

談吸入型胰島素的發展近況

黃紫寶

財團法人天主教聖馬爾定醫院 內科部新陳代謝科

摘 要

胰島素上市到現在已經有 70 幾年的歷史，但是很多病人還是無法適應注射胰島素所引起的疼痛和不便，現在有很多不同給藥途徑的研究都是為了避免疼痛，包括口服、鼻腔噴液、乳液、肛塞劑、肺部吸入劑等等，發展比較樂觀的是肺部吸入型胰島素。我們的肺泡充滿了微血管，和空氣的接觸面積相當大，由肺部吸入胰島素來治療糖尿病理論上是可行的，學者研究証實吸入胰島素可以有效的降低血糖，加上近年來高單位胰島素、胰島素粉末以及各種吸入器的研發，使吸入型胰島素的發展大有斬獲，最近的研究報告也証實了它的有效性、穩定性和病人的接受度、滿意度，相信肺部吸入型胰島素很快就可以廣泛用於治療糖尿病。

關鍵詞：吸入型胰島素 (Inhaled insulin)

吸入器 (Inhaler)

胰島素可以用吸的嗎？

胰島素從 1922 年問世以來，造福了無數的糖尿病病人，也拯救了無數的生命，根據統計美國八百萬的糖尿病人口當中約有三百萬人需要胰島素的治療¹，在台灣大約估計亦有十幾萬糖尿病病人需要每天注射胰島素。近年來胰島素的製劑有相當大的進步，從原先豬、牛的胰臟萃取到目前的基因工程合成人類胰島素，把注射胰島素的副作用降到微乎其微，針頭的改良也使注射胰島素的疼痛降到最低，但是多數病人還是期待擺脫每天打針的夢魘。在 1980 年代有很多不同給藥途徑的研究^{2,3,4}，包括鼻腔、肛門、口腔黏膜、舌下及口服，但僅限於動物研究和少數的臨床試驗，由於對吸收部位的刺激過大，或缺乏穩定性，或者效果不彰，目前仍停留在試驗階段。倒是由肺部吸入的胰島素，因為吸入器的改進⁵，使噴霧微粒小到 1-3 μm 直徑，剛好可以達到肺泡黏膜又不會被快速排除，有助於肺部對藥物的吸收，而且肺泡布滿了微血管，吸收面積相當大，所以肺部吸入胰島素是目前除了注射以外最樂觀的給藥途徑。

吸入型胰島素的發展

早在 1924 年文獻上就有學者提到經由肺部吸入胰島素以治療糖尿病的可能性^{6,7}，1971 年 Wigley 使用 Devilbiss No 40 噴霧器讓四位糖尿病人吸入 250U 動物胰島素⁸，結果只有十分之一的胰島素被肺部吸收，因為對肺部刺激過大而且

浪費掉太多胰島素，所以當時大家還是質疑經由肺部吸入胰島素的可行性。直到 1987 年 Elliott 使用改良噴霧器及人類胰島素治療六個糖尿病小孩 9，得到與皮下注射一樣的降血糖效果，經由肺部吸入胰島素再度被重視。1993 年 Laube 以 6 個第二型糖尿病病人為研究對象 10，讓病人空腹 12 小時，吸入 1U/kg 劑量的胰島素，可以讓病人空腹的血糖降到正常範圍，平均血糖下降 $55\% \pm 10\%$ 。1997 年 Heinemann 曾比較正常人吸入 99U 胰島素微結晶粉末以及皮下注射 10U 標準型胰島素 11，發現無論是起始作用時間或最大作用時間，吸入型胰島素都比皮下注射胰島素來的好，(起始作用時間 31 ± 17 vs 54 ± 12 min, $P < 0.001$) (最大作用時間 108 ± 49 vs 147 ± 53 min, $P < 0.001$)。

1998 年 Laube 再以 7 名第二型糖尿病病人為研究對象 12，吸入胰島素以控制餐後的血糖，他們讓病人餐前 5 分鐘吸入 1.5U/kg 劑量胰島素，其中有 4 個人餐後血糖下降到正常範圍。

1998 年美國糖尿病醫學會年度學術大會報告中，Gelfand 以 16 位未曾使用胰島素治療過的病人 13，比較其吸入粉末胰島素 (每次劑量吸 4-6 口 20% 胰島素粉末) 與皮下注射胰島素 (每次劑量 0.2U/kg)，得到相同的降血糖效果。Cefalu 以 51 位第二型糖尿病病人為期三個月的試驗 14，吸入粉末胰島素 (三餐餐前吸入 1-2 口粉末胰島素加上睡前注射長效胰島素) 與皮下注射胰島素 (每日皮下注射 2-3 回) 比較，兩組糖化血色素下降相同 (HbA1c 下降 0.72 vs 0.71)。Skyler 以相同方法比較 70 位第一型糖尿病病人 15，得到一樣的結論 (兩組 HbA1c 下降相似 0.83 vs 0.64)。Farr 以十一位健康志願者為對象 16，以特殊吸入器 AERx™ 吸入 Humulin-R U500, U250，比較皮下注射 Humulin-R 100U 的藥物動力學，證實吸入型胰島素比皮下注射降血糖效果好而且作用快。

1999 年美國糖尿病醫學會年度學術大會報告中，Weiss 以血糖控制不良第二型糖尿病病人為研究的對象 17，收集 69 個病人，配合口服降血糖藥物及三餐餐前吸入粉末型胰島素治療，二週後得到明顯下降糖化血色素效果 (HbA1c 下降 2.28 (1.17%, $P < 0.0001$))，病人對吸入胰島素都有很好滿意度而且肺功能檢查沒有明顯變化。Gerber 18 針對 72 位第一型糖尿病病人做類似的臨床治療三個月，病人的接受度和滿意度，吸入型胰島素明顯優於皮下注射胰島素。

另外 1999 年 Charkraborti 在文獻報告中，以 Actrapid insulin 10U 加 2c.c. 蒸餾水用電子噴霧器 (氣喘病人用來吸 Sulbutamol 的噴霧器) 吸入 15 分鐘 19，結論證實肺部吸入胰島素在 45 分鐘達到最大效果，也凸顯出只要 10-20U 胰島素及一般氣喘病人使用的噴霧器就可以達到降低血糖效果。

2000 年美國糖尿病醫學會年度學術大會中，有多位學者提出關於吸入型胰島素的臨床報告 20-29，他們使用各式不同的吸入器以及特殊的胰島素製劑，治療第一型糖尿病病人以及第二型糖尿病病人，比較吸入型以及皮下注射胰島素在臨床上的效果和病人在生活上的滿意度，各個研究所得結果大同小異，吸入型胰島素不論在作用的速度、降血糖效果、以及使用的方便性、滿意度皆優於皮下注射胰島素。其中比較特別的報告是 Hrkach 所使用 AIR technology 公司發展的吸入型胰島

素 20，已經有慢速作用（slow-acting AIR insulin）和快速作用吸入型胰島素（fast-acting AIR insulin），慢速作用吸入型胰島素效果相當於 Humulin TM L，而快速作用吸入型胰島素效果相當於 Humulin TM R。另外的是 Cefalu 報告追蹤第一型及第二型糖尿病病人使用吸入型胰島素兩年時間 26，病人糖化血色素維持穩定（平均 HbA1c 三個月時 8.9%，兩年時 8.0%），肺功能測定也維持正常，這是目前對使用吸入型胰島素病人追蹤較久的報告，也顯示長期使用吸入型胰島素的臨床效果和對肺部的安全性。

2001 年 Skyler 正式發表在文獻的報告 30，指出 73 位第一型糖尿病病人分兩組，一組接受三餐餐前吸入胰島素及睡前長效胰島素皮下注射，另一組接受每天二至三次胰島素皮下注射，三個月後比較兩者糖化血色素下降程度，發現並無明顯差別（mean HbA1c 8.5% vs 8.5% to 7.9% vs 7.7%），餐前、餐後血糖變化也相似，肺功能也沒有變化，結論是第一型糖尿病病人使用吸入型胰島素與每日多次注射胰島素，可以達到相似的降血糖效果，也提供病人一個新的治療選擇。Cefalu 發表的報告針對 26 位需要注射胰島素的第二型糖尿病病人 31,32，以吸入型胰島素治療三個月（三餐餐前吸入胰島素加上睡前注射長效胰島素），得到明顯的血糖改善效果（mean HbA1c 下降 $0.71 \pm 0.72\%$ ），肺功能也沒有變化，結論顯示若第二型糖尿病病人需要胰島素治療，經由肺部吸入胰島素也可以達到良好的血糖控制。

2001 年美國糖尿病醫學會年度學術大會報告中，Testa 收集分析了 334 位第一型糖尿病病人個案 33，分成每日多次注射胰島素和吸入型胰島素加上睡前注射長效型胰島素兩組追蹤半年時間，得到相似的降血糖效果（起始 HbA1c $8.1 \pm 1.0\%$ ，終點 HbA1c $7.7 \pm 0.9\%$ vs $7.9 \pm 1.1\%$ ），對生活品質的滿意度、治療的接受度，吸入型胰島素明顯優於皮下注射胰島素，等於提供病人一個減少打針次數的治療方式。在第二型糖尿病病人方面，Shinomen 收集分析了 309 位病人個案 34，分成單獨口服藥物、三餐餐前單獨使用吸入型胰島素及兩者併用三組，一共追蹤治療三個月，降血糖效果方面，併用口服藥物與三餐餐前單獨使用吸入型胰島素這兩組明顯優於單獨使用口服藥物（起始 HbA1c $9.3 \pm 1.0\%$ ，終點 HbA1c $7.3 \pm 0.6\%$ vs $7.9 \pm 1.0\%$ vs $9.1 \pm 1.1\%$ ）（ $p < 0.0001$ ），而且對生活品質的滿意度、治療的接受度，併用口服藥物及單獨使用吸入型胰島素這兩組一樣明顯優於單獨使用口服藥物，結論是口服藥物失效時可以先併用吸入型胰島素控制血糖，能夠暫時避免每日胰島素注射的痛苦。Testa、Shinomen 的研究算是目前人數較多的臨床報告。

目前已進入臨床試驗的吸入型胰島素相關產品

目前國內尚無臨床試驗，相關資料是由文獻報告蒐集整理而來，以下介紹謹供參考。

一、Inhale Therapeutic Systems (San Carlos, CA) in collaboration with Pfizer Inc. (New York) 3,35,36

此系統研發的吸入器可以把胰島素顆粒粉末送達肺臟深部，這些微粒小於 5μ

m，經肺泡上皮細胞吸收，再由微血管進入血液循環中，粉末狀的噴霧含有 95% 以上的藥物成份，而一般液狀噴霧則因大量水份稀釋，所以藥物含量很低。粉末狀的胰島素被製成囊包狀 (blister packs)，室溫下可以保存兩年，使用時把囊包放入閃光燈大小 (flashlight size) 的特殊吸入器，經過氣化的機制爆破囊包，產生懸浮的粉末，再由噴嘴(mouthpiece) 深吸一口即可，病人不需經過特殊訓練就能使用這種吸入器，不須使用電力，攜帶方便而且劑量穩定，在臨床試驗中，三餐餐前吸入此類型胰島素，可以達到良好的餐後血糖控制，而且病人接受度都很高，Inhale/Pfizer 系統正在加緊第三階段臨床試驗，預計近期會得到 FDA 的通過。

二、Aradigm Corp (Hayward, CA) / AERx™ -DMS (Diabetes Management System) 3,24,36,37,38

此系統發展一種特殊電子吸入器 (AERx™) 和不同強度的胰島素液體製劑 (U250, U500)，不必把胰島素製成粉末，避免製造過程胰島素凝集變性，而噴霧產生的微粒大小剛好可以經由肺部吸收，在臨床試驗上證明吸入此類胰島素比皮下注射效果還要好，目前已進入第二階段臨床試驗。

三、AIR technology 20

AIR insulin: AIR technology 技術可以產生大顆粒 (large geometric particle size 10-20 μm) 和小顆粒 (aerodynamic size 1-3 μm) 胰島素粉末，經由特製的吸入器，吸入肺臟深部，50% 以上可被肺部吸收。大顆粒胰島素粉末即是慢速作用胰島素 (slow-acting AIR insulin)，PK 值類似 Humulin™ L，小顆粒胰島素粉末就是快速作用胰島素 (fast-acting AIR insulin)，PK 值類似 Humulin™ R。AIR inhaler：形狀如一枝麥克筆 (magic maker pen)，使用時只要病人輕輕一吸即可，不須使用任何動力，胰島素粉末則裝在金屬箔的囊包中 (foil-foil blister)，室溫下可以安全保存。

四、Aero Dose™ inhaler 21

此種吸入器可藉由病人吸氣來啟動胰島素液體 (Humulin™ R U500 insulin) 的汽化，產生 1-6 μm 的微滴，大部分胰島素可經由肺部吸收進入血液循環，吸收作用比皮下注射胰島素還要快，而且不會對肺部造成任何不適。

五、Technosphere / Insulin 23,28,29

Technosphere 是一種新的給藥系統，可以加速藥物經由肺部吸收，利用此給藥系統吸入胰島素，不論是健康志願者或糖尿病人，都可以快速降低餐後血糖，作用效果與靜脈注射胰島素相似，它的優點是作用快速藥效短，個人差異性小，而且使用方便。

發展吸入型胰島素所要面對的問題

一、胰島素的製劑和劑量

在 1970 年代以前臨床試驗都是使用動物的胰島素，動物胰島素對於肺部的刺激和免疫反應會引起病人極大的不適，所以臨床試驗也停滯不前，直到 1987 年 Elliott 使用人類胰島素試驗避免了免疫反應⁹，也減少對病人肺部的刺激，才又喚起大家對吸入型胰島素的期待。Heinemann 使用的是胰島素微結晶粉末¹¹，

Laube 使用的是 500U/mL 的胰島素溶液製劑 10,12, Charkraborti 使用市售人類胰島素加上注射用蒸餾水 19, 近年發展各式粉末胰島素及高單位胰島素溶液配合各式吸入器, 在臨床上都可達到不錯的效果。

在劑量的決定方面, Wigley 使用的是 250U 動物胰島素 8; Laube 以 1U/kg 胰島素控制餐前的血糖 10, 以 1.5U/kg 胰島素控制餐後的血糖 12; Heinnenman 是以吸入 99U 胰島素粉末與皮下注射 10U 胰島素來比較 11; Charkraborti 則是以市售 Actrapid 10-20u 及一般氣喘病人使用的噴霧器, 強調使用的方便性 19; Weiss 則是配合口服降血糖藥及三餐餐前吸入粉末型胰島素來做比較 17。在動物實驗中吸入胰島素在肺部的生物利用率只達到皮下注射的百分之十, 所以使用的劑量可能需要皮下注射的五到十倍左右 8。像 Heinemman, Laube 所做的臨床試驗, 一次吸入胰島素的劑量大約在 50-100U 左右, Skyler 治療病人每天平均使用 12.5mg 胰島素 7,30, 相當於 350 單位胰島素, 相對於傳統的胰島素注射, 吸入型胰島素必須消耗十倍以上的劑量, 所付出的金錢也相對提高, 不論是粉末胰島素或者高單位胰島素溶液, 如何決定適當的吸入劑量, 以免浪費太多胰島素及避免低血糖, 仍是非常重要的課題。

二、吸入器

肺部的吸收面積可達 50-80 平方公尺, 相對的也有很多黏液分泌, 如何使胰島素達到肺泡細胞決定於顆粒大小 11, 顆粒太大 ($>10 \mu m$) 會卡在喉嚨及呼吸道, 顆粒太小 ($<1 \mu m$) 則沒有辦法被肺黏膜吸收, 如何成功的將胰島素送到肺黏膜, 吸入器扮演著非常重要的角色。1971 年 Wigley 以 Devilbiss No 40 噴霧器吸入 250U 動物胰島素 8, 結果只有 10% 被肺部吸收, 推測可能是使用的噴霧器在呼吸的過程中浪費了太多胰島素。Laube 使用 Raindrop 噴霧器 (Puritan Benneth, Lenexa, Kan) 吸入 2cc 500U/ml 胰島素 10, 並控制氣化速度, 得到肺部最佳吸收效果, 成功的控制血糖。Chakraborti 使用氣喘病人吸 salbutamol 的電子噴霧器 (electric nebulizer, micelfluss, made in Italy) 19 配合吸入胰島素也可使血糖下降, 可見一般的吸入器也可以用來吸入胰島素。近年陸續有各式吸入器的發展, 但是各家吸入器都尚在臨床試驗階段, 無論使用何種噴霧器或吸入器, 強調的都是操作簡單、攜帶方便、劑量穩定, 產生適中微粒可以讓肺部吸收。

三、對位肺部的影響

早期注射動物胰島素可能會引起皮膚局部過敏反應, 以及皮下脂肪的萎縮, 吸入肺部也會引起刺激的反應, 近年來使用人類胰島素, 皮下脂肪萎縮已不多見, 經由肺部吸入胰島素, 經過試驗評估並不會引起刺激反應, 肺功能的測定也沒有特別變化 13,14,15,17,,21,26,30,31,38, 但是目前文獻報告臨床試驗中最多收集 300 多位病人 33,34, 最久追蹤兩年時間 26, 大多屬於小型、短期的臨床試驗, 而且都是使用在肺部功能正常的病人, 長期吸入胰島素是否會造成肺部的病變, 仍須等待更多更久的臨床評估, 畢竟一旦肺部引起病變或纖維化, 不僅影響生活品質, 也可能造成生命的危險, 那將是得不償失, 再者如果病人併有肺結核、慢性肺病或是老煙槍, 吸入胰島素是否會有相同的結果或其他不可預期的反應, 尚待

更多臨床評估。

結語

近年的研究證實吸入胰島素可以降低血糖，隨著各種胰島素製劑和吸入器的研發，大大提升吸入型胰島素的穩定性和病人的接受度，吸入型胰島素的上市應該是指日可待。但是到目前為止的臨床報告追蹤時間最長為兩年，長期吸入胰島素是否會造成肺部不適或纖維化，還有待更久的臨床追蹤。雖然各種吸入器的精確率已大幅提升，可是每個病人的使用劑量差異相當大，如何精確的給予每位病人適當的劑量，更有效穩定地控制血糖，也是發展吸入型胰島素的關鍵。目前進入臨床試驗的產品大多是短效胰島素，作用是針對第二型糖尿病人口服藥失效時的輔助療效，或第一型糖尿病人取代短效胰島素注射，使用於三餐餐前吸入以控制飯後血糖，可是大部分病人還須注射長效型胰島素，仍然無法擺脫胰島素注射，如何使吸入型胰島素完全取代口服藥物及皮下胰島素注射顯然還是一條漫長的路，但無論如何，目前吸入型胰島素的發展對糖尿病人已是一大福音。

參考文獻

- 1.Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:599-610.
- 2.Haak T. New developments in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(Suppl 3):S108-13.
- 3.Leslie CA. New insulin replacement technologies:overcoming barriers to tight glycemic control. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1999;66:293-302.
- 4.Trehan A, Ali A. Recent approaches in insulin delivery. *Drug Development and Industrial pharmacy* 1998; 24:589-97.
- 5.Jendle JH, Karlberg BE, Persliden J, et al. Delivery and retention of an insulin aerosol produced by a new jet nebulizer. *J Aerosol Med* 1995; 8:243-54.
- 6.Heubner W, de Jongh SE, Laquer E. Uber inhalation von Insulin. *Klin Wochensh* 1924; 51:2342-3.
7. Gale EA. Two cheers for inhaled insulin. *Lancet* 2001; 357:324-5.
- 8.Wigley FW, Londono JH, Wood SH, et al. Insulin across respiratory mucosa by aerosol delivery. *Diabetes* 1971;20:552-6.
- 9.Elliott RB, Edgar BW, Pilcher CC, et al. Parenteral absorption of insulin from the lung in diabetic children. *Aust Paediatr J* 1987;23:293-7.
- 10.Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 1993;269:2106-9.
- 11.Heinemann L, Traut T, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin. *Diabetic Medicine* 1997;14:63-72.
- 12.Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. The lung as an alternative route of delivery for insulin in controlling postprandial glucose levels in patients with diabetes. *Chest* 1998;

114: 1734-9.

13. Gelfand RA, Schwartz SL, Horton M, et al. Pharmacological reproducibility of inhaled human insulin pre-meal dosing in patients with type 2 diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes* 1998;47(Suppl 1):A99.
14. Cefalu WT, Gelfand RA, Kourides IA. for the Inhaled Insulin Phase II Study Group. Treatment of type 2 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month, multicenter trial. *Diabetes* 1998;47(Suppl 1):A61.
15. Skyler JS, Gelfand RA, Kourides IA. for the Inhaled Insulin Phase II Study Group. Treatment of type 1 diabetes mellitus with inhaled human insulin: a 3-month, multicenter trial. *Diabetes* 1998;47(Suppl 1):A61.
16. Farr S, McElduff A, Ward E, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin administered as different strength solutions to healthy volunteers. *Diabetes* 1998;47(Suppl 1):A61.
17. Weiss SR, Berger S, Cheng SL, et al. Adjunctive therapy with inhaled human insulin in type 2 diabetes patients failing oral agents: a multicenter phase II trial. *Diabetes* 1999; 48(suppl 1):A12.
18. Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, et al. Improved patient satisfaction with inhaled insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus: results from a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes* 1999;48(suppl 1):A13.
19. Chakraborti RN. Bronchopulmonary absorption of aerosolised insulin. *J Indian Med Assoc* 1999;97:493-5.
20. Hrkach J, Batycky R, Chen D, et al. AIR insulin: complete diabetes therapy via inhalation of fast-acting and slow-acting dry powder aerosols. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A9.
21. Fishman R, Guinta D, Chambers F, et al. Insulin administration via the AeroDose™ inhaler: comparison to subcutaneously injected insulin. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A9.
22. Heise T, Rave K, Bott S, et al. Time-action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin Lispro and regular insulin. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A10.
23. Rave KM, Heise T, Pfitzner A, et al. Results of a dose-response study with a new pulmonary insulin formulation and inhaler. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A75.
24. Brunner GA, Balent B, Sendlhofer G, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus subcutaneous insulin in subjects with type 1 diabetes--a glucose clamp study. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A76.
25. Cappelleri JC, Gerber RA, Bell-Farrow AD, et al. Improved patient satisfaction with inhaled insulin in subjects with type 2 diabetes mellitus: results from a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A100.
26. Cefalu WT, Balagtas CC, Landschulz WH, et al. Sustained efficacy and pulmonary

safety of inhaled insulin during 2-years of outpatient therapy. *Diabetes* 2000;49(suppl 1): A101.

27. Gerber RA, Cappelleri JC, Bell-Farrow AD, et al. Improved patient satisfaction with inhaled insulin in subjects with type 1

diabetes mellitus after one year: results from a multicenter extension trial. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A108 .

28. Pfutzner A, Heise T, Steiner S, et al. Inhaled Technosphere/ Insulin shows a low variability in metabolic action in type 2

diabetic patients. *Diabetes* 2000;49(suppl 1) : A121.

29. Steiner S, Rave K, Heise T, et al. Bioavailability and pharmacokinetic properties of inhaled dry powder Technosphere/ Insulin. *Diabetes* 2000;49(suppl 1):A126.

30. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357:331-5.

31. Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134:203-7.

32. Cefalu WT. Inhaled insulin: a proof-of-concept study. *Ann Intern Med* 2001; 134:795.

33. Testa MA, Turner RR, Hayes JF, et al. Patient satisfaction and quality of life in type 1 diabetes: a randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2001;50(suppl 2): A45.

34. Simonson DC, Hayes JF, Turner RR, et al. Treatment satisfaction and preferences in type 2 diabetes: a randomized trial of

oral agents vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2001;50(suppl 2):A131.

35. Insulin inhalation (Pfizer/Inhale therapeutic systems). HMR 4006. *Drugs in R & D* 1999;2:112-3.

36. Mecikalski M. Insulin by inhalation? *Chest* 1999;116:581.

37. Insulin inhalation (Aradigm Corporation). NN1998. *Drugs in R&D* 1999;2:110-1.

38. Kipnes M, Otulana B, Clauson P, et al. A comparison of the pharmacodynamic effects of inhaled insulin versus subcutaneous insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48(suppl 1):A95.

Development of Inhaled Insulin

Tze-Pao Huang

Devison of Metabolism, Department of Internal Medicine ,
St Martin De Porres Hospital, Chia-Yi, Taiwan

Insulin remains indispensable in the treatment of diabetes mellitus since its discovery. The discomfort associated with injection has led many investigators to search for an alternative route for insulin administration. The richly vascularized surface of the alveoli and highly permeable, making inhalation an attractive alternative to delivering drugs. Due to significant improvements of the inhalation devices nowadays, intrapulmonary insulin delivery has become a promising way of insulin application. Clinical studies have recently proven the efficacy and reproducibility of inhaled insulin as an adjunctive therapy in diabetes mellitus. (J Intern Med Taiwan 2001;12:235-240)