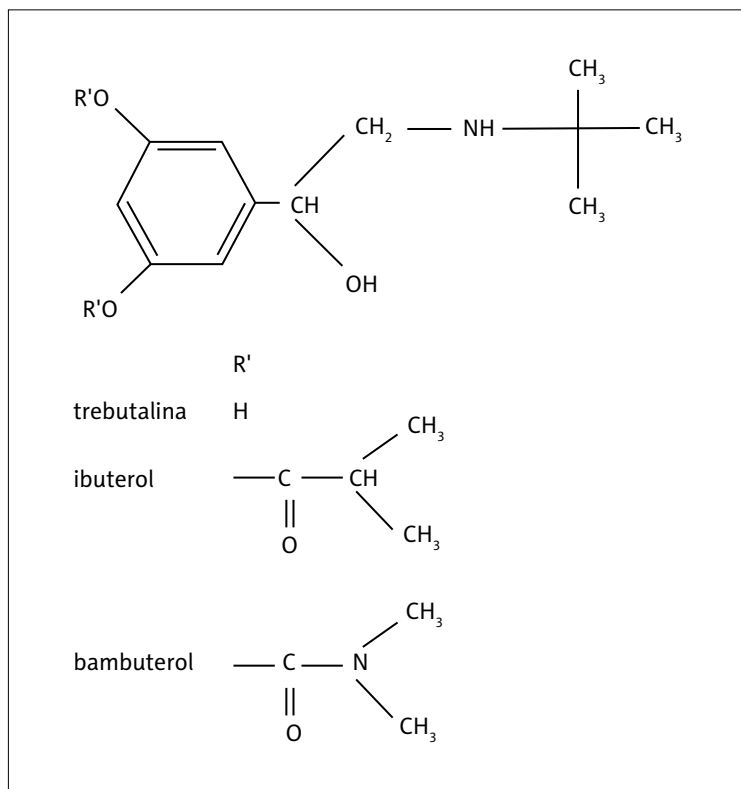
In Part II of this review, modification of chemical structure of substance i. e. prodrug approach, conjugation substance with macromolecules and methods for enhancing drug absorption from the lung have been investigated. Viable and recent strategies to accelerate drug transport across respiratory epithelia or to decrease the rate of local degradation processes are reported. In this part have been described innovation in DPI, MDI and nebulization.

Keywords: novel alternative methods for the pulmonary delivery, prodrug, polimer-drug conjugates, methods used for enhancing pulmonary absorption, new inhalers.

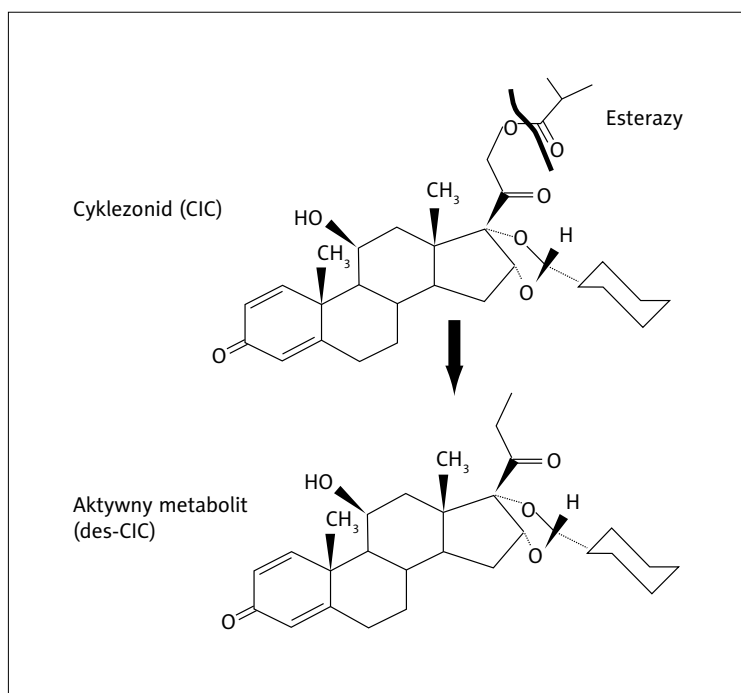
© Farm Pol, 2010, 66(4): 301-308

w płucach i surowicy jest niższe po podaniu ibuterolu w stosunku do wolnej terbutaliny. Dzieje się tak, gdyż prolek stanowi rezerwuar substancji, która uwalnia się w czasie w sposób przedłużony [1]. Wzory strukturalne terbutaliny i ibuterolu przedstawiono na rycinie 1.

Innym przykładem proleku jest cyklezonid, który swoje działanie sterydowe ujawnia dopiero w oskrzelach, gdzie jest przekształcany przez esterazy z substancji nieaktywnej do substancji czynnej (C21-demetylopropionylo-cyklezonidu) wiążącej się z receptorem glikokortykosteroidowym. Lek jest więc nieaktywny w jamie ustnej i wolny od miejscowych działań niepożądanych, tj. drożdżycy. Aktywna postać cyklezonidu po przejściu z płuc do krążenia w ponad 99% wiązana jest przez białka osocza i przez to czynnościowo „neutralizowana”. Cząsteczki leku są transportowane przez białka do wątroby, gdzie ulegają rozkładowi. Cyklezonid nie wywiera działania ogólnoustrojowego [2, 3]. Proces aktywacji cyklezonidu pod wpływem esterazy przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 1. Wzór strukturalny terbutaliny i ibuterolu [9]



Rycina 2. Aktywacja pod wpływem esteraz cyklezonidu [3]

Konjugaty substancja-makrocząsteczka

Jedną z możliwości zwiększenia absorpcji substancji po podaniu wziewnym jest ich połączenie z hydrofilową makrocząsteczką, np. glikolem polioksyetylenowym (PEG) czy dekstranem.

Firma Nektar Pharmaceuticals uzyskała pegylowaną insulinę, co w znacznym stopniu poprawiło jej rozpuszczalność, zredukowało immunogenność i spowodowało wzrost stabilności podczas przechowywania. Połączenie insuliny z PEG chroni również białko przed metabolizmem i przedłuża czas jego krążenia [1, 5]. Na rycinie 3 przedstawiono miejsca związania PEG do łańcucha insuliny.

Pierwsze podanie szczurom insuliny połączonej z PEG 750 umożliwiło uzyskanie jej przedłużonego działania, i, co się z tym wiąże, przedłużonego utrzymywania się obniżonego poziomu glukozy we krwi. Opisany konjugat insulina-PEG 750 otrzymywano w postaci proszku w wyniku reakcji propionianu sukcynoimidyl metoksy-polietylenoglikolu 750 z insuliną w DMSO i oczyszczano z wykorzystaniem RP-HPLC. Aerosol proszkowy uzyskiwano następnie w procesie suszenia rozpyłowego po dodaniu odpowiednich substancji pomocniczych (cząstki <math><3,3 \mu\text{m}</math>). Po inhalacji psom połączenia insulina-PEG i wolnej insuliny obserwowano, iż w przypadku każdej z nich insulina pojawiała się w osoczu po podobnym czasie ($t_{\text{max}} < 15 \text{ min}</math> dla każdej), co potwierdzały również badania zmian poziomu glukozy we krwi (poziom od $\sim 75 \text{ mg/dl}</math> zmniejszający się do $\sim 25 \text{ mg/dl}</math> dla każdej). Poziom glukozy po podaniu insuliny powracał do początkowego po 3–4 godzinach od podania, podczas gdy dla połączenia insuliny z PEG po około 6–12 godzinach [1]. Zmiany poziomu insuliny w osoczu po jej podaniu wziewnym szczurom i psom przedstawia rycina 4.$$$

Nowe metody zwiększające absorpcję substancji z płuc do krwioobiegu

Nowe metody zwiększające stopień transportu leków przez nabłonek płuc i zmniejszające poziom ich degradacji powstały jako próba zwiększenia dostępności substancji z płuc do krwioobiegu, przy niemożności stosowania promotorów wchłaniania czy inhibitorów proteaz, ze względu na ich wysoką toksyczność po podaniu wziewnym.

Wymienione w tabeli 1 analogi aminokwasów wchodzą w interakcje z białkami nabłonka i indukują odwracalną ich destabilizację. Wadą wykorzystania wymienionych analogów aminokwasów jest konieczność ich podawania w dawkach 100–500-krotnie wyższych niż dawka samego białka [5].

Z kolei przyłączenie podawanych substancji białkowych do fragmentu Fc (ang. *Fragment, crystallizable* – krystalizującego) domeny przeciwciał IgG może umożliwić skuteczny transport tych leków poprzez nabłonek za pośrednictwem Fc receptora, będącego białkiem występującym na powierzchni niektórych komórek, w tym: makrofagów, neutrofilów i komórek tucznych. Konjugat erytropoetyna-Fc był dostarczany do drzewa oskrzelowego małp i absorbowany do krwioobiegu w ilości około 25% w porównaniu do

15% dla nieskonjugowanej etyropoetyny. Przyłączenie białka do domeny Fc może dodatkowo przedłużać czas półtrwania substancji [5, 7].

Wymienione w tabeli 1 sposoby zmniejszania stopnia miejscowej degradacji substancji poprzez podawanie ich w liposomach czy PEGylację białek zostały opisane wcześniej.

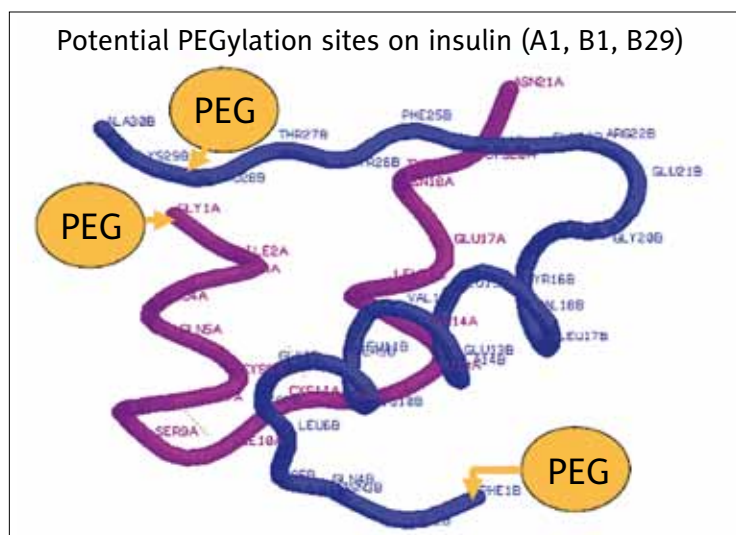
Nowe inhalatory

Podczas tworzenia nowego aparatu do inhalacji uwzględnia się przede wszystkim możliwość osiągnięcia wysokiej efektywności dostarczania leku (obecnie stosowane aerozole zapewniają dostępność biologiczną rzędu 10%), ograniczenie strat często drogich leków (optymalizacja kosztów leczenia), docelowe dostarczenie leku do miejsca działania, łatwość obsługi urządzenia oraz powtarzalność dawkowania i możliwie jak najmniejszy wpływ na środowisko.

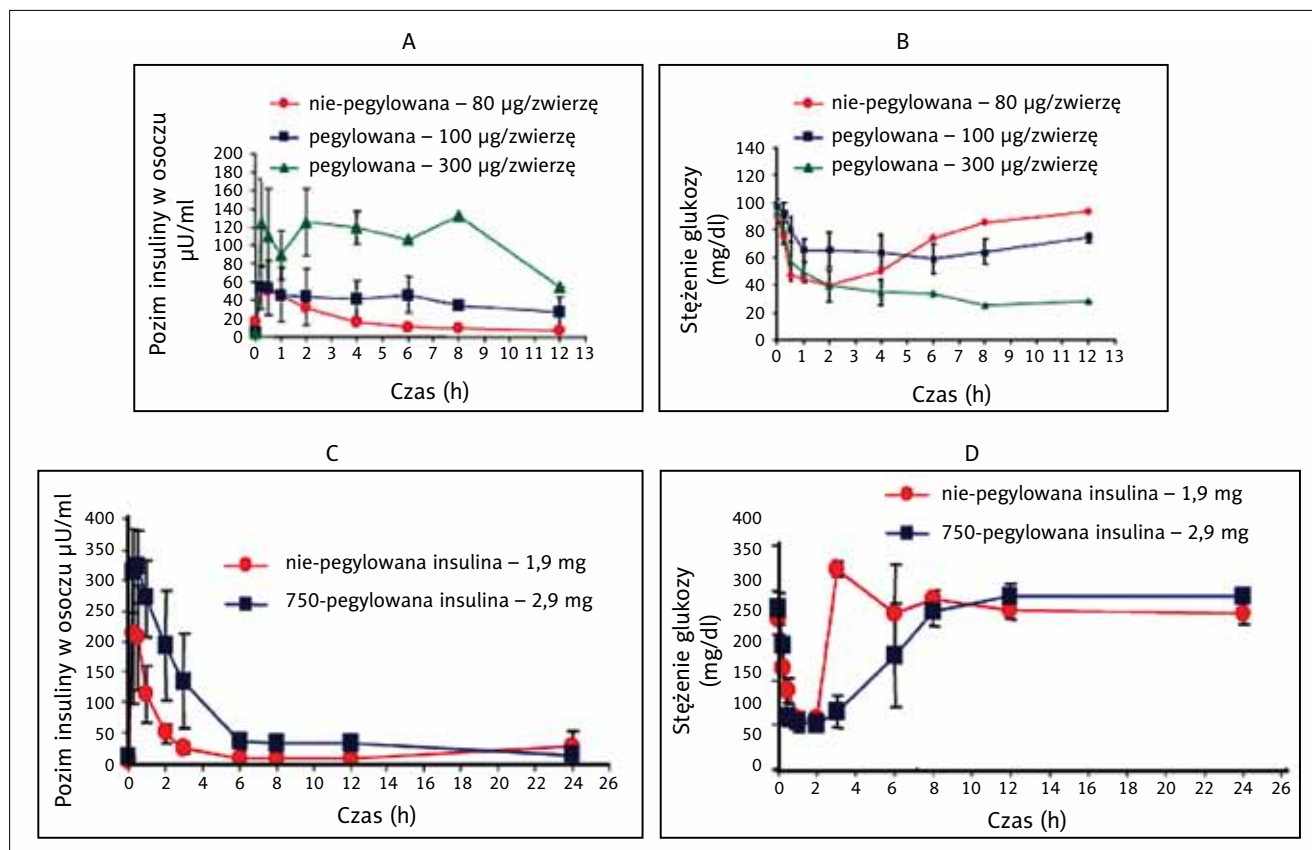
Nowe rozwiązania w inhalatorach ciśnieniowych MDI

Ze względu na szkodliwy wpływ gazów chlorofluoropochodnych (CFC) na warstwę ozonową dąży się do ich wyeliminowania i zastąpienia nośnikami nie zawierającymi chloru – hydrofluoroalkanami (HFA). W inhalatorach ciśnieniowych substancja lecznicza

jest zawieszona lub rozpuszczona w skroplonym gazie wytlaczającym. Gazy te po opuszczeniu pojemnika odparowują i charakteryzują się tzw. „efektem aerozolowym”, czyli nagłym wzrostem objętości parującego gazu skroplonego z równoczesnym rozpyleniem w postaci kropelek roztworu substancji [8, 9]. Charakterystykę wybranych bezfreonowych gazów skroplonych podano w tabeli 2.



Rycina 3. Rycina przedstawiająca wiązanie PEG do różnych miejsc w łańcuchu insuliny [5]



Rycina 4. Poziom insuliny w osoczu po podaniu A – u szczura, C – u psa, stężenie glukozy po podaniu B – u szczura, D – u psa [5]

Tabela 1. Podział, wady i zalety metod zwiększających absorpcję substancji z płuc do krwiobiegu [5, 7]

Metoda	Za	Przeciw
Dla zwiększenia stopnia transportu substancji poprzez nabłonek płucny		
Analogi aminokwasów	Podanie białkowych leków i komponentów wysoko naładowanych Brak działań w stosunku do nabłonka płuc i proteaz	Wysoka potrzebna dawka analogów aminokwasów
Technosphere™	Aplikacja leków peptydowych	Nieznane efekty w stosunku do nabłonka i niezwyfikowane jeszcze bezpieczeństwo po długim podawaniu
Przyłączenie substancji do Fc domeny IgG	Aplikacja dużych białkowych leków Przedłużenie czasu półtrwania	Możliwość spadku biologicznej aktywności białek po koniugacji
Caveolae-specyficzne nośniki (nośniki z butelkowatymi wgłębieniami)	Potencjalna aplikacja dużych białkowych leków	Nieudowodniona do końca skuteczność
Dla zmniejszenia stopnia miejscowej degradacji substancji		
Zmniejszenie wychwytywania przez makrofagi np. liposomy	Potencjalna aplikacja białkowych leków	Brak metod badania dostępności
PEGylacja	Aplikacja peptydów i białek Chroni substancje przed proteolityczną degradacją Przedłużenie czasu półtrwania	Możliwość spadku biologicznej aktywności peptydów i białek po koniugacji

Tabela 2. Nowe gazy i ich charakterystyka [2]

Nazwa chemiczna	Nazwa INN	Ciśnienie pary w 20°C (atmosfera)	Zalety	Wady
Węglowodory fluorowane				
Czterofluoroetan (HFA 134a)	Norfluran	5,72	<ul style="list-style-type: none"> – nie niszczy ozonu w stratosferze – nie wpływa na globalne ocieplenie – nie jest wybuchowy i jest niepalny – ciśnienie pary w mieszaninie 4–5,75 atmosfer 	<ul style="list-style-type: none"> – inne właściwości rozpuszczania wobec substancji leczniczych niż CFC – niekorzystny wpływ na pęcznienie uszchelek – nie miesza się z wodą – częściowo miesza się z etanolem – HFA 227 ma mniejszą gęstość niż CFC, co powoduje zwiększenie się różnicy gęstości między substancją a ośrodkiem dyspergującym i ma wpływ na stabilność zawiesiny
Siedmiofluoropropan (HFA 227)	Apafluran	3,99		

Tabela 3. Charakterystyka składowych roztworów i zawiesin z CFC i HFA [7]

Roztwory (CFC, HFA)
Aktywny składnik(ki): rozpuszczony Antyoksydant: kwas askorbowy Rozpuszczalniki: woda, etanol, glikol Propelenty: 12/11, 12/114, 12; 134a, 227, 134a/227
Zawiesiny (CFC)
Aktywny składnik(ki): zmikronizowany i zawieszony Czynnik(ki) dyspergujące: trioleinian sorbitanu, alkohol oleilowy, kwas oleinowy, lecytyna Propelenty: 12/11, 12/114, 12, 12/114/11
Zawiesiny (HFA)
Aktywny składnik(ki): zmikronizowany i zawieszony Rozpuszczalnik: etanol Czynnik(ki) dyspergujące: trioleinian sorbitanu, alkohol oleilowy, kwas oleinowy, lecytyna Propelenty: 134a, 227, 134a/227 Lub Czynnik(ki) dyspergujące: trioleinian sorbitanu, alkohol oleilowy, kwas oleinowy, lecytyna Propelenty: 134a, 227, 134a/227

Ze względu jednak na fakt, iż większość substancji trudno rozpuszcza się w nowych fluorowanych gazach skroplonych opracowano dotychczas tylko kilka inhalatorów ciśnieniowych, w których substancja lecznicza jest rozpuszczona i stabilna w roztworze gazu HFA 134a z dodatkiem 8% etanolu jako rozpuszczalnika pomocniczego (dla dipropionianu beklometazonu i budezonidu). W tych przypadkach

zamieniono zawiesinę substancji na roztwór rzeczywisty i uzyskano po rozpyleniu kropelki o rozmiarach 2–3 µm, dzięki czemu wzrosła biodostępność substancji i można było zredukować jej dawkę do połowy w stosunku do wcześniej stosowanej zawiesiny. Badania prowadzone dla kortykosteroidów wykazały bowiem, iż najlepszy efekt adsorpcji w płucach po podaniu w MDI uzyskano dla cząstek o rozmiarach 2–3 µm, co pozwoliło na osiągnięcie zamierzonego efektu leczniczego przy dawce obniżonej już do połowy [10].

Z kolei w zawiesinach aerozolowych jako substancje powierzchniowo-czynne stosuje się Span 85 (trioleinian sorbitanu) oraz kwas olejowy, co poprawia zwilżalność substancji w gazie wytłaczającym i powoduje smarowanie ruchomych części zaworu. Charakterystykę składowych roztworów i zawiesin stosowanych w inhalatorach ciśnieniowych z CFC i HFA zebrano w tabeli 3.

Wymieniony w tabeli 4 inhalator Epaq, który pojawił się w 1996 roku, zawiera zawiesinę siarczanu salbutamolu w HFA 134a i kwas olejowy jako substancję powierzchniowo-czynną i smarującą, kosolubilizowaną alkoholem. W badaniach *in vitro* stwierdzono, iż po podaniu substancji w tym typie inhalatora

w miejscu działania zaadsorbowało się około 55% cząstek o średnicy poniżej 6,4 μm. Odnotowano również wysoką dokładność dawkowania i nowy smak, zwiększający komfort stosowania preparatu.

Nowe rozwiązania w inhalatorach proszkowych DPI

W inhalatorach DPI cząsteczki substancji leczniczej są najczęściej osadzone na dużych kryształach nośnika, stanowiąc aglomeraty zawierające zmikronizowane cząsteczki leku i substancji pomocniczych lub też mogą zawierać zmikronizowaną substancję leczniczą bez dodatku substancji pomocniczych. W **tabeli 5** podano przykłady opracowywanych dla insuliny inhalatorów proszkowych.

Wśród zalet podawania leku w inhalatorach proszkowych wymienia się niewielkie przyspieszenie cząstek w czasie wdechu, co ogranicza liczbę ich zderzeń (im cząstki są mniejsze i poruszają się wolniej, tym łatwiej ulegają odchyleniu od prostoliniowego biegu i nie osiadają w czasie pokonywania górnych odcinków dróg oddechowych) oraz możliwość zwiększenia stabilności substancji, takich jak białka, w temperaturze pokojowej, co zwiększa komfort terapii. Do wad niewątpliwie należy zaliczyć spowodowany mikronizacją wzrost higroskopijności i łatwość uzyskiwania ładunku elektrycznego. Trwają badania nad możliwością podawania w DPI substancji białkowych, szczepionek i wektorów genowych, tj. wirusomy.

Przykładem inhalatora proszkowego, w którym podawano systemowo apomorfinę jest Aspirair™ (Ventura). Jest to urządzenie pozwalające na otrzymanie rozproszenia <3 μm z minimalną depozycją substancji na błonie śluzowej jamy ustnej i gardła. Aspirair™ jest inhalatorem, w którym deaglomeracja proszku znajdującego się w foliowym blistrze, następuje w strumieniu powietrza tłoczonego pod ciśnieniem do komory rozpraszającej. Po wziewnym podaniu apomorfiny C_{max} dla substancji uzyskano w czasie o połowę krótszym, już po 1–3 minutach, w porównaniu do podania tej substancji w tabletkach podjęzykowych (Uprima, w 2006 wycofana ze sprzedaży) [12].

Kolejnym przykładem inhalatora suchego proszku przedstawionym na **rycynie 5** jest elektroniczny MicroDose Inhaler, w którym podawano insulinę (Microdose Technologies Inc., Elan Corporation). Insulina inhalowana wziewnie, aby była absorbowana musi być dostarczona głęboko do pęcherzyków płucnych. Cząstki leku, które ulegną depozycji wyżej w drzewie oskrzelowym nie osiągają krwioobiegu i tym samym skuteczności, dlatego też kluczową rolę w penetracji leku odgrywa wielkość cząstek (dla insuliny wymagana średnica cząstek <3,3 μm). Insulina z dodatkiem trehalozy lub innego cukru była suszona rozpyłowo i dozowana do aluminiowych blistrów [15]. W inhalatorze tym do

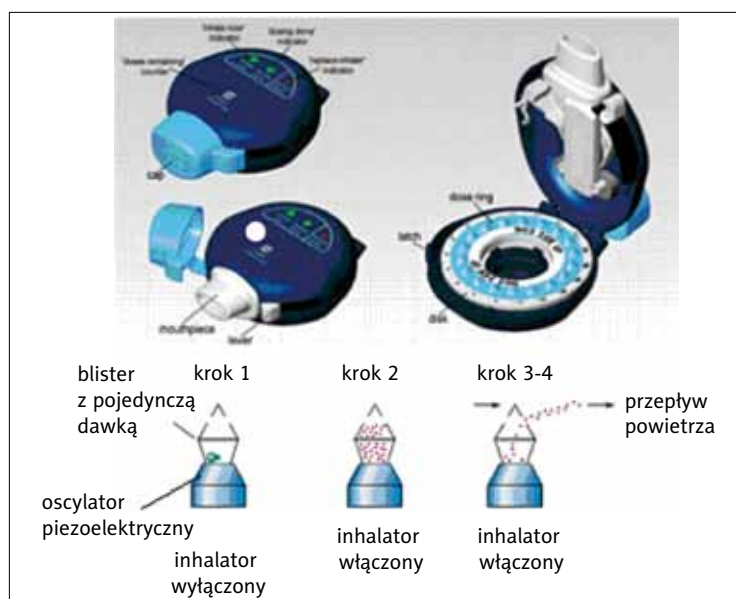
Tabela 4. Przykłady dostępnych inhalatorów bezfreonowych

Nazwa leku	Aktywny składnik	Producent/Company
Airomir	salbutamol	3M Drug Delivery Systems
Asmol	siarczan salbutamolu	
Azmasol HFA	salbutamol	Beximco Pharma
Epaq	salbutamol	3M Pharmaceuticals
Intal Forte CFC-free	kromoglikan sodowy	Aventis Pharmaceuticals
Flixotide	propionian flutikazonu	GlaxoSmithKline
Tilade CFC-free	nedokromil sodowy	Aventis Pharmaceuticals
Seretide	salmeterol i propionian flutikazonu	GlaxoSmithKline
Ventolin CFC-free	siarczan salbutamolu	GlaxoSmithKline

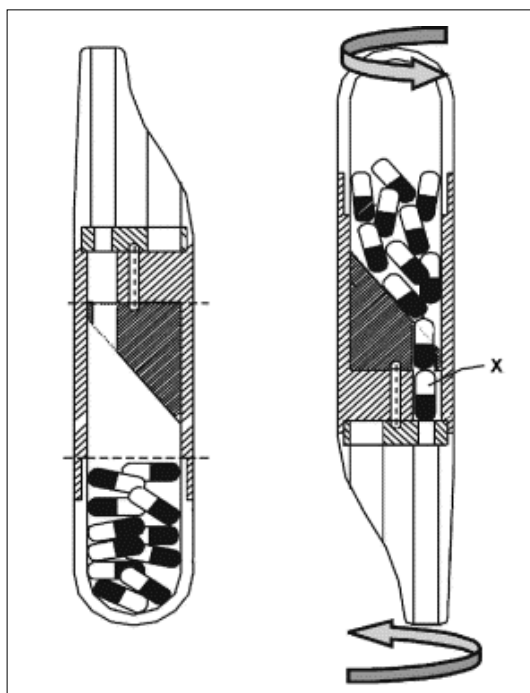
Tabela 5. Opracowywane preparaty insuliny [3, 8]

Preparat	Producent	Typ inhalatora
Exubera Inhalation System	Nektar therapeutics/Pfizer	DPI, bierna inhalacja
Inhalatio System	Aradigm Corp.	–
MinoSphere (Epic Promaxx)	Epic Therapeutics	–
Technosphere	Technosphere	mikrocząstki, bierna inhalacja
AIR	Alkermes/Eli Lilly	–
HIIP	Alkermes/Eli Lilly	DPI, bierna inhalacja
Spiros	Dura Pharmaceuticals	DPI, elektromechaniczny inhalator
Aerodose	AeroGen	bierna inhalacja
PulmoRx	ImaRx Therapeutics	–
Drug Powder	Vectura Ltd.	–
Touch-Spray aerosol	Odem Ltd./PariGmbH	–
AERx	Aradigm Corp./Novo Nordisk	inhalator sterowany elektronicznie
Bio-Air	BioSante Pharmaceuticals	powlekane suche cząsteczki
Alveair	CoreMed	–
–	Kos Pharmaceuticals	suche kryształy, rozpylany do aerozolu przy pomocy propelentu

DPI – dry powder inhaler



Rycina 5. Schemat działania MicroDose Inhaler (Microdose Technologies Inc., Elan Corporation) [10, 16a]



Rycina 6. Schemat aparatu FlowCaps® (Hovione) [9]

deagregacji proszku w blistrze użyto oscylatora piezoelektrycznego o wysokiej częstotliwości. MicroDose Inhaler jest urządzeniem uruchamianym wdechem, a substancja jest uwalniana tylko wtedy, gdy siła wdechu jest optymalna. Uruchomienie sterownika aparatu następuje w efekcie osiągnięcia rejestrowanej przez detektor granicznej wartości przepływu wdechowego. Powoduje to automatyczną aktywację piezowibratora przekształcającego energię elektryczną w ruch mechaniczny. Powstałe wibracje rozpraszają proszek, który jest uwalniany przez otwory tworzące się w wyniku ciśnienia wewnątrz blistry. Maksymalne stężenie insuliny we krwi po jej podaniu tym aparatem uzyskano u pacjentów po około 37–39 minutach, w porównaniu do iniekcji podskórnej, gdzie stężenie to było osiąga-

ne po około 102 minutach od wstrzyknięcia. Biodostępność insuliny podanej w tym inhalatorze po 3 godzinach od inhalacji w stosunku do podania podskórnego wynosiła około 23–25%. Jest to system wysokoefektywny, z którego emisja insuliny wynosiła blisko 85%, z czego wynika, iż w porównaniu do innych urządzeń, podanie substancji w tym typie aparatu pozwala na zmniejszenie strat substancji leczniczej, co obniża koszty terapii. Stabilność insuliny w inhalatorze MicroDose Inhaler w temperaturze pokojowej jest obecnie badana, ale ze wstępnych wyników można wnioskować, iż jest to urządzenie zapewniające utrzymanie wysokiej stabilności białka [1, 15].



Rycina 7. Exubera [11]

Med Tone (Mannkind Corporation) jest urządzeniem inhalującym wielkości dłoni, z którego insulina jest szybko absorbowana do krwiobiegu i osiąga maksymalny poziom we krwi już po 12–14 minutach. W tym systemie insulina jest zaadsorbowana na pH-wrażliwych cząstkach nośnika (Technospherach), suszonego i pakowanego w rolki. Podczas inhalacji cząstki docierają do głębokich obszarów płuc, gdzie kontaktują się z obojętnym pH wydzieliny płuc, natychmiast się rozpuszczają i są absorbowane (II faza badań klinicznych, będzie dostępny 2009/2010).

FlowCaps® (Hovione), schematycznie przedstawiony na rycinie 6 jest urządzeniem umożliwiającym podawanie leku do płuc i do nosa. Ma kształt długopisu zawierającego 14 dawek leku zamkniętych w kapsułkach. Dawka ładowana jest manualnie, a podanie leku następuje podczas wdechu wykonanego przez pacjenta (wymagany dla urządzenia stosunkowo niski przepływ wdechowy płuc wynoszący 20–30 l/min). Jest to system bardzo uniwersalny, umożliwiający podanie nawet bardzo niskich dawek substancji leczniczej (powyżej 10 mg). Mechanizm rozpraszania wiąże się z turbulencjami powstającymi przy różnicy ciśnień wewnątrz kapsułki, które generują jej pęknięcie i rozproszenie wydostającego się proszku [7].

Kolejny inhalator proszkowy Exubera (Pfizer/Aventis/Nektar, rycina 7) został zarejestrowany w 2006 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach Unii Europejskiej. Exubera jest preparatem insuliny ludzkiej do stosowania, obok długo- i średnio-długodziałających insulin, u pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy są leczeni większymi dawkami insuliny (60 jednostek

Firma Nektar Pharmaceuticals uzyskała pegylowaną insulinę, co w znacznym stopniu poprawiło jej rozpuszczalność, zredukowało immunogenność i spowodowało wzrost stabilności podczas przechowywania. Połączenie insuliny z PEG chroni również białko przed metabolizmem i przedłuża czas jego krążenia.

lub więcej dziennie) oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe, cechujących się nieunormowanym profilem metabolicznym, wymagającym stosowania insuliny.

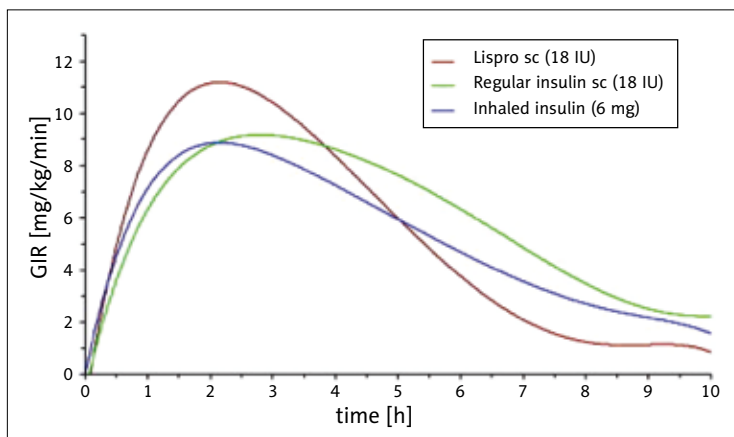
Exubera nie jest polecana u osób palących czy chorych, którzy przestali palić w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ponieważ u tych pacjentów po inhalacji może się wchłaniać do krwiobiegu blisko dwukrotnie więcej insuliny i istnieje możliwość przedawkowania substancji. Jest także niewskazana u osób z chorobami płuc, tj. astma, rozedma płuc czy przewlekłe obstrukcyjne zapalenie płuc, gdyż u tych pacjentów także odnotowano przypadki wzrostu transportu insuliny.

U osób leczonych Exuberą odnotowano profil insulinemii naśladujący uwalnianie insuliny przez trzustkę u osób zdrowych. Szczyt działania tego preparatu ściśle odpowiada szczytowi działania szybko działających analogów insuliny. Ponadto Exubera działa dłużej, podobnie jak szybko działająca insulina podawana podskórnie. Exuberę powinno się podawać 3 razy dziennie 10 minut przed głównymi posiłkami (przed śniadaniem, obiadem i kolacją).

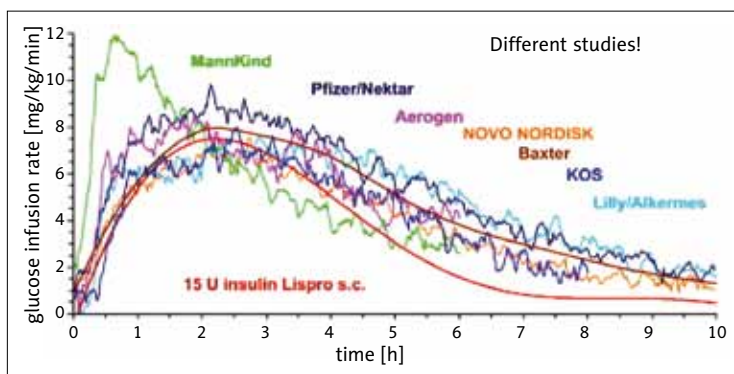
Preparat ten jest wytwarzany w postaci stabilnego proszku o średnicy cząsteczek poniżej 5 µm w blistrach zawierających 1 lub 3 mg rekombinowanej ludzkiej insuliny w 5 mg proszku zawierającego manitol, glicynę i cytryniany sodu. Proszek ten po mechanicznej inhalacji w obecności niewielkiej ilości wody ulega uwodnieniu i przekształca się w płynny roztwór insuliny. Jedna inhalacja każdej dawki dostarcza do krążenia systemowego ekwiwalent odpowiednio 3 (1 mg) lub 9 (3 mg) jednostek insuliny stosowanej podskórnie. Wadą inhalatora jest to, iż nie pozwala on na precyzyjne dawkowanie insuliny, co może być trudne w użytkowaniu dla wielu pacjentów [12].

Nieotwarty blister preparatu jest stabilny w temperaturze pokojowej do 2 lat. Po inhalacji jednej dawki insuliny ludzkiej 30% substancji pozostaje w blisterze, 20% deponuje się w górnych drogach oddechowych, 10% dociera do oskrzeli i oskrzelików, natomiast pozostałe 40% dostaje się do dolnych dróg oddechowych. Średnie zmiany poziomu glukozy (GIR mg/kg/min) rejestrowane u 17 zdrowych osób po inhalacji 6 mg insuliny przy wykorzystaniu inhalatora Exubera przedstawiono na **rycynie 8**.

Sprzedaż Exubery została przerwana prawdopodobnie z przyczyn specyficznie związanych z produktem. Fakt ten tłumaczono tym, iż substancje pomocnicze stosowane w Exuberze wymagają wieloetapowych przygotowań do podania leku w tym systemie oraz tym, iż jest ich relatywnie dużo w stosunku do insuliny, a dozowanie leku odbywało się w miligramach, a nie w jednostkach. Pojawiają się również obawy wymagające prowadzenia dalszych długofalowych obserwacji pacjentów, związane z ewentualnymi działaniami ubocznymi insuliny



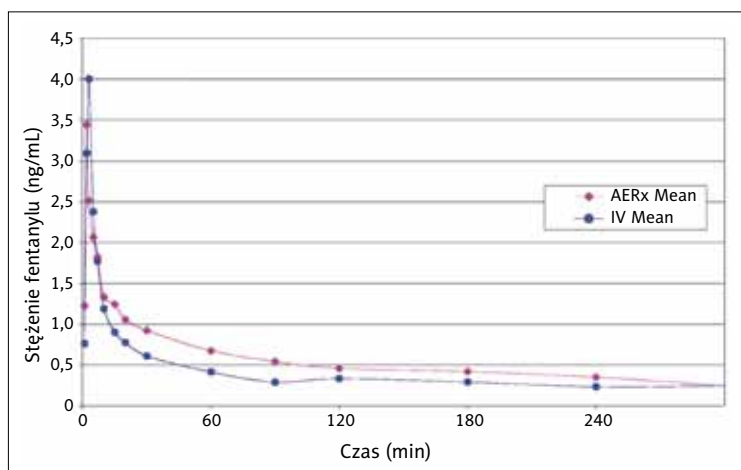
Rycina 8. Średnie zmiany poziomu glukozy (GIR mg/kg/min) rejestrowane u 17 zdrowych osób po inhalacji 165 IU insuliny (6 mg), podskórnej iniekcji 18 IU insuliny rekombinowanej w roztworze i podskórnej iniekcji 18 IU insuliny lispro – krótkodziałającej [10,11]



Rycina 9. Czas i profil działania insuliny podawanej na różnych nośnikach w różnych typach inhalatorów [9, 11]



Rycina 10. DirectHaler™ [7]



Rycina 11. Zmiany stężenia fentanylu w osoczu u 10 osób po podaniu wziewnym (AERx) i iniekcji dożyłnej (*i.v.*) (po wziewnym podaniu biodostępność fentanylu wynosiła 67% w stosunku do podania dożyłnego) [8, 13]

wziewnej, wśród których wymienia się przyrost komórek w tkance płuc.

Innym typem inhalatora proszkowego obecnym na rynku jest przedstawiony na **rycynie 10** DirectHaler™ “multi-place”. Jest to inhalator jednodawkowy polecany u pacjentów z astmą, której towarzyszy nieżyt nosa (70–90% pacjentów). Podawano w nim działające miejscowo w terapii astmy i przewlekłego obturacyjnego zapalenia płuc β 2-mimetyki i kortykosteroidy oraz leki podawane ogólnoustrojowo w hormonoterapii zastępczej, w terapii infekcji, bólu pooperacyjnego, leki przeciwmigrenowe oraz szczepionki.

Czas i profil działania insuliny podawanej wziewnie na różnych nośnikach w różnych typach inhalatorów przedstawiono na **rycynie 9**.

Na koniec chcielibyśmy zwrócić uwagę na nebulizator AERx® (Aradigm/Novo Nordisk) przechodzący obecnie trzecią fazę badań klinicznych (może pojawić się na rynku europejskim w roku 2010/2011). AERx® jest elektronicznie sterowanym inhalatorem pozwalającym na precyzyjną kontrolę podawania insuliny (możliwość zwiększania dawki nawet o jednostkę), która znajduje się w aparacie w formie roztworu zamkniętego w odpowiedniej taśmie i jest inhalowana

tylko podczas właściwie wykonanego wdechu. Przy wykorzystaniu AERx oprócz insuliny prowadzono próby podawania białek: EPO (erytropoetyna), hGH (ludzki hormon wzrostu), IFN-alfa, IFN-gamma, (interferony alfa, gamma) rhDNazy oraz substancji: hydroksychlorochiny, morfiny, fentanylu, testosteronu czy ciprofloksacyny i treprostynilu w liposomach (analog prostacykliny w leczeniu nadciśnienia) [13, 16, 17]. Zmiany stężenia fentanylu w osoczu po podaniu wziewnym i dożylnym 10 ochotnikom przedstawiono na **rycynie 11**.

Otrzymano: 2009.11.19 · Zaakceptowano: 2009.12.20

Piśmiennictwo

- Zeng X. M., Martin G. P., Marriott Ch.: The controlled delivery of drugs to the lung. *Int. J. Pharm.* 1995, 124: 149–164.
- Troy D. B., Remington P. B.: *The Science and Practice of Pharmacy*. Lippincott Williams & Wilkins 2005.
- Sato H., Nave R., Nonaka T., Yoshihisa N., Atsuhiko N., Mochizuki T., Takahama S., Kondo S., Wingertzahn M.: Uptake and metabolism of ciclesonide and retention of desisobutyl-ciclesonide for up to 24 hours in rabbit nasal mucosa. *BMC Pharmacology* 2007, 7: 1–8.
- Heinemann L., Heise T., Current status of the development of inhaled insulin. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2004, 4: 295–301.
- Vanbever R.: Performance-driven, pulmonary delivery of systemically acting drugs. *DDT: Technologies* 2005, 1, 39–45.
- Leach C., Kuo M. C., Perkins K.: Dry powder formulation of inhaled PEG-Insulin yields prolonged systemic activity in dogs. Presented at ADA 63rd scientific sessions. 2003.
- Chan H. K., Chew N. Y. K.: Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55: 793–805.
- K. J. McDonald, Martin G. P.: Transition to CFC-free metered dose inhalers – into the new millennium. *Int. J. Pharm.* 2000, 201: 89–107.
- Brambilla G., Ganderton D., Garzia R., Lewis D., Meakin B., Ventura P.: Modulation of aerosol clouds produced by pressurized inhalation aerosols. *Int. J. Pharm.* 1999, 186: 53–61.
- Szmidt M.: Nowe glikokortykosteroidy w leczeniu astmy. *Problemy kliniczne w alergii i astmie*, 2004, 1: 35–38.
- <http://www.direct-haler.dk/frame.cfm/cms/sprog=1/grp=5/menu=13/>, na dzień 5.05.2009.
- Islam N., Gladki E.: Dry powder inhalers (DPIs) – A review of device reliability and innovation. *Int. J. Pharm.* 2008, 360: 1–11.
- <http://www.aradigm.com/docs/AERx%20Essence%AE%20Device%20Overview.pdf>, na dzień 15.05.2009.
- Arnolds S.: Inhaled insulin. *MDBest Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007, 21: 555–571.
- Whelan J.: Electronic DPI for insulin. *DDT* 2002, 4: 213–214.
- Mather L. E., Kam P. C., Morishige R. J., Otulana B. A., Dayton F., Rubsam R. M.: Pharmacokinetics of orally inhaled fentanyl in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2000, 40: 1060.
- Mastrandrea L. D., Quattrin T., Clinical evaluation of inhaled insulin. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006, 58: 1061–1075.