

Tecnología Farmacéutica

Nuevas perspectivas en la administración de insulina

M.J. CÓZAR-BERNAL, I. MUÑOZ-RUBIO, J. ÁLVAREZ-FUENTES,
M. FERNÁNDEZ-ARÉVALO, M.A. HOLGADO

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

Este trabajo muestra el interés actual que despiertan los nuevos sistemas de administración de sustancias de naturaleza proteica. En concreto se centra en la molécula de insulina, considerando la terapia actualmente utilizada para los pacientes diabéticos y los dispositivos que han ido surgiendo a lo largo del tiempo. Y se completa con algunos aspectos relacionados con la nanotecnología y sus aportaciones en el campo de la tecnología farmacéutica en relación a la administración de proteínas.

Actualmente, la vía oral es la vía de administración de medicamentos preferida por los pacientes, ya que es cómoda y no dolorosa, aunque, como en el caso de la administración de proteínas terapéuticas, no siempre es posible utilizarla.

Las proteínas son moléculas grandes y sensibles a diversos tipos de degradación debido a la gran cantidad de grupos funcionales que presentan en su estructura. Ésta se estabiliza mediante uniones débiles que pueden alterarse con facilidad y de manera irreversible. En concreto, considerando su administración oral, existe un gran número de enzimas en el tracto gastrointestinal que también contribuyen a la degradación proteica y presentan una baja capacidad de penetración a través de los epitelios que hace que se vea aún más dificultada su administración oral.

En el presente artículo nos centraremos en el estudio y revisión de la insulina como proteína terapéutica administrada en el tratamiento de la diabetes. La administración de inyecciones periódicas de dicha proteína es el tratamiento estándar para la diabetes, una enfermedad que afecta a millones de personas y que se caracteriza por una deficiencia de insulina.

Diabetes mellitus

La *Diabetes mellitus* es un síndrome que se caracteriza por la aparición de hiperglucemia y por la alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, como consecuencia de defectos de secreción y/o acción de la insulina. Este síndrome lleva asociado la presentación de complicaciones micro y cardiovasculares que incrementan sustancialmente los daños en otros órganos y reduce la calidad de vida de las personas afectadas.

Los últimos estudios han conducido a la obtención de los análogos de la insulina cuyo objetivo es mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales y superar así las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado

Los valores normales de glucosa en sangre (normoglucemia) se sitúan, en ayunas, entre 70 y 110 mg/dl. Este nivel de glucemia después del ayuno nocturno se llama glucosa basal. Se habla de hipoglucemia cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 55 mg/dl y de hiperglucemia cuando son superiores a 110 mg/dl en ayunas.

La *Diabetes mellitus* es una enfermedad crónica de elevada prevalencia cuyas complicaciones más preocupantes son las enfermedades renales, diversos tipos de ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y enfermedades cardiovasculares. La prevalencia estimada de diabetes en España se sitúa en torno a un 6,5%, oscilando en diversos estudios entre el 6 y el 12%.

Existen distintos tipos de diabetes, siendo las tipo 1 y 2 las más frecuentes. La diabetes tipo 1 o insulino dependiente aparece cuando el páncreas no produce insulina, por lo que la glucosa no puede penetrar en las células del cuerpo y utilizarse. Es más típica en personas jóvenes, por debajo de los 30 años. Es en este caso cuando el tratamiento farmacológico se basa exclusivamente en la administración de insulina.

Según los doctores Conget y Rueda [5], actualmente no existe ninguna duda en la relación directa que existe entre el control glucémico y la aparición y progresión de las complicaciones crónicas en los pacientes con diabetes. De este modo, es fácil entender que durante los últimos años se hayan intensificado los esfuerzos a la hora de conseguir el tratamiento más eficaz, seguro y, a la vez, duradero de la hiperglucemia que caracteriza a esta enfermedad.

Insulina

La insulina es una hormona producida por las células beta de los islotes de Langerhans situados en el páncreas y que se segrega en respuesta al estímulo de una concentración creciente de glucosa en sangre. Como fármaco se administra a los pacientes con diabetes tipo 1 y en aquellos con diabetes tipo 2 que presentan deterioro de las células beta y progresión de su enfermedad.

Fue descubierta por Banting y Best en 1921 y en 1954 se estableció su naturaleza proteica. En 1968, Crane y Luntz pusieron de manifiesto que con una total ausencia de enzimas proteolíticos de origen pancreático, la insulina administrada vía oral no llegaba a destruirse rápidamente, pero tenía dificultad para absorberse.

La molécula de insulina contiene dos cadenas polipeptídicas que poseen 21 (cadena A) y 30 aminoácidos (cadena B), respectivamente, como se muestra en la figura 1. Ambas cadenas están unidas por puentes disulfuro de cistina. Es sintetizada a partir de un precursor de cadena única conocido como proinsulina que contiene 81 aminoácidos. Posteriormente, se produce la sustracción del péptido C (30 aminoácidos) dando lugar a la insulina. Este péptido C se utiliza, desde un punto de vista clínico, como marcador cuantitativo del funcionamiento de las células beta.

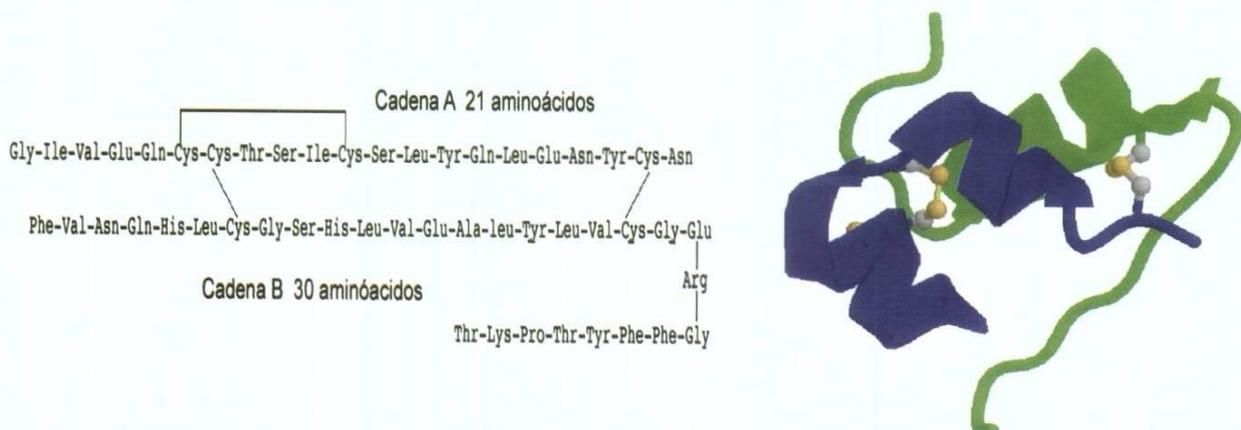
La insulina fisiológica de origen pancreático es secretada en el sistema porta para su conducción hacia el hígado, por ello, la mayoría de las acciones fisiológicas de esta molécula son realizadas en este órgano. Consecuentemente, la concentración de insulina en la vena porta es mucho más elevada que en el plasma periférico. Por lo tanto, la insulina absorbida vía oral se comportaría de manera similar a la insulina pancreática. Por el contrario, la insulina de administración convencional por vía subcutánea alcanzaría la circulación periférica y actuaría, en primer lugar, sobre el consumo de glucosa del músculo y, en segundo lugar, en la producción de glucosa por el hígado.

Como consecuencia, los diabéticos insulino dependientes tienen frecuentemente una concentración periférica de insulina más elevada que los individuos normales, por lo que se cree que esta hiperinsulinemia crónica puede contribuir a la aparición de complicaciones cardiovasculares tan frecuentes en la *Diabetes mellitus*.

Inicialmente, la insulina administrada a los pacientes era de origen porcino y bovino. Posteriormente ha sido posible sintetizar insulina humana, dando lugar a la insulina semi-

FIGURA 1

Estructura química y tridimensional de la insulina (Fuentes: <http://www.scientificpsychic.com>; <http://www.accefyn.org>)



• NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

sintética (obtenida a partir de insulina porcina por sustitución en la cadena B del aminoácido alanina por treonina) y a la insulina biosintética (obtenida por biotecnología con ADN recombinante de origen bacteriano o de levadura). Actualmente, se dispone en el mercado de una gran variedad de especialidades de insulina, siendo todas ellas de origen ADN recombinante. Los últimos estudios han conducido a la obtención de los análogos de la insulina cuyo objetivo es mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales y superar así las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado.

Se pueden establecer tres criterios de clasificación distintos para las mismas:

- Según su estructura: insulina humana y análogos de insulina humana.
- Según su farmacocinética: insulinas de acción rápida, intermedia, prolongada y mezclas de insulina rápida e intermedia.
- Según sus dispositivos de administración: viales, plumas precargadas, cartuchos y bombas de insulina.

En la Tabla 1 se recoge la clasificación de las insulinas según su farmacocinética.

Sistemas de administración de insulina

Desde hace años, existe un intento continuado de controlar la glucemia del enfermo diabético durante todo el día y poder así reducir algunas de las complicaciones de la diabetes, complicaciones que se ha demostrado que disminuyen cuando se consigue un control metabólico del paciente.

Hasta la fecha, los sistemas de administración de insulina comercializados en España son administrados por vía subcutánea. El sistema clásico viene acondicionado en viales junto con aguja

y jeringas desechables graduadas en unidades internacionales. La mayor ventaja que presenta este sistema es su bajo coste y la posibilidad de mezclar manualmente distintos tipos de insulina obteniendo el efecto deseado, aunque presenta el inconveniente de la dificultad de su manejo. Hoy día han sido casi totalmente desplazadas por las plumas de insulina que inyectan la cantidad exacta de insulina seleccionada mediante un breve impulso.

Las plumas vienen cargadas en un cartucho que o bien se recambia tras su uso o bien se deshecha. Presentan un sistema graduado de dosificación que permite ajustar la dosis de una forma más sencilla y fiable que el vial. Las ventajas que presenta son mayor facilidad de administración y mayor discreción en el transporte y administración. Por el contrario, su coste es más elevado que las anteriores.

Los "jet-inyectores" son pequeños dispositivos tipo bolígrafo que, mediante un sistema de alta presión, permiten la penetración de la insulina en la piel sin necesidad de aguja. Es especialmente útil en aquellos sujetos con poca tolerancia a las agujas. Su inconveniente fundamental es su elevado coste y la poca experiencia de uso.

Las bombas de infusión continua son sistemas de pequeño tamaño, que permiten la infusión continua y subcutánea de pequeñas cantidades de insulina de acción rápida desde un reservorio. Estas microcantidades se absorben de forma más completa y mucho más predeciblemente que los grandes volúmenes inyectados de manera tradicional. Una programación permite mantener tanto los niveles basales de insulina como la introducción de bolos rápidos que aumentan los niveles postprandiales, con el objetivo de conseguir un mejor control metabólico, minimizando así el riesgo de hipoglucemias (Fig. 2). Desde el 20 de septiembre de 2004 son cubiertas por los diferentes sistemas públicos de salud de España.

Tabla 1

Clasificación farmacocinética de las distintas insulinas

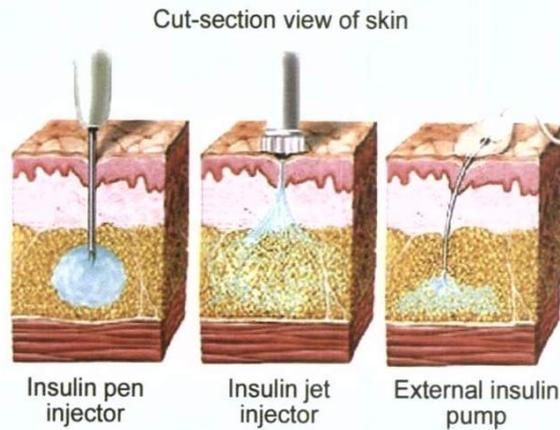
Tipo		inicio de acción (h)	efecto máximo (h)	duración de acción (h)
Rápida	Regular, normal o soluble	0,5	1---3	8
	Aspart	0,5	1---3	5---7
	Lispro	0,25	0,5---1,2	2---5
Intermedia	Nph o isofánica	1	2---8	18---20
	Lispro protamina	1---2	4---8	18---24
	Insulina zinc (cristalizada 70%)	2,5	7---15	20---24
Prolongada	Glargina	4---6	2---20	18---24
	Detemir	17	6---8	24
	Insulina zinc (cristalizada 90%)	4	8---20	28
Mezclas rápida intermedia	Regular (10%)/Nph (90%)	0,5	1,5---7	16---18
	Regular (20%)/Nph (80%)	0,5	1---7	14---16
	Regular (30%)/Nph (70%)	0,5	1---8	14
	Regular (40%)/Nph (60%)	0,5	2---8	24
	Regular (50%)/Nph (50%)	0,5	1---8	14
	Aspart (30%)/Aspart-protamina(70%)	0,15---0,3	1---4	24
	Lispro (25%)/Lispro-protamina(75%)	0,25	0,5---1,2	2---5
Lispro (50%)/Lispro-protamina(50%)	0,25	0,5---1,2	2---5	



FIGURA 2

Diferencias en la administración de insulina con sistemas "pluma", "jet" y "bomba de infusión"

(Fuente: http://www.myhealthzone.com/en_US/CardiacCareGuides/graphics/images/en/19210.jpg)



Desde principios del 2006, se comercializa en España, Paradigm® Real Time (Fig. 3) que es un sistema integrado de monitorización y administración de insulina. Es un dispositivo que reúne las virtudes de una bomba de infusión continua de insulina y las de un medidor continuo de los niveles de glucosa, proporcionando dicha información en tiempo real. El sistema también incorpora una alarma sonora que permite a los pacientes detectar cuando los niveles de glucosa suben o bajan demasiado rápido.

Otro sistema de administración de insulina, aunque ya ha sido retirado del mercado, es la insulina inhalada (Exubera®) indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2 en adultos sin problemas pulmonares conocidos. Se trata de un análogo de la insulina humana de acción rápida, que se presenta como polvo para su administración en forma de aerosol con cámara de inhalación. Genera pequeñas partículas que liberan la insulina en los alvéolos pulmonares, a través de los cuales se absorbe. Se presenta en dosis de 1 ó 3 mg y se necesitan dosis mayores a las utilizadas por vía subcutánea para lograr el mismo efecto. Además no supone la supresión del tratamiento parenteral, dada la necesidad de administración de insulinas basales. Actualmente, Exubera® se encuentra retirada del mercado, debido a las bajas ganancias que se obtuvieron de su venta, para la cual se invirtió una buena suma para garantizar su seguridad.

Perspectivas de futuro en el tratamiento de la diabetes

Uno de los mayores avances que ha sufrido la tecnología farmacéutica en los últimos años se debe a la necesidad de disponer de nuevas formas de dosificación aceptables para la administración del creciente número de moléculas terapéuticas procedentes de la biotecnología, de carácter peptídico o proteico, con requerimientos muy específicos para su administración, de precaria estabilidad en medios biológicos y que con frecuencia necesitan una vectorización u orientación selectiva hacia su diana terapéutica. Es por ello que, en los últimos años, ha tenido lugar un creciente desarrollo, apoyado en su espectacular crecimiento, de la nanotecnología farmacéutica considerada una ciencia emergente con un alto contenido fisicoquímico y biológico, ya que en ella aparecen nuevos aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos

Los "jet-inyectores" son pequeños dispositivos tipo bolígrafo que, mediante un sistema de alta presión, permiten la penetración de la insulina en la piel sin necesidad de aguja. Es especialmente útil en aquellos sujetos con poca tolerancia a las agujas

no conocidos con los sistemas de transporte de fármacos convencionales.

La nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva ya que posibilita la fabricación de dispositivos a escala nanométrica, tamaño que permite a estos dispositivos atravesar poros y membranas celulares. Además, la efectividad del medicamento se ve incrementada mediante el control preciso de la dosis requerida y del tamaño, la morfología y las propiedades superficiales del compuesto. El fármaco, al ser liberado de forma específica en órganos, tejidos o células dañadas, disminuye la toxicidad asociada al mismo. Por otra parte, al ser posible la liberación paulatina del medicamento, se consiguen disminuir los posibles efectos adversos que puedan producirse como consecuencia de la ingesta masiva del fármaco.

Mediante el uso de todos los sistemas de liberación de fármacos desarrollados gracias a la nanotecnología, se pretende o ya se ha conseguido solucionar algunos problemas que se observaban en los sistemas convencionales (Tabla 2).

FIGURA 3

Sistema Paradigm® Real Time

(Fuente: <http://www.candiddiabetes.com>)

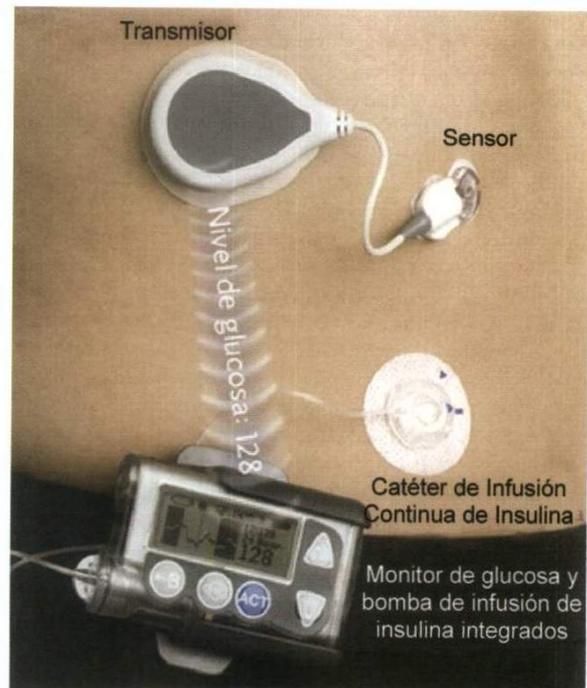


Tabla 2

Problemas asociados a sistemas convencionales que pueden ser resueltos mediante la utilización de nanosistemas

Problema	Los sistemas de liberación...
Baja solubilidad	... como micelas o liposomas proporcionan un ambiente tanto hidrofóbico como hidrofílico, aumentando la solubilidad del fármaco
Daño en el tejido al producirse la extravasación	... proporcionan una dispensación regulada que puede disminuir o eliminar el daño a los tejidos producido por la extravasación accidental
Farmacocinética desfavorable	... protegen al fármaco frente a la degradación prematura, por lo que se requieren dosis menores
Baja distribución	... presentan una alta especificidad que minimiza el volumen de distribución y ayuda a reducir los efectos secundarios que se puedan producir en órganos sensibles
Falta de selectividad de tejidos	... pueden incrementar la concentración del fármaco en el tejido diana

(Fuente: T.M. Allen y P.R. Cullis, Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream, Science, 303, 1818-1822, 2004)

Cuando la nanotecnología se aplica al diseño y desarrollo de sistemas de liberación de fármacos surge un área de investigación cuyo fin último es la generación de nanosistemas terapéuticos.

En cuanto a la utilización clínica de estos nanosistemas, cabe destacar que algunos de ellos se encuentran actualmente en el mercado o en avanzado estado de desarrollo clínico, bien como radiofármacos o como nanosistemas de orientación selectiva de fármacos. Podemos citar a modo de ejemplo, liposomas de doxorubicina (Doxil®), nanopartículas de albúmina y taxol (Abraxane®), conjugados con anticuerpos de gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) para tratamiento del cáncer. Un dato revelador de la importancia actual de los nanosistemas terapéuticos es el hecho de que del total de los nuevos compuestos para el tratamiento del cáncer en evaluación clínica actualmente a nivel mundial (cerca de 400 compuestos), un 10% son fruto de distintas nanotecnologías aplicadas a la liberación de fármacos.

Existen diferentes tipos de sistemas de liberación de fármacos que se diferencian en su composición y estructura (Fig. 4). A continuación se citan, de forma resumida, los más importantes.

Las nanopartículas son sistemas coloidales con tamaños que oscilan entre 10 y 1.000 nm y, generalmente, de naturaleza polimérica. Se diferencian dos tipos de estructuras (Fig. 5):

- **Nanoesferas:** son sistemas matriciales constituidos por el entrecruzamiento de oligómeros o unidades de polímero, en los que el principio activo se puede encontrar atrapado en la red polimérica, disuelto en ella o adsorbido en su superficie.

- **Nanocápsulas:** son sistemas reservorio constituidos por un núcleo rodeado de una membrana polimérica. El principio activo suele encontrarse en el núcleo, aunque también puede estar adsorbido en la superficie.

Las investigaciones en el campo de la administración oral de insulina se han visto aumentadas a lo largo de los últimos años. Los estudios se centran principalmente en los sistemas micro y nanoparticulares como transportadores de esta proteína hasta la

circulación sistémica, atravesando las Placas de Peyer, pero para ello el diámetro de partícula debe ser inferior a 1 µm.

A continuación se muestran algunas referencias comentadas sobre las investigaciones más novedosas y relevantes sobre sistemas orales de insulina:

- G.P. Carino J.S. Jacob y E. Mathiowitz, "Nanosphere based oral insulin delivery", Journal of Controlled Release, 65 (2000) 261-269: los autores utilizan una formulación con 1,6% de zinc-insulina en sistemas de PLGA con anhídrido fumárico y aditivos de óxido de hierro. La insulina mantiene una actividad biológica de aproximadamente 6 horas y muestra tener 11,4% de la eficacia de la insulina administrada intraperitonealmente.

FIGURA 4

Diferentes sistemas de liberación nanométricos de fármacos

(Fuente: J.M. González, M. López, G. Ruiz. Nanomedicina, Vigilancia Tecnológica, 5, 22-26, 2005)



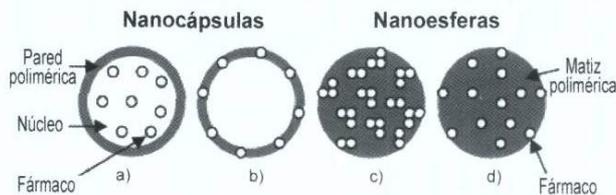


FIGURA 5

Nanocápsulas y nanoesferas: estructura

- a) Fármaco disuelto en núcleo de la nanocápsula
- b) Fármaco adsorbido en superficie de la nanocápsula
- c) Fármaco disuelto en el núcleo
- d) Fármaco adsorbido o disperso molecularmente en la matriz polimérica

(Fuente: S. Rezende Schaffazick, S. Stanisçuaski Guterres, L. de Lucca Freitas, A. Raffin Pohlmann, Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration, *Química Nova*, 26, 5, 726-737, 2003)



- M. Trotta, R. Cavalli, M.E. Carlotti, L. Battaglia, F. Debernardi, "Solid lipid micro-particles carrying insulin formed by solvent in water emulsion-diffusion technique", *International Journal of Pharmaceutics*, 288 (2005) 281-288: el trabajo recoge la producción de micropartículas sólidas lipídicas cargadas con insulina, utilizando la técnica de formación de la emulsión con evaporación del disolvente. Utilizan ácido isobutírico como disolvente, glicerol monoestearato o cetilpalmitato como lípido, lecitina de soja y taurodeoxicolato como emulsificadores. El ácido isobutírico, un disolvente parcialmente miscible en agua de baja toxicidad, es usado dada su alta capacidad para solubilizar la insulina. La eficiencia de encapsulación fue alrededor del 80%, pudiendo demostrar que la insulina permanece totalmente estable dentro de las micropartículas.

- R. Qi y Q.N. Ping, "Gastrointestinal absorption enhancement of insulin by administration of enteric microspheres and SNAC to rats", *Journal of Microencapsulation*, 21 (2004) 37-45: el trabajo consistió en la preparación y caracterización de microesferas entéricas de insulina (EMS). Se estudió además el aumento de la absorción de insulina con N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato sódico (SNAC). Para la formación de las EMS se utilizó el método de evaporación del disolvente con una emulsión w/o/w y otra o₁/o₂ de insulina e hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP). Los resultados de liberación del fármaco, eficacia de encapsulación, estabilidad de la pepsina, y medida de la disolución de las EMS a pH ácido y en solución tampón fosfato (pH=6.8), mostraron que las EMS conteniendo insulina pueden realzar la absorción de la misma significativamente, protegiéndolas de la degradación enzimática y aumentando la permeabilidad de la proteína.

- U. Bilati, E. Alléman, E. Doelker, "Nanoprecipitation versus emulsion-based techniques for the encapsulation of protein into biodegradable nanoparticles and process-related stability issues", *AAPS PharmSciTech* 6 (2005) article 74: se comparan dos técnicas de elaboración, nanoprecipitación (s/o/w) y el método de la doble emulsión (w/o/w), para investigar la encapsulación de tres modelos diferentes de proteínas, uno de ellos, la insulina.

- Y.F. Fan, Y.N. Wang, Y.G. Fan, J.B. Ma, "Preparation of insulin nanoparticles and their encapsulation with biodegradable polyelectrolytes via the layer-by-layer adsorption", *International Journal of Pharmaceutics* 324 (2006) 158-167: se desarrolla un

Los últimos estudios han conducido a la obtención de los análogos de la insulina cuyo objetivo es mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales y superar así las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glucémico adecuado

nuevo sistema de liberación sostenida polipeptídico, consistente en nanoagregados de insulina con tamaños de 100-230 nm preparados con NaCl y encapsulados por adsorción, capa por capa, con dos polielectrolitos, ácido poli- α -L-málico y quitosán soluble en agua. La liberación de la insulina fue pH-dependiente.

- J. Liu, S.M Zhang, P.P. Chen, L. Cheng, W., Zhou, W.X. Tang, Z.W. Chen, C.M. Ke, "Controlled release of insulin from PLGA nanoparticles embedded within PVA hydrogels" *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 18 (2007) 2205-2210: se elaboraron sistemas conteniendo insulina, basados en PLGA y PVA. Se observó un diámetro medio de 615 nm y una eficiencia en la encapsulación de un 72,6%.

- C. Pinto Reis, A.J. Ribeiro, S. Hounq, F. Veiga, R.J. Neufeld, "Nanoparticle delivery system for insulin: design, characterization and in vitro/in vivo bioactivity", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30 (2007) 392-397: se trata de la producción nanoesferas de alginato-dextrano cargadas con insulina, elaboradas por medio de una dispersión de una nanoemulsión seguida de una congelación in situ. Las nanoesferas que se obtuvieron tenían un tamaño entre 267 nm y 2,76 μ m, con una eficiencia de encapsulación del 82,5%.

- B. Singh, N. Chauhan, "Modification of psyllium polysaccharides for use in oral insulin delivery", *Food Hydrocolloids*, 23 (2009) 928-935: se prepararon hidrogeles de insulina a base de Psyllum, conocido con el nombre de ispágula (o isphagula). Este producto deriva de las cáscaras de la semilla de *Plantago ovata*. En este trabajo se discute el efecto del pH sobre la cinética de hinchamiento y la cinética de liberación de estos hidrogeles.

- A. Schoubben, P. Blasi, S. Giovagnoli, L. Perioli, C. Rossi, M. Ricci, "Novel composite microparticles for protein stabilization and delivery", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36 (2009) 226-234: se desarrolló un nuevo compuesto entre alginato y PLGA para elaborar sistemas microparticulares que contenían insulina con objeto de estabilizar la proteína y optimizar su liberación.

- K. Sonaje, Y.H. Lin, J.H. Juang, S.P. Wey, C.T. Chen, H.W. Sung, "In vivo evaluation of safety and efficacy of self-assembled nanoparticles for oral insulin delivery", *Biomaterials*, 30 (2009) 2329-39: en este estudio se elaboraron nanopartículas pH-sensibles con una mezcla de una solución aniónica de ácido poli- γ - glutámico y una solución catiónica de quitosán en presencia de sulfato magnésico y tripolfosfato de sodio. Los resultados in vitro mostraron que el transporte de insulina a través de la monocapa de células Caco-2 fue pH-dependiente, decreciendo cuando aumentamos el pH.

- M.J. Santander-Ortega, D. Bastos-González, J.L. Ortega-Vinuesa, M.J. Alonso, "Insulin-loaded PLGA nanoparticles for oral administration: an in vitro physico-chemical characteriza-

tion" (aceptado para su publicación en *Journal of Biological Nanotechnology* (2009)): se elaboraron nanopartículas de PLGA de administración oral conteniendo insulina. Estas nanoestructuras consistieron en una mezcla formada por PLGA y derivados polioxietilenos en dos tipos de formulaciones, PLGA-poloxamer (Pluronic® F68) y PLGA-poloxamine (Tetronic® T904). En primer lugar, se estudió la estabilidad de las nanopartículas en fluidos gástricos e intestinales. Posteriormente se evaluó la cantidad de insulina encapsulada. Los resultados obtenidos mostraron que estos transportadores formados por insulina encapsulada en PLGA-Pluronic® F68 son capaces, al menos in vitro, de atravesar la barrera gastrointestinal.

Bibliografía

- [1] Allen, T.M. y Cullis P.R., "Drug delivery systems: entering the mainstream", *Science*, 303,1818-1822, 2004
- [2] Almodóvar M.J., Alonso M.A., Álvarez J., Arroyo J., Aylón R., Gangoso A., Martínez H., Mateo C., Morera T., Pérez A., Ruiz J., Saiz L.C., Sevillano M.L., Siguín R., "Actualización del tratamiento insulínico de la diabetes", *Salud Madrid*, 14, (2), 3-8, 2007
- [3] Aragón Alonso A., Oliván Palacios B., Manzano Arroyo P., Lucas Morante T., "Las nuevas insulinas: Revisión", *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 28, (2), 41-49 (2004).
- [4] Ceruelo Bermejo, J., Miranda Hidalgo, R., García Ortiz, A., "Insulinas: clasificación y usos", *Boletín de Información terapéutica (Sacylite)* n°1, 2005
- [5] Conget I., Rueda S., Infusión subcutánea continua de insulina y diabetes tipo 2, *Av Diabetol* 2005; 21: 115-118
- [6] Cox M.M., Nelson D.L., "Lehninger. Principios de Bioquímica. 4ª ed., Ed. Omega, Barcelona, 2005
- [7] Del Llano, J., Quecedo, L., Rao, A., Oteo, A., "Presente y futuro de las aplicaciones médicas de las nanotecnologías", *patología del aparato Locomotor*, 5,(2), 110-115, 2007
- [8] Faustman L. D., "Nuevos tratamientos para la diabetes: generar nuevas células productoras de insulina". *Diabetes Voice*, vol 49 n°3, 34-37, Octubre 2004
- [9] García Gómez, J.L., "Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con *Diabetes mellitus* tipo I: El caso del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria de Tenerife". Tesis Doctoral, Universidad de La Laguna, 2005
- [10] Gómez Ayala, A.E., "Terapia insulínica, Revisión y actualización", *Offarm*, 27, (10), 72-80, 2008
- [11] González, J.M., López, M., Ruiz, G., "Nanomedicina, Vigilancia Tecnológica", 5, 22-26, 2005
- [12] Holgado M.A., Fernández-Hervás, M.J., "Recientes avances en la administración oral de insulina", *Ind. Farm.*, 12, (1) 73-78, 1997
- [13] Home E., "Uso de medicación oral hipoglucemiante e insulina". *Diabetes Voice*, 51, 19-21, 2006
- [14] http://t3innovacion.larioja.org/uploads/media/Nanociencia_y_Nanotecnologia_en_Espana.pdf (Mayo, 2009)
- [15] <http://www.discoveryofinsulin.com> (Mayo, 2009)
- [16] <http://www.encyclonet.com/documento/insulina/>(Mayo 2009)
- [17] <http://www.fundaciondiabetes.org> (Mayo 2009)
- [18] <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/diabetes/diabetes.htm> (Mayo, 2009)
- [19] <http://www.svnp.es/Documen/diabetes.htm> (Mayo 2009)
- [20] Liz-Marzán, L.M., "Nanotecnología aplicada a las ciencias de la salud", Departamento de Química Física y Unidad Asociada CSIC. Universidad de Vigo, 87-97
- [21] Rozman, C., Cardellach, F., "Farreras-Rozman. Medicina Interna", 16ª ed., Ed. Elsevier, Barcelona, 2008
- [22] Samitier, J., "Nanobiología y Nanomedicina", *Nanociencia y Nanotecnología en España*, Fundación Phantoms, 61-77, 2008
- [23] The Hormone Foundation, "La Diabetes y las nuevas insulinas". Disponible en: www.hormone.org ■