

**Aerosol ad inalazione dell'acido all trans retinoico per la somministrazione polmonare mirata. di Brooks AD, Tong W, Benedetti F, Kaneda Y, Miller V, Warrell RP Jr.**

**Cancer Chemother Pharmacol 46(4):313-8.**

I retinoidi hanno evidenziato una promettente attività sia per la chemioprevenzione del cancro sia come trattamento per l'enfisema. Tuttavia, la somministrazione cronica per via orale di queste sostanze è ostacolata dagli effetti collaterali sistematici, compresa la disfunzione epatica, le malformazioni scheletriche, l'iperlipidemia, l'ipercalcemia ed altre reazioni. Per migliorare questa terapia potenzialmente utile, abbiamo sviluppato un sistema per l'aerosol dei retinoidi che ha aumentato sostanzialmente la loro biodisponibilità locale. Abbiamo confrontato la biodistribuzione e la farmacocinetica di una formulazione inalata d'acido all trans retinoico (all-trans-Ra), che è stato inserito in un inalatore a dose misurata, dopo somministrazione sia intratracheale (IT) sia endovenosa (IV) in ratti maschi Sprague-Dawley. Dopo somministrazione della sostanza, gli animali anestetizzati sono stati uccisi dopo 5 minuti e dopo 1, 2, 4, 6 e 24 h. Il plasma e campioni emulsionati di fegato e tessuti polmonari sono stati dissecati, estratti e congelati prima di misurare la concentrazione di all-trans-Ra mediante cromatografia liquida ad alto rendimento (HPLC). L'aerosol e l'iniezione IT di all-trans-Ra hanno evidenziato un'emivita polmonare significativamente più lunga della sostanza (entrambe 5-17 h), un picco più basso di concentrazione nel siero (aerosol 71 +/- 31 ng/ml, IT 68 +/- 50 ng/ml) e livelli più bassi nel fegato (aerosol 111 +/- 28 ng/g degli, IT 753 +/- 350 ng/g) rispetto alla stessa dose somministrata IV (2 h, 838 +/- 56 ng/ml, 4.258 +/- 1.006 ng/g, rispettivamente;  $P < 0,05$  per ogni confronto). L'esame istologico dei polmoni e della trachea non ha evidenziato irritazione focale attribuibile alla sostanza dopo la somministrazione di una singola dose. Questi risultati indicano che l'aerosol dei retinoidi può offrire una pratica alternativa alla somministrazione orale sistematica per le sperimentazioni di chemioprevenzione o il trattamento delle affezioni polmonari. Questo metodo può aumentare sostanzialmente l'indice terapeutico di questi composti riducendo le complicazioni sistematiche associate al dosaggio a lungo termine.