



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Revisión de las Distintas Formulaciones para la Administración de Insulina en Diabetes Mellitus tipo I y II**

Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2018

**Autor:** Borja Vera Andreu

**Modalidad:** Revisión bibliográfica

**Tutor/es:** María Isabel González Álvarez, Marta González Álvarez

# Índice

Resumen .....	2
Introducción .....	2
<b>Metabolismo de la glucosa</b> .....	3
<b>Insulina</b> .....	4
<b>Glucemia</b> .....	8
<b>Hemoglobina Glicosilada</b> .....	9
<b>Diabetes Mellitus</b> .....	9
<b>Diabetes Mellitus Tipo 1</b> .....	9
<b>Diabetes Mellitus Tipo 2</b> .....	10
<b>Diagnóstico de la Diabetes</b> .....	10
<b>Tratamiento de la Diabetes</b> .....	12
Objetivos .....	16
Material y métodos .....	16
Resultados y Discusión .....	18
<b>Vía Subcutánea</b> .....	19
<b>Vía Pulmonar</b> .....	21
<b>Vía Oral</b> .....	25
a. <b>Polímeros</b> .....	26
b. <b>Inhibidores enzimáticos</b> .....	30
c. <b>Potenciadores de Absorción</b> .....	30
d. <b>Modificaciones químicas</b> .....	31
e. <b>Estrategias basadas en receptores</b> .....	31
f. <b>Estrategias recientes</b> .....	31
d. <b>Nanotecnología</b> .....	33
<b>Vía Cutánea</b> .....	33
<b>Vía Intranasal</b> .....	35
<b>Vía Sublingual</b> .....	36
Conclusiones .....	36
Bibliografía .....	37

# Resumen

La diabetes es un conjunto de trastornos que cursan con hiperglucemia. Se trata con cambios higiénico dietéticos, medicación y con insulina. La insulina es una hormona peptídica que activa diferentes vías que convergen en la disminución de los niveles de glucosa plasmáticos y normalmente se encuentra disminuida o se ha creado resistencia en el caso de diabetes. Para administrar la insulina se usa la vía subcutánea, ya que es la vía favorable para la absorción de proteínas intactas. Informes de la OMS demuestran que la prevalencia mundial de la enfermedad es cada vez mayor. Debido a esto, la investigación sobre la diabetes se encuentra en aumento.

En cuanto a las vías de administración, estas se encuentran en constante investigación y evolución con el fin de crear alternativas más accesibles y evitar las inyecciones diarias. La vía pulmonar requiere el uso de inhaladores. La vía oral es la más usada para la administración de medicamentos y por ello es la vía que más se está investigando, para superar diversas barreras que limitan esta vía. La vía tópica es una buena alternativa a la subcutánea, usa parches con microagujas indoloros y seguros. La vía sublingual también es una buena opción, pese a que no haya mucha investigación sobre ella. Por último, la vía intranasal, da problemas para administrar la insulina, aunque se está investigando para la administración de glucagón para tratar hipoglucemias.

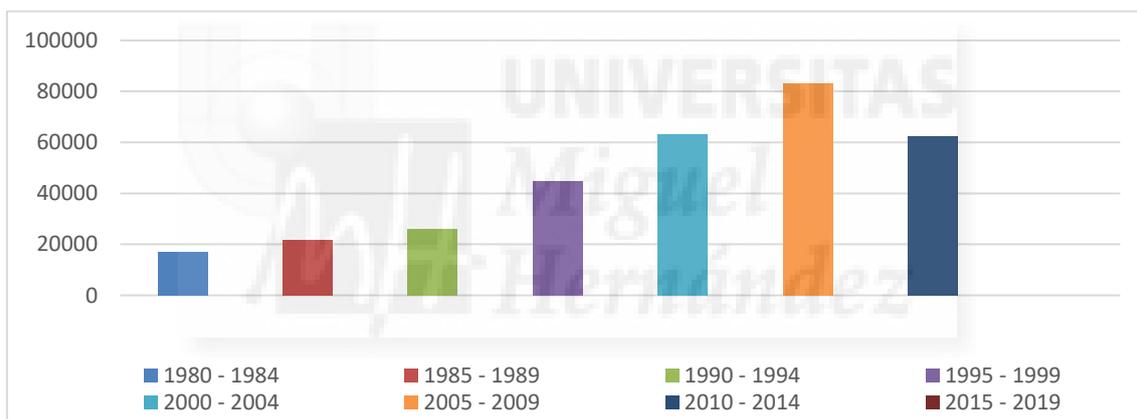
## Introducción

Según la OMS (1), el número de casos diabetes ha aumentado de 108 millones de personas en 1980, una prevalencia del 4.7%, a 422 millones de habitantes, el 8.5% de la población mundial en 2014, lo que supone que en tan solo 34 años se ha cuadruplicado el número de personas que padecen esta enfermedad. Este aumento se debe a la diabetes tipo 2, relacionada en gran medida con el estilo de vida de las personas (aunque también tiene un componente genético),

dándose antes solo en adultos y ahora también en niños. La diabetes tipo 1 es una enfermedad congénita y su epidemiología no se ve afectada por factores externos.

La diabetes representa la causa directa de la muerte de 1.6 millones de personas en 2015 y la hiperglucemia que se asocia a ella de 2.2 millones en 2012. Un 43% de todas estas muertes se han producido en personas menores de 70 años, sobre todo en países de ingresos bajos y medianos.

El aumento de la diabetes en la sociedad ha hecho que aumente también la investigación acerca de ella. En el gráfico se muestra el número de referencias que se encuentran en MedLine a través de PubMed usando el descriptor "Diabetes Mellitus" en intervalos de tiempo de 5 años a partir de 1980 hasta la actualidad. La investigación va en aumento, salvo por el último tramo que aún no está completo (Figura 1).



**Fig. 1. Evolución del número de artículos sobre diabetes mellitus**

## Metabolismo de la glucosa

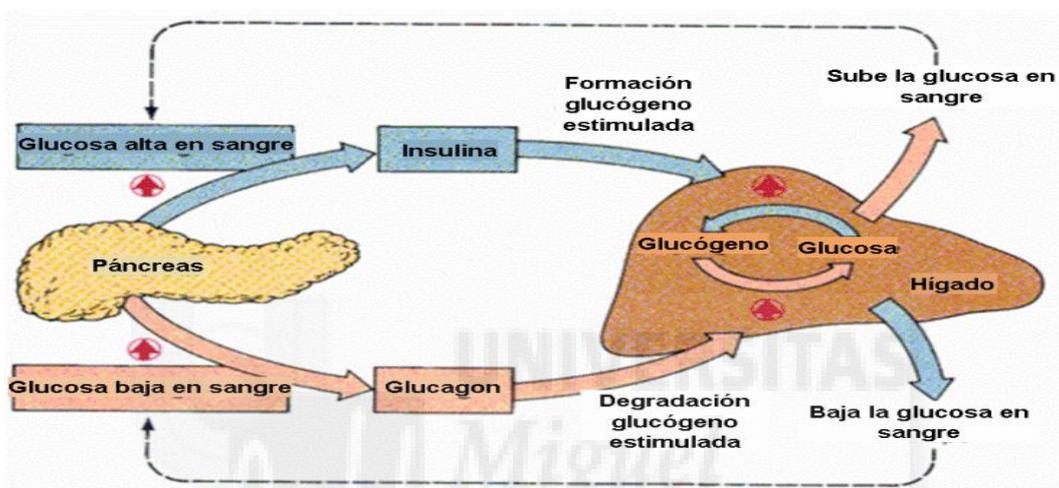
La glucosa (2) es un monosacárido que resulta una excelente fuente energética, se oxida a dióxido de carbono y agua, con una variación de la energía libre estándar de  $-2840 \text{ KJ/mol}$ . Polisacáridos y disacáridos pasan a monosacáridos por acción de las enzimas digestivas, se absorben y se transforman en intermediarios de la glucosa.

El glucógeno es la forma en que la glucosa se almacena en el organismo por la reacción de glucogénesis. En caso de necesidad, la glucosa se libera de este polímero mediante la reacción de glucogenólisis.

La glucólisis es una reacción enzimática en la que una molécula de glucosa se degrada y da lugar a dos moléculas de piruvato, moléculas que pueden ser sustrato de distintas reacciones con el fin de conseguir energía y estas se absorben y pasan al hígado, donde pasan la reacción de la glucólisis.

La gluconeogénesis es el proceso mediante el cual se obtiene glucosa a partir de piruvato, lactato u otros intermediarios de la glucosa.

Estos procesos están regulados recíprocamente por hormonas como se muestra a continuación (Figura 2).

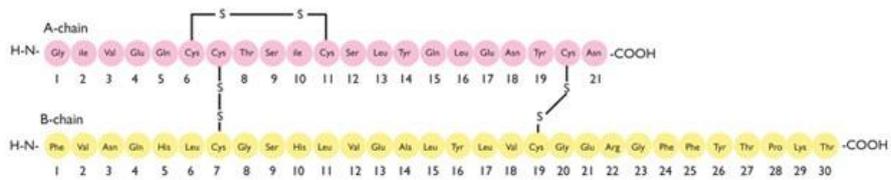


**Fig. 2. Regulación de la glucosa por hormonas.**

En una persona sana, la insulina se secreta cuando la glucosa se encuentra en concentraciones altas en sangre, favoreciendo las reacciones que disminuyen su concentración, tales como glucogénesis y glucólisis. Cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos, el glucagón es la hormona que se encarga de la de subirlos mediante la estimulación de reacciones que aumenten la glucosa en sangre, como la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

## Insulina

La insulina (3) (Figura 3) es un polipéptido de 51 aminoácidos que se sintetiza en células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en el páncreas a partir de sus precursores proinsulina y preproinsulina, que se transcribe a partir de un gen en el brazo corto del cromosoma 11, sensible a la glucosa gracias a la acción combinada de los transportadores de glucosa GLUT2 y la glucocinasa.



© ABPI 2005

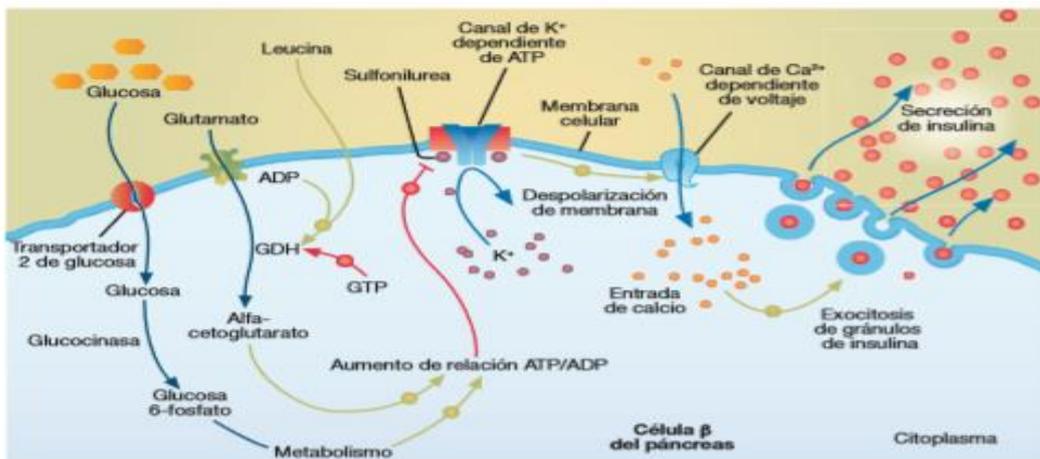
### Fig 3. Insulina humana

La insulina se almacena en gránulos formando cristales en los que se encuentran dos átomos de zinc unidos a seis moléculas de insulina.

La liberación de insulina por parte del páncreas depende de varios factores químicos, nerviosos y hormonales y tiene una secreción continua en forma de pulsos frecuentes. La insulina se vierte a la vena porta y llega al hígado. Después de cada comida, se produce una liberación de insulina intensa, seguida de una segunda liberación de insulina menor, aunque de mayor duración. La liberación de insulina depende de canales de  $K^+$  dependientes de ATP, primero, la glucosa entra a la célula través de los transportadores GLUT2, se metaboliza a glucosa-6-fosfato por la enzima glucocinasa, aumenta el ATP intracelular y se cierran los canales de  $K^+$  y se despolariza la célula, abriendo los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L de membrana. El calcio entra y se une a la calmodulina, produciendo una serie de procesos que terminan con la liberación de insulina (Figura 4).

### Fig 4. Mecanismo de secreción de insulina

En las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans se producen la somatostatina y el



glucagón. Este último aumenta la liberación de insulina y de somatostatina que es capaz de inhibir la liberación tanto de la insulina como del glucagón.

La insulina se une a receptores de membrana insulínicos, proteínas con dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  duplicadas y unidas por puentes disulfuro. La insulina se une en la subunidad  $\alpha$ , produciendo una fosforilación en la subunidad  $\beta$  y este fosforila sustratos del receptor insulínico (IRS) que se fijan a dominios de SH<sub>2</sub> de otras proteínas que se unen a las proteínas Sos y activan las Ras y la cascada de proteínas cinasas.

La acción de la insulina es pleiotrópica, (está formada por un conjunto de acciones), tras la unión de la insulina al receptor, se produce el transporte de hexosas por activación de transportadores GLUT1 y exocitosis de transportadores GLUT4 a la membrana, se altera la actividad de las enzimas, se modifica la regulación de genes y se internaliza el receptor, disminuyendo su cantidad y su fosforilación por proteínas cinasas. Luego hay otras acciones más tardías tales como la síntesis de ADN que provoca funciones propias de factores de crecimiento.

La acción metabólica, se debe a la activación intracelular de procesos de defosforilación y fosforilación enzimáticas por cinasas y fosfatasa, provocadas por la activación inicial de la proteína tirosincinasa. Primero se defosforila la glucógeno sintetasa y la pirúvico deshidrogenasa, se activan y se produce la síntesis de glucógeno y de acetil Coa, con la consiguiente síntesis de ácidos grasos. También se activa la glucólisis y se inhibe la gluconeogénesis llevando al gasto de glucosa desde el plasma, disminuyendo la glucemia.

En cuanto a los efectos específicos en cada órgano de acción de la insulina, en el hígado favorece la acción de la glucógeno sintetasa, aumentando la producción de glucógeno, el consumo de glucosa y la inhibición de la gluconeogénesis. En el músculo activa transportadores, aumentando la velocidad de entrada de glucosa, induce a la glucógeno sintetasa e inhibe la fosforilasa. En el tejido adiposo inhibe la lipasa intracelular y con ello favorece el depósito de ácidos grasos. La insulina no influye en el transporte de glucosa al cerebro, donde es el único carburante metabólico en condiciones normales.

La obtención de insulina para el tratamiento de la diabetes consiste en usar la tecnología recombinante para introducir plásmidos de ADN en la bacteria *Escherichia coli* o levaduras.

En cuanto a sus características farmacocinéticas: la semivida de la insulina es de 2-5 minutos. El jugo gástrico es capaz de hidrolizarla, es por ello que se administra por vía parenteral, en una solución cristalina, a través de plumas precargadas (Figura 5).

La absorción no solo está condicionada por la estructura de la insulina, también influye el pH de la preparación, concentración, lugar de la inyección, profundidad, irrigación de la zona, temperatura, la degradación, anticuerpos antiinsulina, etc. Una absorción rápida se produce con un pH neutro, un tamaño pequeño de los cristales de insulina, concentraciones menores y alta profundidad de la inyección en zonas como el abdomen.

La insulina se degrada principalmente en el hígado y en menor grado en el riñón, por lo que la insuficiencia hepática o renal, o medicamentos que sean inhibidores o inductores enzimáticos, modifican la semivida de la insulina. También se degrada por receptores específicos celulares y por internación en células.



**Figura 5. Pluma precargada para la administración de insulina subcutánea**

En cuanto a sus reacciones adversas, la más característica, que se debe a un exceso de insulina, es la hipoglucemia, un nivel de azúcar en sangre menor el óptimo, lo que causa síntomas de hiperactividad vegetativa simpática y parasimpática hambre, temblor, mareos, confusión y sensación de ansiedad o debilidad, sobre todo con los preparados de acción rápida y corta. Es posible, aunque infrecuente, que algunos preparados de insulina den reacciones alérgicas, o resistencia por aparición de anticuerpos antiinsulina. Se pueden dar reacciones lipodistróficas, por atrofia o hipertrofia de los tejidos subcutáneos de

los lugares donde se inyecta la insulina y por último, los edemas insulínicos, que son pasajeros y aún no se han establecidos.

## Glucemia

La glucemia (4) es el nivel de glucosa en sangre y varía en función del consumo de alimentos, siendo más bajo en ayunas, en torno a 70 y 100 mg/dl (3.9 a 5.6 mmol/l) los valores normales y más altos después de comer variando en función de los alimentos ingeridos. En una medición aleatoria, normalmente el resultado saldría por debajo de 125 mg/dl (6.9 mg/dl). En ayunas, un resultado de 100 a 125 mg/dl (5.6 a 6.9 mg/dl) es indicativo de padecer prediabetes, una alteración de la glucosa que incrementa el riesgo a desarrollar diabetes tipo 2, mientras que un nivel de 126 mg/dl (7 mmol/l) o más es casi siempre significativo de padecer diabetes. En una medición aleatoria, un resultado igual o mayor a 200 mg/dl (11 mmol/l) significa a menudo que se padece diabetes y se deberá confirmar con una medición de hemoglobina glicosilada o con una prueba de tolerancia a la glucosa.

Para medir la glucemia, se usan unos aparatos llamados glucómetros (5) (Figura 6), que funcionan acoplándoles unas tiras medidoras de glucosa y depositando la sangre el extremo, que subirá por capilaridad (algunas se tienen que manchar de sangre en una zona concreta), entonces se produce un microvoltaje que activa una reacción química en la que la enzima glucosa oxidasa que se encuentra en la tira se une a la glucosa, oxida la glucosa y se desprenden electrones que pueden ser medidos por el glucómetro por unos electrodos que generan una corriente eléctrica que se envía al medidor.



**Fig. 6. Glucómetro de la marca *Accu Chek***

## **Hemoglobina Glicosilada**

La glucosa que circula en la sangre es capaz de unirse a la hemoglobina de los glóbulos rojos y permanecer unida durante un periodo de 90 a 120 días, unos tres meses.

La medida de la hemoglobina glicosilada (6) da un resultado indicativo de la glucosa promedio en los tres últimos meses, pudiendo usar esta prueba para el diagnóstico de la diabetes, sola, o para observar si el tratamiento funciona correctamente. Un resultado de hemoglobina glicosilada menor a 5.7% es indicativo de no padecer diabetes, si el resultado se encuentra entre 5.7 a 6.4%, prediabetes y si es mayor de 6.4%, es indicativo de diabetes.

## **Diabetes Mellitus**

La diabetes mellitus (3,7) es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por hiperglucemia e intolerancia a la glucosa. Existen varios tipos de diabetes (8), la tipo 1, tipo 2, gestacional, relacionada con la fibrosis quística o secundaria a medicamentos tales como los glucocorticoides, aunque en esta revisión se hará especial hincapié en los dos primeros tipos.

### **Diabetes Mellitus Tipo 1**

La diabetes tipo 1 (3,8) se suele manifestar durante la infancia y está asociado a un componente genético. Esta herencia predispone a padecer diabetes, pero no transmite la enfermedad en sí. Otro factor que influye en el desarrollo de esta patología es el componente autoinmune, en el que el sistema inmune daña las células productoras de insulina y un componente ambiental, que puede ser un virus, una bacteria, o algún otro agente. Se caracteriza por deficiencia de insulina, un aumento de la glucemia repentino con rápida progresión a cetoacidosis diabética y muerte en caso de no ser tratada. Los síntomas, a parte de la elevada glucemia son poliuria (necesidad de orinar), polidipsia (sed inusual), polifagia (hambre extrema), pérdida de peso, fatiga e irritabilidad

extrema. Son tratadas con insulina, normalmente de manera subcutánea varias veces al día y se complementa con una dieta en la que no se eleve la glucemia.

## **Diabetes Mellitus Tipo 2**

La diabetes tipo 2 (3,8) se debe a una resistencia a la insulina, con aumento de los niveles de esta y puede que con intolerancia a la glucosa, además de hiperglucemia. Suele presentarse en adultos, aunque no es exclusiva de estos. Está muy asociada a la obesidad, sobre todo la de tipo androide (forma de manzana) ya que a mayor grosor del tejido adiposo abdominal mayor resistencia a la insulina. También tiene un componente genético. Los síntomas de esta clase de diabetes incluyen síntomas típicos de la diabetes tipo 1, infecciones frecuentes y recurrentes en piel, encías y vejiga, visión borrosa, cortes y hematomas que tardan en desaparecer y hormigueo o entumecimiento de extremidades.

En este tipo de diabetes, el tratamiento incluye fármacos, puede incluir insulina o no (insulinodependiente o no insulinodependiente) y una modificación en la dieta del paciente, para evitar aumentos de los niveles de glucemia en sangre.

## **Diagnóstico de la Diabetes**

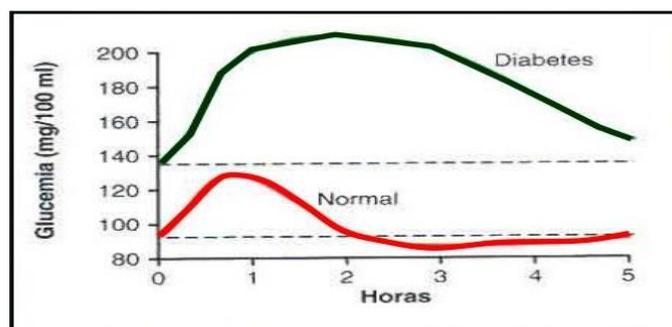
Existen diversas pruebas (8,9) para el diagnóstico de la diabetes, en el caso de la diabetes de tipo 1, las pruebas se realizan a aquellas personas que presentan los síntomas típicos de la enfermedad. En los casos de diabetes tipo 2, se realizarán las pruebas a aquellas personas que tengan más de 45 años, a las que tengan entre 19 y 44 años con obesidad u otro factor de riesgo y a las mujeres que hayan tenido diabetes gestacional. Debido a que la diabetes tipo 2 está aumentando en la población infantil, también se recomienda realizar las pruebas a niños entre 10 y 18 años con obesidad u otros factores de riesgo.

La prueba diagnóstica más usada es la medida de la glucosa plasmática (10) en ayunas, medir la concentración de glucosa en sangre (tal como se ha explicado anteriormente) sin que el paciente haya consumido nada en las anteriores 8 horas. También se puede usar la prueba para llevar un control de la glucosa y

comprobar que el tratamiento funciona correctamente. Es posible hacer una medición de la glucosa al azar, aunque el resultado varía en función de los alimentos que haya ingerido el paciente. La prueba de la hemoglobina glicosilada nos permite observar el promedio de glucosa en sangre en los últimos tres meses, no es necesario hacerlo en ayunas.

Otra prueba que se realiza, es la prueba de sobrecarga oral de glucosa o test de O'Sullivan, esta prueba se realiza sobre todo en mujeres embarazadas, para comprobar si padecen diabetes gestacional. Consiste en una medición de la glucosa en sangre después de que la persona haya consumido una solución de glucosa, si el resultado es muy alto, sobre 135 a 140 mg/dl, pasaría a hacerse la prueba de tolerancia oral a la glucosa

La prueba de tolerancia oral a la glucosa, comienza con una medición de la glucosa en sangre en ayunas, luego se da a tomar una solución de glucosa y se toma otra muestra cada hora durante dos a tres horas. Con los resultados de cada muestra se realiza una curva de tolerancia a la glucosa (Figura 7) y con ella se descarta o confirma el diagnóstico de diabetes. En la Figura 6 se muestran dos curvas, la curva roja muestra el comportamiento normal en el que la glucosa en sangre aumenta hasta un pico que se encuentra por debajo de 140 mg/dl y después baja en las siguientes horas, manteniéndose constante. En la curva verde, propia de un paciente con diabetes, la glucosa aumenta hasta un máximo que es mayor a 200 mg/dl manteniéndose así durante 3 horas.



**Fig. 7. Curva de tolerancia a la glucosa.**

En cuanto a la interpretación de resultados de cada prueba, se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1)

	Normal	Prediabetes	Diabetes
Concentración de glucosa	70 – 100 mg/dl	100 – 125 mg/dl	> 125 mg/dl
Hemoglobina Glicosilada	< 5.7 %	5.7 – 6.4 %	> 6.4 %
Tolerancia a la glucosa	< 139 mg/dl	140 – 199 mg/dl	> 200 mg/dl

**Tabla 1. Resumen de los resultados de las pruebas para el diagnóstico de la diabetes.**

## Tratamiento de la Diabetes

Como bien se ha mencionado, el tratamiento para la diabetes (3) puede incluir fármacos, insulina y modificación de hábitos higiénico-dietéticos.

El tratamiento se inicia con 0.1 U/Kg/día, con ajustes las primeras semanas y después subir a 0.2 o 0.3 U/Kg/día en el caso de los niños. Los adultos ya pueden requerir de 0.2 a 1 U/Kg/día, con requerimientos más estables.

La rutina de la diabetes tipo 1 empieza con una inyección de insulina basal (de acción prolongada) con otra de acción corta antes de cada comida, lo que se conoce como insulina prandial. Otra opción es insulina NPH (neutral protamine hagedorn) de acción intermedia en combinación con una regular por la mañana, regular en la comida y NPH por la noche, estrategia válida también para pacientes de diabetes mellitus tipo 2. Se puede seguir la regla de los dos tercios, en la que aproximadamente dos tercios de la insulina administrada diariamente es basal, variando según la dieta y la resistencia a la insulina. En cetoacidosis diabética (acumulación de cetonas que se produce por una alta glucemia y bajo nivel de insulina, lo que comienza con sed, sequedad de boca y micciones frecuentes y continúa con diarrea, vómitos dificultad para respirar confusión pérdida de apetito debilidad y olor frutal en el aliento) se administra inicialmente altas dosis, 2 – 10 U por hora de forma intravenosa para conseguir disminuir la glucemia.

En el caso de la diabetes tipo 2, su rutina no tiene porqué incluir insulina, hay casos en que la hiperglucemia puede ser controlada con solo medicamentos, un cambio de la dieta, ejercicio con regularidad y un control de la glucemia. Otros casos requieren también una administración de insulina, con precaución para evitar en este caso la hipoglucemia, es por ello que es preciso educar al diabético. Su tratamiento exige la administración inmediata de glucosa, utilizando la vía más apropiada a la situación y la gravedad del cuadro: oral en caso de mantenimiento de la conciencia o por vía intravenosa (20-50 mL de solución hipertónica de glucosa) en caso de pérdida de conciencia. El glucagón, 1 mg por vía intramuscular, puede ser suficiente para recuperar la conciencia en unos 15 min.

Los fármacos son usados solo en el caso de la diabetes tipo 2. Existen fármacos estimulantes de la secreción de insulina, fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina, fármacos que inhiben la absorción de glucosa y fármacos coadyuvantes a la insulina.

Entre los fármacos estimulantes de la insulina tenemos:

- Sulfonilureas, derivados de las sulfamidas, con una estructura activa hipoglucemiante sulfonilurea. Su mecanismo de acción se basa en provocar la liberación de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas al aumentar la sensibilidad a la glucosa uniéndose a los canales de  $K^+$  dependientes de ATP, en a la subunidad SUR1 en el páncreas, SUR2A en miocitos esqueléticos y SUR2B en la fibra lisa, cerrando el canal y despolarizando la célula, produciendo la liberación de insulina. En cuanto a sus características farmacocinéticas, se absorben por vía oral, se unen a proteínas plasmáticas entre el 88 y el 99% y presentan un volumen de distribución pequeño. Se elimina casi exclusivamente por la bilis, aunque la insuficiencia renal puede hacer que se prolongue su acción. La reacción adversa más común es la hipoglucemia, también pueden aumentar el peso, molestias gastrointestinales ligeras y reacciones de hipersensibilidad, localizadas o generalizadas en la piel y médula ósea. Se han descrito casos de icterias colestásicas.

Pertenece a este tipo la tolbutamida, clorpropamida o glibenclamida.

- Derivados de la Meglitinida, la parte no sulfónica de la glibenclamida, capaz de unirse a los canales de  $K^+$  dependientes de ATP, acción dependiente de la presencia de glucosa. Se derivan dos análogos: la repaglinida, un enantiómero S activo del ácido carbamoil-meilbenzoico, y la nateglinida, un derivado de la D-fenilalanina. En comparación a la sulfonilureas, son mejores que estas para controlar la glucemia postprandial, ya que su acción está estrictamente ligada a la glucosa en sangre y es incapaz de actuar en ausencia de esta. Se absorben por vía oral con rapidez, en menos de 1 hora llega la máxima concentración, se una a proteínas plasmáticas en un 98%, una semivida menor de 1 hora por su alta metabolización por la CYP3A4 y glucoronidasas. Sus reacciones adversas son hipoglucemia, aunque de menor intensidad que las sulfonilureas, molestias gastrointestinales moderadas y con muy baja frecuencia produce reacciones de hipersensibilidad.

Los fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina bajan los niveles de insulina en comparación a los anteriores, lo que es beneficioso sobre la dislipemia, la hipertensión o la actividad fibrinolítica.

- Las biguanidas, siendo la metformina la única comercializada, es antihiper glucemiante. Produce su acción sin afectar a la secreción pancreática de insulina aunque es inactivo en ausencia de insulina. Entre sus acciones encontramos aumento de la penetración de la glucosa en tejidos y aumento de su metabolización por glucólisis anaeróbica, reduce la gluconeogénesis hepática, la síntesis de glucosa y su absorción intestinal. Mejora el perfil dislipidémico y el estado fibrinolítico. Se absorbe bien por vía oral, no se fija a proteínas plasmáticas, no sufre biotransformación y se elimina casi por completo por orina en forma activa, con una semivida de 2 – 4 horas. Se administra 2 - 3 veces al día. Puede producir molestias gastrointestinales y acidosis láctica, que puede llegar a ser mortal, pero solo en dosis tóxicas o normales en casos de insuficiencia renal, cardíaca, hepática o alcoholismo. No produce hipoglucemia.

- Tiazolidindionas, son antihiper glucemiantes que sensibilizan e incrementa la acción de la insulina, fijándose en un receptor nuclear, que desencadena la transcripción de ADN y aumenta la síntesis de enzimas inducidas por la insulina. Las glitazonas aumentan la expresión de los transportadores GLUT1 y GLUT4 y la glucógeno sintetasa. Reducen la gluconeogénesis hepática, disminuyen factor de necrosis tumoral que interviene en la aparición de insulinoresistencia y promueven la diferenciación de preadipocitos sensibles a la insulina. Se absorben por vía oral, llegando a su concentración máxima en 1 hora. Se unen a proteínas plasmáticas en un 99%, se metabolizan por N-desmetilación e hidroxilación CYP2C8/9. Pueden producir retención de líquidos, anemia, aumento de peso, molestias gastrointestinales y disminuir la densidad ósea.

Fármacos que inhiben la absorción de glucosa:

- Los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas inhiben aquellas enzimas del lumen intestinal necesarias para hidrolizar polisacáridos, oligosacáridos y disacáridos en monosacáridos y son necesarias para la absorción de azúcares, haciendo que la subida de la glucemia postprandial sea más leve. Las reacciones adversas más frecuentes son: flatulencias, distensión abdominal, diarrea y borborigmos debidos a la fermentación de azúcares no absorbidos.

Por último, los fármacos coadyuvantes a la insulina:

- La pramlintida, es un análogo de la insulina cosegregada por las células  $\beta$  por los mismos estímulos y por las mismas células.
- Las moléculas miméticas del GLP-1, como la exenatida, imitan a la incretina GLP-1, que tiene funciones de estimulación de secreción de insulina por las células  $\beta$ , supresión del glucagón posprandial, control de la saciedad y enlentecimiento de la evacuación gástrica. Se administra por vía subcutánea en dosis de 5 – 10  $\mu$ g dos veces al día.
- Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) inhiben la enzima que hidroliza a la incretina GLP-1, aumentando su concentración y con ello

sus efectos. La sitagliptina y la valdeglipitina son fármacos pertenecientes a este grupo.

## Objetivos

La realización de esta revisión sistemática tiene como objetivos:

- Determinar las vías de administración a través de las cuales se puede administrar insulina.
- Describir las características de las formulaciones más interesantes para cada vía tanto las comercializadas como las que están en fase de investigación.
- Realizar un análisis crítico de las mismas.

## Material y métodos

Una revisión sistemática (11) consiste en revisar aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios para resumir la información de un tema determinado. Tras la búsqueda de artículos relacionados con el tema, se analizan y después se comparan.

La búsqueda de información ha comenzado por la visita de distintas enciclopedias online y libros en físico para la introducción, donde aparecen definiciones, procedimientos y demás información ya establecida, útil para describir la situación actual de la diabetes, diagnóstico y tratamiento. Para "Resultados y Discusión" se lleva a cabo la búsqueda de información utilizando la base de datos Medline, a través de PubMed.

PubMed es un motor de búsqueda gratuito desarrollado y mantenido por el Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (NCBI) en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos localizada en el Instituto Nacional de la Salud (NIH). Tiene acceso a la base de datos MedLine, revistas de ciencias y libros online relacionados con la bioquímica y las ciencias de la salud.

Al inicio de la búsqueda de artículos relacionados, primero se asignó los descriptores de ciencias de la salud que se usarán para población, intervención

y resultado en la biblioteca virtual en salud. Obtenemos “Diabetes Mellitus”, “Insulin” y “Blood Glucose”. Para más exactitud se añade otro descriptor para cada vía de administración, escogiendo “Administration, Oral”, “Administration, Sublingual”, “Administration, Inhalation”, “Administration, Cutaneous” “Administration, Intranasal” e “Injections, Subcutaneous”. Se han seleccionado las vías de administración que otorguen al paciente una alternativa cómoda a la subcutánea, por ello se han descartado vías como la intravenosa, que necesita personal formado para ello, la vaginal, que puede interaccionar con anticonceptivos vaginales, la flora bacteriana y además es una vía que no está disponible para todos los pacientes y por último, la vía anal, que presenta una absorción muy variable y limitaciones similares a la vía oral, siendo esta más cómoda, por lo que se invierte más investigación.

Primero se realizó una búsqueda preliminar con el fin de orientar el trabajo, sin tener en cuenta descriptores, recopilando un total de 17 artículos relacionados con la patología, el tratamiento, las características de los distintos tipos de insulina y distintas formulaciones.

El apartado MeSH Database nos permite buscar los artículos a través de los descriptores que se han mencionado anteriormente, introducimos el descriptor en el buscador y pulsamos en “Search”, seleccionamos de la lista el descriptor que buscamos y pulsamos en “Add to search builder”. Repetimos con todos los descriptores y se montan las ecuaciones de búsqueda. Con el fin de evitar referencias antiguas o que hayan quedado obsoletas, añadimos un filtro para que aparezcan los artículos de 2016 en adelante:

- Vía oral: (((“Diabetes Mellitus”[Mesh]) AND “Insulin”[Mesh]) AND “Administration, Oral”[Mesh]) AND “Blood Glucose”[Mesh]

Tenemos como resultado 61 referencias.

- Vía sublingual: (((“Diabetes Mellitus”[Mesh]) AND “Insulin”[Mesh]) AND “Administration, Sublingual”[Mesh]) AND “Blood Glucose”[Mesh]

Al elaborar esta ecuación se ha obviado el filtro de año 2016 en adelante, debido a que solo se ha obtenido una referencia del año 2014. En las siguientes ecuaciones, el filtro sí se aplica.

- Vía cutánea: (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]) AND "Administration, Cutaneous"[Mesh]) AND "Blood Glucose"[Mesh])

Esta ecuación devuelve 4 referencias.

- Vía intranasal: (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]) AND "Administration, Intranasal"[Mesh]) AND "Blood Glucose"[Mesh])

Se obtienen un total de 3 referencias.

- Vía inhalatoria: (((("Insulin"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Administration, Inhalation"[Mesh]) AND "Blood Glucose"[Mesh])

Tan solo se obtiene 1 referencia.

- Vía Subcutánea: (((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]) AND "Injections, Subcutaneous"[Mesh]) AND "Blood Glucose"[Mesh])

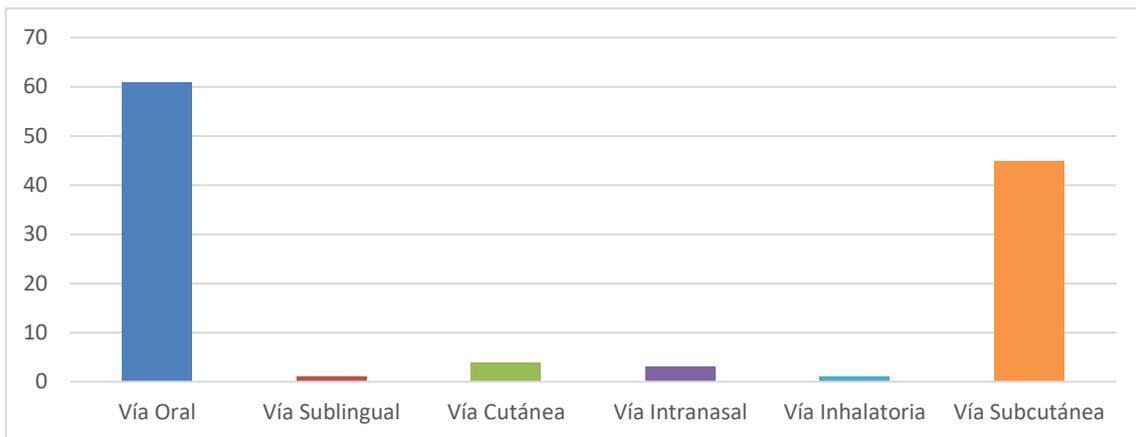
Se obtiene un resultado de 45 referencias.

En total se obtienen 115 referencias.

En el siguiente apartado de resultados y discusión, se analizarán el número de resultados obtenidos para cada ecuación, además que se usará la información obtenida para explicar y comparar las formulaciones para cada vía de administración.

## Resultados y Discusión

Una vez recopilados los datos necesarios en el apartado anterior se representan en el siguiente gráfico la cantidad de referencias obtenidas a partir de las ecuaciones creadas para cada vía de administración. Se toman aquellas referencias obtenidas a partir de 2016 pese a que se hayan realizado excepciones en la vía sublingual (Figura 8).



**Fig. 8. Referencias obtenidas con las ecuaciones de búsqueda.**

## Vía Subcutánea

La vía subcutánea (3,12–14) es la usada actualmente para el tratamiento de la diabetes. Consiste en el uso de una inyección que sea capaz de atravesar la epidermis y la dermis hasta llegar al tejido subcutáneo, donde se deposita el medicamento y se absorbe constantemente a una velocidad continua con insulina de distintos tipos para alcanzar la glucemia basal y evitar la hiperglucemia que se produce tras la ingesta de alimentos.

Según el tiempo en el que tarda en aparecer el efecto de la insulina, existen diversos tipos (15):

- La **insulina de acción de rápida**, tarda en hacer efecto alrededor de 15 minutos tras la inyección, llegando a su máximo de acción hipoglucemiante a la hora y dura de 2 a 4 horas. Existen varias insulinas de este tipo: insulina glulisina (Apidra), insulina lispro (Humalog) e insulina aspart (Novolog).
- La **insulina regular o de acción breve**, cuyo efecto aparece a los 30 minutos tras la administración, con un máximo de efecto de 2 a 3 horas y es eficaz durante 3 a 6 horas. Las insulinas Humulin R y Novolin R pertenecen a este tipo de insulinas.
- La **insulina de acción intermedia** tarda en llegar al flujo sanguíneo de 2 a 4 horas tras la inyección, con un máximo de efecto a y su acción dura

de 12 a 18 horas La insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) que se obtiene añadiendo cantidades equimolares de protamina o isofánica.

- La **insulina de acción prolongada** tarda varias horas en llegar al torrente sanguíneo desde su administración pero su acción hipoglucemiante puede llegar a durar 24 horas. Pertenecen a este tipo las insulinas detemir (Levemir) y glargina (Lantus).
- Se pueden combinar fracciones de diversas insulinas de distintos tipos para crear las **insulinas bifásicas**, con el fin de disminuir la cantidad de inyecciones y facilitar el tratamiento.

Los distintos tipos de insulina se obtienen mediante intercambios de aminoácidos, como por ejemplo la insulina lispro (de acción rápida) se cambian la prolina en posición 28 con la de la lisina en posición 29, en la insulina aspart (también de acción rápida) se cambia la prolina de la posición 28 por una asparragina. También se pueden introducir moléculas a la estructura de la insulina, en el caso de la glargina (insulina de acción prolongada) se le introducen una molécula de glicocola en el lugar de la asparragina de la posición 21 y dos moléculas de arginina en la posición terminal  $\text{NH}_2$ , o en la insulina detemir (de acción prolongada) se elimina la treonina de la posición 30 y se introduce una cadena de ácidos grasos de 14 carbonos en la posición 29.

Los factores que afectan a la absorción subcutánea:

- El tipo de insulina, siendo de acción rápida y corta (que se administra en las comidas para simular la insulina post-prandial) y las de acción lenta e intermedia (se administran de una a dos veces al día para simular la insulina basal). La insulina necesita atravesar la matriz extracelular para entrar en la circulación sistémica, variando la ruta de absorción según sea monómero, dímeros (que se absorbe a través de capilares sanguíneos) o hexámeros que se absorben en la linfa. El equilibrio entre oligómeros determina el ratio de absorción de la insulina, siendo más rápido para monómeros, luego para dímeros y finalmente para hexámeros. Se emplea la ingeniería genética para hacer que la insulina tenga más capacidad o menos de formar complejos oligoméricos y así variar el ratio, siendo la insulina de acción rápida aquella capaz de evitar formar dímeros o

hexámeros y las de acción lenta aquella que es capaz de unirse a otras moléculas.

- La concentración y el volumen: existe una relación inversa entre el ratio de absorción de insulina y la concentración del depósito, ya que una solución más diluida favorece a la existencia de más monómeros y dímeros. También existe otra relación inversa entre el volumen del depósito de la solución de insulina, ya que al producirse el depósito de insulina, esta difunde aumentando el volumen del depósito y con ello se hace más diluida. Este aumento del volumen ocurre más rápido cuando administramos bajas cantidades de insulina.
- El flujo sanguíneo subcutáneo: que cuanto mayor sea, mayor será el ratio de absorción de la insulina y depende de numerosos factores, tales como el lugar de inyección, la presión sanguínea, la temperatura, el tabaco, la obesidad o el uso de fármacos vasodilatadores o vasoconstrictores .
- La técnica de inyección: por lo que una buena educación al paciente es necesaria, para que este escoja un tamaño de aguja que reduzca el riesgo de introducir el depósito en el músculo, evitar las fugas que se producen cuando se extrae la pluma de insulina o evitar las dosis demasiado elevadas.

Aun siendo las mismas formulaciones, se investigan otros métodos de administración, tales como las bombas de insulina o la modificación de la posología de las inyecciones, con el fin de mejorar el tratamiento de la diabetes.

## Vía Pulmonar

Los pulmones (16) son una buena vía de administración debido al área de absorción, alta permeabilidad de membrana, alta perfusión sanguínea. El tamaño de partícula óptimo para es de 1.5 a 2.5  $\mu\text{m}$ , que son las que llegan a la parte más distal de los pulmones, las más grandes son depositadas en la región traqueo-bronquial, boca, o garganta, mientras que las más pequeñas son exhaladas antes de depositarse en los alveolos.

La absorción de insulina a través de los pulmones ocurre gracias a la gran irrigación sanguínea de los capilares alveolares. En el epitelio alveolar un gran número de vesículas transportan insulina a través de las células de membrana, estas vesículas con insulina son liberadas a los capilares alveolares sanguíneos para absorberse. Para poder administrar la insulina a través de esta vía, se emplea el uso de inhaladores específicos.

- La insulina en polvo seco (IDPI) (17) fue la primera en poderse administrar por vía pulmonar de forma inhalada, lanzada en 2006 para adultos con ambos tipos de diabetes. La desarrolló Pfizer Pharmaceuticals en Nueva York y Nektar Therapeutics en San Carlos, California. Está formado por insulina humana, manitol, glicina, citrato sódico e hidróxido sódico. Para su administración, se usa un inhalador denominado Exubera (Figura 9). Posee un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar a la insulina rápida administrada por vía subcutánea, el pico de acción inicial de IPDI se presenta antes (a los 31 minutos) mientras que el de la insulina regular humana administrada por vía subcutánea (a los 57 minutos), a los 31 minutos y llega a la máxima concentración de insulina a los 24 minutos, frente a los 106 de la subcutánea. En comparación a formulaciones líquidas, la insulina en polvo seco es más estable a temperatura ambiente y resistente a crecimiento biológico.

Sin embargo, Exubera era demasiado grande e incómodo, lo que provocó que los pacientes lo rechazarán y con ellos los proveedores. Debido a estos motivos, su fabricante Pfizer lo retiró del mercado.



**Fig. 9. Inhalador Exubera.**

- La insulina Afrezza (16,18) desarrollada por MannKind Corporation en Valencia, California, consiste en un sistema que combina tecnosferas de

insulina humana con polvo de inhalación cargados en unos cartuchos de un solo uso en un inhalador Afrezza (Figura 10) de plástico, con un tamaño más asequible para guardar en un bolsillo. El aparato requiere de poco mantenimiento, no es necesario lavarlo y se reemplaza cada 15 días. La insulina en tecnosfera consiste en un polvo seco compuesto por insulina recombinante humana adsorbida en micropartículas de tecnosferas de fumaril dicetopiperazina (FDKP) en condiciones ligeramente ácidas, al final termina cristalizando en micropartículas con una media de diámetro de 2.0 a 2.5  $\mu\text{m}$ , lo que permite que la insulina llegue a la parte profunda de los pulmones. FDKP es muy hidrosoluble, por lo que al llegar al fluido alveolar, se disuelve la tecnosfera y la insulina se absorbe a la circulación sistémica rápidamente debido a la gran superficie de absorción y a la delgada capa alveolar que separa el aire y la sangre.

La biodisponibilidad es el 24% - 80% de la dosis de insulina subcutánea. No se elimina por vía renal. Y aproximadamente el 20% de FDKP se queda en la garganta, se traga y se elimina por heces.

Los cartuchos de tecnosferas de insulina son de un solo uso, y usan un código de colores según las dosis (Figura 11). Se abre el inhalador, se introduce el cartucho, se cierra el inhalador (abriéndose de esa manera el cartucho) y se inhala el producto.

El problema es que según modelos animales, FDKP se considera carcinógeno, tóxico crónico, afecta al aparato reproductor.



**Fig. 10. Inhalador Afrezza.**



**Fig. 11. Cartuchos para el inhalador Afrezza.**

- Otro inhalador en desarrollo es el Dance 501 (18) (Figura 12), desarrollado por Dance Biopharm en Brisbane, California que contiene una formulación líquida de insulina humana en lugar de polvo seco. El aerosol de insulina es dispensado a través de un pequeño, silencioso aparato electrónico portátil en 1 – 3 respiraciones. Ha completado las fases 1 y 2 para diabéticos tipo 1 y está en fase 2 para diabéticos tipo 2, aunque los resultados aún no han sido publicados.



**Fig.12. Inhalador Dance 501.**

Este tipo de formulaciones pueden dar problemas (16,17) de tos durante y después de la inhalación, pero no es persistente y solo se da en los primeros días de tratamiento. Estas formulaciones están contraindicadas en pacientes que padecen asma, broncoespasmos y enfermedad obstructiva crónica. Estudios realizados establecen que no hay correlación de esta formulación con el cáncer de pulmón. Sí se ha demostrado que puede disminuir la función pulmonar, aunque solo durante el primer mes. En los casos de infecciones en las vías respiratorias, se ajustará la dosis en caso de que sea necesaria hasta que se termine con la medicación para tratar la infección. Existe el riesgo de efectos de la insulina restante en los pulmones, que son menores con Afrezza que con Exubera, debido a que esta primera tiene menor tiempo de residencia. Los riesgos a largo plazo no han sido aún determinados.

## Vía Oral

La vía oral es cómoda barata y unipersonal (3), lo que la ha hecho ser la vía más común de administración de medicamentos y más cuando se habla de tratamientos crónicos. Se administran comprimidos, cápsulas, jarabes, soluciones, etc. La absorción se produce principalmente en el duodeno por difusión pasiva sobre todo, aunque también existe transporte activo y filtración. Está condicionada por la duración del vaciado gástrico y la duración del tránsito por el intestino delgado.

El motivo por el que no se ha desarrollado es porque la insulina es una proteína de gran tamaño, es susceptible a la degradación enzimática y tiene una pobre absorción.

El tracto gastrointestinal (19) es la principal barrera a la hora de absorber proteínas. Está compuesto por diferentes células:

- Enterocitos: las más abundantes con la parte apical en forma de cepillo, tienen función de absorción de nutrientes.
- Células caliciformes: el segundo tipo de células más numeroso del tracto gastrointestinal, se encargan de secretar el mucus.
- Células de Paneth: cuando son expuestas a una bacteria, secretan proteínas antimicrobianas para eliminarlas.
- Células M: toman antígenos y microorganismos del lumen intestinal y lo presentan al sistema inmune de la mucosa.

El transporte de moléculas que se da consiste en:

- Transporte paracelular: para pequeñas moléculas hidrofílicas.
- Transporte transcelular: está limitado por difusión pasiva de sustratos lipofílicos.
- Transporte mediado transcelular.

Las células del intestino se encuentran unidas por uniones oclusivas, en las zonas occludens formadas por las proteínas claudinas y ocludinas.

Las limitaciones que se encuentran para la absorción oral de insulina se clasifican en físicas y bioquímicas.

Entre las limitaciones físicas tenemos la capa de mucosa, con carga negativa, que atrae a las moléculas con carga positiva, impidiendo que se absorban; el epitelio intestinal, formado por las células epiteliales que permiten el paso de moléculas pequeñas lipofílicas de hasta 700 Da (siendo la insulina de 5800 Da); las uniones oclusivas, permeables a pequeñas moléculas hidrofílicas de no más de 15 Å.

Las limitaciones bioquímicas son: el pH luminal que varía desde muy ácido (1,2 -3,0) en el estómago a ligeramente básico, lo que puede producir oxidación y desaminación de moléculas; la degradación enzimática, empezando con la proteólisis en el estómago a través de la pepsina y continúa por todo el intestino debido a la quimiotripsina, elastasa y carboxipeptidasas, además de que los enterocitos también contribuyen por las enzimas del citosol y de membrana. La insulina es principalmente degradada por la  $\alpha$ - quimiotripsina, las carboxipeptidasas de la capa de mucosa y además enzimas específicas de la insulina en la parte apical de las células enterocitos. Aquellas moléculas que consigan pasar la barrera intestinal, luego pasan por el hígado.

Por último, la formulación también es una limitación, ya que al modificar la insulina, podemos variar su biodisponibilidad, disminuyéndola y que no consiga los niveles necesarios para la acción hipoglucemiante.

Se ha utilizado diferentes estrategias de formulación para poder administrar la insulina por vía oral

### **a. Polímeros**

Los polímeros (20) son prolongadores del tiempo de retención de proteínas que incrementan el tiempo de retención en el tracto gastrointestinal gracias a la mucoadhesión o bioadhesión con las glicoproteínas, que consiste en la adhesión que se produce entre un material y un tejido biológico. Entre sus ventajas tenemos la protección a la insulina frente al tracto gastrointestinal, el aumento de la absorción a través del epitelio intestinal, aumento del tiempo de tránsito y con

ello el tiempo de absorción y la disminución del efecto de las barreras, aumentando la biodisponibilidad. Para desarrollar un sistema de liberación de insulina basado en la mucoadhesión primero hay que humedecer e hinchar el polímero para favorecer el contacto con el tejido biológico. Después se produce la interpenetración de cadenas del polímero, su entramado y la formación de enlaces que pueden ser iónicos, covalentes, puentes de hidrógeno, de van der Waals e interacciones hidrofóbicas.

Los polímeros permiten crear micro o nano partículas que contengan insulina. Esas partículas deben ser biodegradables para evitar toxicidad en el organismo y que vayan liberando la insulina lentamente. La naturaleza del polímero, el tamaño de las partículas y la carga de superficie son los parámetros relacionados con la absorción de la insulina en el tracto gastrointestinal.

Un polímero ideal para la absorción de la insulina debería:

- Proporcionar resistencia contra las enzimas y el pH del tracto gastrointestinal.
- Proporcionar un entorno estable y compatible para que la insulina se mantenga biológicamente activa.
- Reducir o incluso evitar la degradación enzimática y aumentar la permeabilidad de la membrana intestinal a la insulina.
- Una vez absorbidas, las partículas con insulina, la liberan y permiten que esta pueda realizar sus funciones fisiológicas
- Prolongar el tiempo de residencia intestinal, aumentando así la permeabilidad de la mucosa, mejorando la absorción de la insulina.
- Alcanzar niveles de insulina rápidos y precisos para controlar la concentración de glucosa en sangre, además de que sean niveles constantes en distintas administraciones.
- Hacer que la administración oral sea segura.

Los polímeros que se usan son:

- Alginato: investigado por el equipo Ramdas et al. (20), tiene propiedades mucoadhesivas, pero baja capacidad de encapsulación que se puede mejorar uniéndose a otros polímeros, como quitosano, dextrano, pectina

y metilcelulosa. La unión de alginato con quitosano ha demostrado que puede disminuir la glucemia de ratas diabéticas.

- Almidón: es barato y fácil de obtener. Derivados sintéticos con ácido metacrílico para aumentar la hidrólisis del copolímero y con ello la liberación de insulina. Lo desarrolló Mahkam et al. (20).
- Dextrano: es un polisacárido hidrosoluble de las bacterias investigado por Chalassani et al. (20), formado por enlaces 1,6 unidos a glucopiranososa con ramificaciones 1,3. Ensayos en ratas han demostrado su efecto en aumentar la insulina plasmática.
- Pectina: es un polisacárido aniónico, hidrosoluble con cadenas lineales de residuos de  $\alpha$ -(1 – 4) y 1,2 D-ramnosa con cadenas laterales de D-galactosay D-arabinosa. Las sales de calcio formadas de pectinato de calcio se usan para hacer comprimidos aunque su estructura es macroporosa provocando una rápida liberación de la insulina. Se ha comprobado en ratas que es capaz de disminuir la glucemia produciendo una liberación sostenida.
- La gelatina es un polímero natural derivado del colágeno. Se ha estudiado que con glutaraldehído da lugar a un sistema de liberación controlada de insulina a pH intestinal, dando una liberación específica en el colon, donde hay menos proteasas que degraden a la insulina. CODES es un sistema de liberación con meglutina (un regulador del pH), ácido cítrico (un solubilizador de la insulina)
- La caseína es una fosfoproteína predominante en la leche, no se degrada a pH ácido y es mucoadhesiva. Las partículas de fosfato-poli-(etilenglicol)-insulina caseína (CAPIC) han demostrado en ratones diabéticos que son capaces de disminuir rápidamente los niveles de glucosa en un 80% en la primera hora del tratamiento. En ratones alimentados reduce la glucemia en un 50% en tres horas y en 5 horas la redujo a niveles normales.
- Ciclodextrinas: es un oligosacárido formado por seis a ocho unidades de glucosa unidas por enlaces 1,4. La superficie es hidrofílica y el interior hidrófobo. Es capaz de proteger a la insulina contra la agregación, desnaturalización y degradación. Es capaz de modificar la fluidez,

aumentando la absorción de insulina. Los polímeros de  $\beta$ -ciclodextrina catiónica retienen a la insulina en el núcleo de las nanopartículas, protegiéndolas del juego gástrico, lo cual se ha comprobado en jugo gástrico simulado.

- El quitosano es un copolímero de  $\beta$ -(1-4)-glucosamina y N-acetil glucosamina, biocompatible, biodegradable y con facilidad para obtener derivados. En ácido se convierte en un polímero catiónico de estructura lineal, haciéndolo capaz de adherirse a la mucosa intestinal abriendo un hueco entre células epiteliales gracias a que se une a las proteínas ocludina y ZO-1, Se metaboliza por lisozimas y sus metabolitos inocuos se absorben por el organismo. Se somete a modificaciones para evitar que sea tan soluble a bajo pH y por tener baja capacidad de controlar la liberación de moléculas. Los grupos funcionales amino e hidroxilo son capaces de conseguir las características deseadas y la mucoadhesión, convirtiendo así al polímero en candidato para estudio.
- Gel PHEMA: El gel poli-(hidroxiethyl metacrilato) (PHEMA) desarrollado por el equipo Xiaomei Wang et al. (21), es un nanogel empleado para encapsular la insulina para la administración oral, se comprobó en un estudio en el año 2017 que era resistente a la adhesión de proteínas y biocompatible. El gel se carga con insulina directamente en la fase acuosa del gel a pH 4 gracias al tampón Tris-HCl y para ajustar la rigidez del gel se ajustó variando la densidad de uniones, resultando la baja densidad más apta para una liberación sostenida de la insulina y alcanzar los niveles plasmáticos necesarios a largo plazo, además de esta manera también es menos tóxico para las células y produce menos agregación coloidal, una semivida mayor de 19.7 horas frente a 13.1 horas, menos captación por macrófagos. Puede llegar a tener un tiempo de acción de 12 horas.
- Los tiómeros son polímeros que están siendo investigados por su mucoadhesividad por Bernkop-Schnürch et al. (22) y más adelante por Davidovich-Pinhas et al. y khutoryanskiy, tienen grupos tioles en forma de disulfuro y unidos a dominios de cisteína. Se ha sugerido que polímeros

no iónicos tiolados pueden ser una excelente vía para mejorar la mucoadhesividad.

- Las moléculas de ftalil quitosano junto a partículas de óxido de polietilino puede superar Una de las limitaciones que presentan los polímeros mucoadhesivos, se unen a la mucina libre del intestino, quedan cubiertos y pierden la capacidad de unirse a la mucosa intestinal y liberar la insulina. Estas moléculas son capaces de repeler la mucina y aumentar la absorción de insulina.

### **b. Inhibidores enzimáticos**

Los inhibidores de enzimas (22) se usan para eliminar la limitación de la degradación de la insulina en el tracto gastrointestinal. Yamamoto et al. (19) investigaron las posibilidades del glicoholato sódico, aprotinina, bacitracina, inhibidor de la tripsina y mesilato de casmostato, para aumentar la disponibilidad de la insulina administrándose conjuntamente. El efecto era mayor sobre el intestino grueso, ya que en el delgado, debido a la mayor concentración de enzimas, los inhibidores no producían gran mejora de la absorción. El equipo Agarwal et al. (19) demostró que las proteínas ovomucoides de los huevos de pollos y patos, son capaces de inhibir la enzima  $\alpha$ -quimotripsina, la principal enzima responsable en la degradación de la insulina. Sin embargo, los inhibidores de enzimas a altas dosis son capaces de provocar hipertrofia del páncreas, disminución de la absorción de aminoácidos y con ello alteraciones del metabolismo del cuerpo.

### **c. Potenciadores de Absorción**

Los potenciadores de la absorción investigados por Swenson et al. (22) y Whitehead et al. (22) hacen que las bicapas de las células epiteliales del tracto gastrointestinal sean más permeables. Otros ejemplos son sales biliares y ácidos grasos investigados por Mesiha et al. (22); surfactantes y quelantes de calcio, investigados por Collares-Buzato et al., Nicklin et al., Kriwet and Kissel e Ichikawa and Peppas (22). El problema es que al aumentar la absorción de la

insulina, también aumenta la absorción de toxinas y patógenos hasta la circulación sistémica. La toxina zonula occludens (ZOT), investigada por Fasano y Uzzau (22), es producida por el *Vibrio cholerae*, actúa en los filamentos de actina de la zona occludens, aumentando la absorción sin dañar la integridad del intestino ni su funcionalidad actuando sobre todo en el yeyuno y en el íleon.

#### **d. Modificaciones químicas**

Se pueden unir las proteínas a moléculas de polietilenglicol (19), lo que se llama PEGilación, estrategia usada por NOBEX Corporation. Este proceso altera la capacidad de unión con las proteínas plasmáticas, con los receptores y la filtración por el glomérulo, disminuyendo su aclaramiento renal. Una ventaja de la PEGilación es que es capaz de ocultar al sistema inmune epítomos pertenecientes a proteínas modificadas y los grupos que reaccionan con enzimas que degradarían esas proteínas.

#### **e. Estrategias basadas en receptores**

También se pueden desarrollar complejos de insulina con otras moléculas que interaccionen específicamente con receptores (19) como hizo Acces Pharmaceuticals, con el fin aumentar el transporte a través de receptores. Unos ejemplos que se han empleado para llevar a cabo esta estrategia son lectinas, transferrina, inmunoglobulinas, folato, cianocobalamina y factores de crecimiento e intrínsecos.

Los péptidos penetradores de células, una estrategia reciente que se basa en usar péptidos cortos como las penetratinas, oligoargininas, etc, para atravesar la barrera, por mecanismos que aún no se han establecido.

#### **f. Estrategias recientes**

- Una estrategia muy reciente, consiste en la formación de un disco mucoadhesivo (19) de 13 mm cubierto tres veces con etilcelulosa, dejando una superficie sin cubrir para asegurar la liberación de insulina

unidireccional. El disco mucoadhesivo gracias a propanosulfonato de dimetil palmitoil amonio, un potenciador de la permeación, se introduce en una cápsula con cubierta entérica (Eudragit L100) y cuando el disco se libera de la cápsula, libera insulina durante 4 horas.

- Con una tecnología similar a la anterior, los microparches (19) de 500  $\mu\text{m}$ , encapsulados o no, con propanosulfonato de dimetil palmitoil amonio y con ácido cítrico, un inhibidor de las proteasas. El menor tamaño de los parches permite que estos puedan abarcar mayor superficie del intestino.
- Se ha llevado a cabo un estudio en el que micelas de ácido dodecilamina-injerto-poliglutámico cargada con insulina y cruzada con trimetilquitosano (TMC) en forma de nanopartículas (19), aumentando la afinidad con el epitelio gracias a la unión al péptido de unión de células caliciformes a la cubierta de TMC.
- Se ha intentado modificar la naturaleza hidrofóbica de las nanopartículas solidas de lípidos (SLN) (19), introduciendo un polímero hidrofílico en la fase interna de una doble emulsión w/o/w.
- El híbrido methocel-lípido (MLN) (19) preparado por la emulsificación evaporando el solvente.
- Nanopartículas con quitosán carboximetilado y iota-carragenano (19) hacen un sistema de liberación de insulina pH dependiente con protección frente a las condiciones gástricas.
- Los glucanos de cadena corta (19) se unen a la insulina y proantocianidinas para crear nanopartículas con estabilidad gástrica y son capaces de producir una reducción de la glucemia durante 8 horas tras la administración.
- Las nanopartículas de selenio cargadas con insulina (19) producidas por reacciones de reducción que dan lugar a uniones iónicas. Se toma principalmente insulina con quitosán y se añade selenio y glutatión, produciéndose una reacción de reducción del átomo de selenio que precipita sobre la insulina con quitosano. Estas partículas tienen buenas propiedades para ser encapsuladas y presentan estabilidad en el tracto gástrico. Estudios sugieren que el selenio es capaz de aumentar el efecto

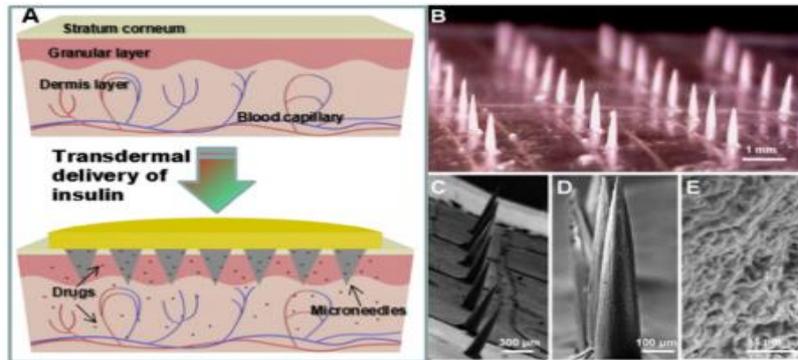
- antidiabético de la insulina, que puede aliviar el estrés oxidativo asociado a la diabetes y además mejorar la función de las células  $\beta$  del páncreas.
- Partículas que tienen el núcleo de alginato-poliuretano (19) con una cubierta de quitosano usan la mucoadhesividad para permitir la absorción de la insulina.
  - La tecnología de emparejamiento de iones hidrófobos (19) se ha usado para realizar un complejo de insulina con desoxicolato de sodio que aumenta la liposolubilidad de la insulina y mejora la eficiencia de encapsulación con el poli-(lactida-co-glicolida) (PLGA). Esto se administra en forma de aerosol con ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa para liberación intestinal.

#### **d. Nanotecnología**

La nanotecnología tiene un gran potencial a la hora de monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos por la vía oral. Biosensores de glucosa hechos de materiales como puntos cuánticos, nanotubos de carbono, partículas nanomagnéticas, etc han demostrado tener gran sensibilidad para llevar a cabo la monitorización, tal y como ha demostrado Siwach R et al. (23).

#### **Vía Cutánea**

La vía cutánea (24) puede minimizar el daño producido en la piel debido a las inyecciones de la administración subcutánea. Se usan para esta vía parches con microagujas (Figura 13) de 50 a 900  $\mu\text{m}$ , unas 200 por  $\text{cm}^2$ , que eliminan el estrato córneo de la piel (Figura 13). La mayor limitación de estas microagujas es el material del que normalmente están compuestas, de hierro o silicona, que acaban rompiéndose, además que tienen problemas de fuerza y estabilidad.



**Fig. 13. Microagujas penetrando en el estrato córneo de la piel y microagujas de distintos tamaños**

- Microagujas de biocerámica se han desarrollado por W. Yu et al. (24) para encapsular moléculas para su administración a través de la piel. La hidroxiapatita se ha utilizado para el desarrollo de microagujas, debido a que es biodegradable y presenta buenas características químicas, bioactivas, biocompatibles y es resistente a grandes fuerzas. La gelatina también se ha usado para el desarrollo de estas agujas. Diversos estudios han demostrado que al contacto con células, estas conservan su viabilidad, lo que determina que es seguro para las células. Afortunadamente, el aumento de temperatura al que se somete el material para fundirlo y mezclarlo con la insulina no afecta a su actividad, no llega a desnaturalizarse. Las microperforaciones producidas en la piel no son capaces de producir infecciones y se regeneran en tan solo 1 hora tras quitar el parche. El pico de acción comienza antes que con la insulina subcutánea y se elimina más lentamente que esta, resultando en un mayor tiempo de acción de la insulina.
- Microagujas de alginato de sodio (polímero natural capaz de biodegradarse) estudiadas por Y. Zhang et al. (25), son biocompatibles y no tóxicas; sin embargo, el alginato sódico presenta una capacidad mecánicas muy pobres, por ello, cuando está en solución, se une a calcio y a los polisacáridos. La estabilidad de la insulina tras la encapsulación se mantiene, debido a que el proceso no es agresivo para la molécula, manteniendo su actividad biológica. Comparado con la insulina

subcutánea, esta formulación necesita más tiempo para alcanzar los niveles basales de glucosa en sangre.

- Microagujas hechas con poliestireno-poli-(ácido acrílico) (PS-PAA), con formas de bala, de doble capa y con un núcleo de poliestireno hidrofóbico desarrolladas por K. Y. Seong et al (26). Este sistema es capaz de liberar insulina con un ratio constante durante las primeras 6 horas tras la aplicación y termina liberando aproximadamente el 60% de insulina a las 12 horas. No produce ninguna respuesta inflamatoria como picor, rojez, dolor, calor o hinchazón y es seguro para células.
- Es posible combinar microagujas con un sistema de vibración, tal y como estudió Controlled Release Society (27) para favorecer la absorción de la insulina. El sistema de vibración consiste en un motor con un bloque de oscilación excéntrico en el engranaje y la rotación rápida se basa en el principio de magnetismo sometido a corriente alterna. Las agujas están hechas de silicona. Pueden producir una reacción de inflamación, ya que el proceso hace que aumenten las células de la serie blanca. También llega a romper la piel y produce pequeños pasajes que se colonizan con *S. Aureus*, saprófito de la piel; sin embargo no se ha descrito un incremento de las infecciones tras utilizar este sistema debido al incremento de células blancas en la zona, lo que supone que estas agujas son seguras. A medida que aumenta la frecuencia de la vibración de las agujas, aumenta el ratio de absorción de la insulina.

## Vía Intranasal

La vía intranasal (28) no es invasiva y alcanza un rápido pico con un ratio de eliminación similar al de la vía intravenosa. Con potenciadores de absorción puede aumentar la baja biodisponibilidad y varios potenciadores se han evaluado clínicamente. Normalmente se usan los aerosoles acuosos aplicados en la cavidad nasal. La biodisponibilidad total entre el 13.2% y 8.8%, el alto ratio de fallo terapéutico y el problema en la variabilidad del estado de la mucosa nasal,

son limitaciones por las que se han concluido que no es una alternativa real a la inyección subcutánea.

## Vía Sublingual

Para llevar a cabo la administración a través de la vía sublingual el equipo N. H. Patil & P. V. Devarajan (29) tuvo en cuenta la retención en el lugar de absorción que se puede llevar a cabo con potenciadores de la permeabilidad. La insulina se carga en nanopartículas de alrededor 200 nm, hechas con un polímero mucoadhesivo de ácido algínico con nicotinamida (potenciador de la permeabilidad). Se preparan mediante un cambio brusco de pH que hace que el ácido algínico precipite y cubra la insulina. La insulina se mantiene estable en la formulación y es capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre. Se absorbe más lentamente que la subcutánea, pero alcanza una biodisponibilidad similar.

## Conclusiones

- 1) Se han diseñado formulaciones para las vías oral, sublingual, nasal, pulmonar, como alternativas cómodas a la administración subcutánea.
- 2) La vía subcutánea es la más utilizada actualmente y la que permiten un mayor control de los niveles plasmáticos de insulina. La vía pulmonar evita las inyecciones y permite el paso de péptidos. Se han desarrollado varios aerosoles en polvo como Exubera o Afrezza, y actualmente se encuentra en desarrollo el Dance 501, con insulina líquida.

La vía oral está limitada a la hora de absorber proteínas. Diversas formulaciones a base de polímeros, potenciadores y estrategias de nanotecnología están en fase de investigación

Para la vía transdérmica se han diseñado parches con microagujas de polímeros unidos a insulina y de sistemas vibratorios que aumentan la absorción.

La vía sublingual, a través de polímeros mucoadhesivos que retengan en el lugar de absorción, es una buena opción, sin embargo no hay mucha investigación.

La absorción por vía nasal varía según el estado de la mucosa, por ello, las investigaciones más recientes se basan en la administración de glucagón nasal en shock hipoglucémico.

- 3) Aunque hay muchos grupos de investigación y estrategias de formulación en fase de desarrollo no se ha encontrado una alternativa fiable y real a la administración subcutánea. La vía más prometedora parece ser la vía transpulmonar seguida de la transdérmica

## Bibliografía

1. World Health Organization. Informe mundial sobre la Diabetes, Resumen de Orientación. 2016.
2. L. Nelson D, M. Cox M. Lehninger Principios de la Bioquímica. En: 5.ª ed. 2006.
3. Florez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez Á. Farmacología Humana. En: 6.ª ed. Cantabria: Elsevier Masson; 2014.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-27.
5. López de Briñas Ortega O. Cómo funciona un medidor de glucosa | Mi sitio. Disponible en: <http://www.asvidia.org/como-funciona-un-medidor-de-glucosa/>
6. Calle JR. El papel de la hemoglobina glucosilada. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/general/articulo/100/el-papel-de-la-hemoglobina-glucosilada>
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>
8. Colino E. Tipos de diabetes. Disponible en:

- <https://www.fundaciondiabetes.org/infantil/177/tipos-de-diabetes-ninos>
9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Pruebas y diagnóstico de la diabetes | NIDDK. 2016. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/pruebas-diagnostico>
  10. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2016;39 Suppl 1(Supplement 1):S13-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26696675>
  11. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 1 de marzo de 2013;91(3):149-55.
  12. Vademecum. Insulina humana para inyección. 2018. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-insulina+humana+para+inyeccion-a10ab01>
  13. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Chhabra H, et al. IMPROVED HBA1C, TOTAL DAILY INSULIN DOSE, AND TREATMENT SATISFACTION WITH INSULIN PUMP THERAPY COMPARED TO MULTIPLE DAILY INSULIN INJECTIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES IRRESPECTIVE OF BASELINE C-PEPTIDE LEVELS. *Endocr Pract*. mayo de 2018;24(5):446-52.
  14. Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, Seested T, Gram-Nielsen S, Kristensen NR, et al. Factors Affecting the Absorption of Subcutaneously Administered Insulin: Effect on Variability. *J Diabetes Res*. 4 de julio de 2018;2018:1205121.
  15. American Diabetes Association®. Lo básico sobre la insulina. 2013. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/medicamentos/insulina/lo-basico-sobre-la-insulina.html>
  16. Heinemann L, Parkin CG. Rethinking the Viability and Utility of Inhaled Insulin in Clinical Practice. *J Diabetes Res*. 2018;2018:4568903.
  17. Setter SM, Levien TL, Iltz JL, Odegard PS, Neumiller JJ, Baker DE, et al. Inhaled dry powder insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Clin Ther*. mayo de 2007;29(5):795-813.

18. Laube BL. Aerosolized Medications for Gene and Peptide Therapy. *Respir Care*. 1 de junio de 2015;60(6):806-24.
19. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, Dass CR. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *J Pharm Pharmacol*. febrero de 2018;70(2):197-213.
20. Sonia TA, Sharma CP. An overview of natural polymers for oral insulin delivery. *Drug Discov Today*. julio de 2012;17(13-14):784-92.
21. Wang X, Cheng D, Liu L, Li X. Development of poly(hydroxyethyl methacrylate) nanogel for effective oral insulin delivery. *Pharm Dev Technol*. 21 de abril de 2018;23(4):351-7.
22. Rekha MR, Sharma CP. Oral delivery of therapeutic protein/peptide for diabetes--future perspectives. *Int J Pharm*. 2 de enero de 2013;440(1):48-62.
23. Siwach R, Pandey P, Chawla V, Dureja H. Role of Nanotechnology in Diabetic Management. *Recent Pat Nanotechnol*. 4 de enero de 2019;13.
24. Yu W, Jiang G, Liu D, Li L, Tong Z, Yao J, et al. Transdermal delivery of insulin with bioceramic composite microneedles fabricated by gelatin and hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 1 de abril de 2017;73:425-8.
25. Zhang Y, Jiang G, Yu W, Liu D, Xu B. Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 1 de abril de 2018;85:18-26.
26. Seong K-Y, Seo M-S, Hwang DY, O'Cearbhaill ED, Sreenan S, Karp JM, et al. A self-adherent, bullet-shaped microneedle patch for controlled transdermal delivery of insulin. *J Control Release*. 10 de noviembre de 2017;265:48-56.
27. Liu T-T, Chen K, Wang Q. Skin drug permeability and safety through a vibrating solid micro-needle system. *Drug Deliv Transl Res*. 1 de octubre de 2018;8(5):1025-33.
28. Hoffman A, Ziv E. Pharmacokinetic considerations of new insulin formulations and routes of administration. *Clin Pharmacokinet*. octubre de 1997;33(4):285-301.

29. Patil NH, Devarajan P V. Insulin-loaded alginic acid nanoparticles for sublingual delivery. *Drug Deliv.* 12 de febrero de 2016;23(2):429-36.

