



Nieinwazyjne drogi podawania insuliny

Historia odkrycia insuliny

| Data | Źródło informacji | Obserwacje |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1869 r | Paul Langerhans (Niemcy) | <ul style="list-style-type: none">• odkrycie wysp trzustki |
| 1889 r | Oskar Minkowski, Josef v.Mering (Niemcy) | <ul style="list-style-type: none">• pankreatektomia jako przyczyna cukrzycy• pierwsze podanie insuliny u zwierząt i u ludzi |
| 1919 r | Israel Kleiner (USA) | <ul style="list-style-type: none">• korzystny efekt dożylnego podania insuliny |
| 1920 r | Frederick G.Banting, Charles H.Best, John J.MacLeod, James B.Collip (Kanada) | <ul style="list-style-type: none">• pierwsze podanie insuliny – 14 letniemu chłopcu Leonardowi Thompson |

Historia odkrycia insuliny

| Data | Źródło informacji | Obserwacje |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1922 r | F-ma Eli Lilly (USA) | <ul style="list-style-type: none">uzyskano insulinę na skalę przemysłową |
| 1923 r | A. Krogh, H.C. Hagedorn (Dania) | <ul style="list-style-type: none">rozpoczęcie produkcji insuliny w Europie |
| 1923 r | Banting i MacLeod Banting | <ul style="list-style-type: none">nagroda Nobla |
| 1945 – 1955r. | Sanger i wspólnicy | <ul style="list-style-type: none">odczytanie wzoru chemicznego insuliny i określenie sekwencji aminokwasów |

Drogi podawania insuliny

■ Obecnie

- Podskórna
- Domięśniowa
- Dożylna

■ Inne

- Dospojówkowa
- Doustna
- Dopoliczkowa
- Donosowa
- Doodbytnicza
- Dopochwowa
- Domaciczna

Ograniczenia drogi podskórnej

- ból
- niedokładna ilość podanej insuliny
- siniaki po wstrzyknięciach
- lipohipertrofia
- lipoatrofia
- zaczerwienienie po zastrzyku
- przeciwciała przeciwinsulinowe
- obrzęk insulinowy

Metody nieinwazyjne

- Jet injectors
- Transdermalne
- Donosowe
- Doustne dojelitowe
- Doustne dopoliczkowe
- Dopłucne

Jet Injectors

- Mechanizm działania
 - podanie insuliny bez użycia igły
- Zalety
 - Efektywniejsze wchłanianie
 - Mniej bolesne
- Wady
 - Nieskuteczność w podawaniu insuliny średnio działającej
- Wnioski
 - Polecana osobom z lipoatrofią indukowaną insuliną



Transdermalna - Jontoforeza

■ Mechanizm działania

- podanie insuliny za pomocą bezpośredniego prądu elektrycznego
- analogia do przezskórnych plastrów nikotynowych i plastrów hormonalnych w HTZ

■ Zalety

- typ podawanej insuliny wpływa w znaczący sposób na spadek glikemii

Transdermalna - Transfersosomy

■ Mechanizm działania

- lipidowe pęcherzyki zbudowane z fosfatydylocholiny, wystarczająco giętkie by przecisnąć się przez znacznie mniejsze niż one same pory

■ Zalety

- transport insuliny z 50% bioefektywnością w porównaniu z insuliną podaną w podskórnej iniekcji

■ Wniosek

- jednorazowe podanie transfersosomów w plastrze na powierzchnię $\leq 40\text{cm}^2$ może zapewnić dzienne zapotrzebowanie bazowe dla pacjentów z typem 1

Donosowa

■ Mechanizm działania

- Analogia do podawania leków takich jak: oxytocyna, desmopresyna i kalcytonina

■ Wady:

- podrażnienie śluzówki nosa
- potrzebna 20 razy większa dawka w porównaniu z metodą podskórną (cukrzyca typu 1)
- adekwatna kontrola glikemii tylko u 3 z 10 pacjentów

■ Wnioski

- jest efektywna w redukowaniu poposiłkowej glikemii w 50-75% (cukrzyca typu 2)
- stężenie insuliny wzrasta szybciej w surowicy i spada gwałtowniej niż podawanej podskórną

Doustna dojelitowa

- Problemy
 - enzymatyczne i chemiczne rozłożenie polipeptydu
 - brak selektywnego transportu
- Rozwiązania
 - dodanie kwasu kapronowego
 - otaczanie molekuł chitosanem
 - jednoczesne podawanie insuliny z inhibitorami proteaz
 - umieszczanie insuliny w mikroparytkułach
 - chemiczna modyfikacja insuliny z kwasami tłuszczowymi

Dopłuczna

■ Mechanizm działania

- szybka absorbcja insuliny - szczyt stężenia w osoczu po 15-40 minutach
- analogia do urządzeń stosowanych w leczeniu astmy
- wytworzenie aerolożu z płynnej lub z sproszkowanej insuliny

Dopłucna

■ Zalety

- duża i dobrze sperfuzowana powierzchnia absorpcyjna płuc
- brak w płucach obecnych w jelitach peptydaz
- brak efektu pierwszego przejścia
- obecność cienkiej granicy między kapilarami, a pęcherzykami

Dopłucna

- Czynniki brane pod uwagę w opracowaniu urządzenia
 - siła transportu
 - wolny przepływ powietrza
 - brak utraty leku w urządzeniu oraz w środowisku zewnętrznym
 - wielkość i prędkość cząstek
 - czystość leku
 - odkładanie leku w górnych drogach oddechowych
 - współpraca z pacjentem
 - wpływ chorób współistniejących

Dopłucna - EXUBERA

- Producent
 - Nektar Therapeutics, Pfizer i Aventis Pharma
- Mechanizm działania:
 - podanie krótkodziałającej ludzkiej insuliny w postaci drobnego proszku głęboko do płuc (wielkość cząsteczki $< 5\mu\text{m}$)
- Zalety:
 - kontrola dawki poprzez liczbę kapsułek w paczce
 - właściwe dostarczenie insuliny



Podsumowanie metod dopłucznych

- częstość i jakość działań niepożądanych insulin wdychanych porównywalna z insuliną podawaną drogą s.c
- zwiększenie poziomu przeciwciał p-insulinowych w surowicy?
- palenie zwiększa absorpcję insuliny?
- brak zmian w ocenie parametrów spirometrii: FEV1, FVC, TLC
 - zmniejszenie DLCO
- satysfakcja z przyjmowania insuliny drogą dopłuczną

Wnioski ogólne

- próba pokonania bariery wchłaniania insuliny przez skórę, przewód pokarmowy, śluzówkę j. nosowej
- najbardziej użyteczny klinicznie - system podawania do płuc
- urządzenia dostarczające insulinę do płuc są w trakcie badań, a dotychczasowe wyniki porównujące wydajność z podawaniem s.c są niejednoznaczne