



Tecnología Farmacéutica

Sistemas de administración de insulina por vía oral

E. CASTELLANOS RUIZ, M. GARCÍA HIERRO Y P. MEDEL TORRES

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

Hasta ahora la única forma eficaz de administración de insulina ha sido mediante inyecciones subcutáneas. La vía oral, más cómoda y menos dolorosa, sería ideal siempre que se superaran los obstáculos de su absorción gastrointestinal. En este trabajo revisaremos las investigaciones que se han desarrollado para administrar insulina por vía oral de una forma segura y eficaz.

La diabetes mellitus es una enfermedad producida por una deficiencia absoluta o relativa de insulina (Fig. 1). Es una enfermedad universal, con un reparto relativamente uniforme por todos los continentes. Hasta 1922, en que Frederick Banting y Charles Best aislaron la insulina de páncreas bovinos, la diabetes era con frecuencia mortal.

La insulina es una proteína liberada por las células beta de los islotes de Langherans pancreáticos, que, junto con otras hormonas, regula el nivel de glucosa en sangre. Su déficit provoca la diabetes mellitus. Por tanto es necesario administrar insulina para tratar de un modo eficaz y a largo plazo la diabetes tipo I y ciertos estadios de la tipo II.

La insulina al ser un polipéptido, sufre degradación por las enzimas proteolíticas, tiende a aglomerarse en forma de polímeros, experimenta adherencia a las superficies, tiene capacidad para provocar una respuesta inmunológica, y además presenta baja permeabilidad a través de las membranas fisiológicas debido a su falta de lipofilia [1]. Todo esto ha hecho, que hasta ahora, la única forma eficaz de administración de insulina haya sido la vía parenteral mediante inyeccio-

nes subcutáneas. Se nos plantea el reto de encontrar caminos alternativos, que eviten los pinchazos diarios de insulina, buscando métodos menos invasivos, más cómodos en su pauta terapéutica y que a la vez sean seguros y eficaces.

Aunque la vía parenteral es adecuada, en la mayoría de los casos, en términos de eficacia, no está exenta de inconvenientes tales como la incomodidad de soportar varias inyecciones diarias y a lo largo de un periodo de tiempo muy prolongado, el dolor del pinchazo, los riesgos de infecciones, la impericia en el manejo de las inyecciones de insulina, así como los depósitos locales de insulina en el sitio de la inyección que conducen a una hipertrofia local, además de que la vía parenteral no es capaz de imitar la respuesta fisiológica, ni el ritmo de secreción de la insulina; todo esto ha despertado el interés de encontrar vías alternativas en la administración de la insulina, entre ellas la vía oral (Fig. 2), planteándose el reto de vencer los obstáculos que esta vía presenta para las sustancias de naturaleza polipeptídica. La vía oral permitiría imitar, de un modo más adecuado, los pulsos de liberación de insulina en respuesta a los niveles de

La vía oral permitiría imitar los pulsos de liberación de insulina en respuesta a los niveles de glucosa, con lo que disminuiría la incidencia de hiperinsulinemia periférica

glucosa, con lo que se disminuiría la incidencia de hiperinsulinemia periférica, que suele ir asociada a neuropatías y angiopatías, como las glomerulopatías y la retinopatías diabéticas.

El objeto de este trabajo es realizar una revisión actualizada de los más prometedores avances en los sistemas de administración de insulina por vía oral.

En principio se plantean varios desafíos, como superar la degradación enzimática y resolver el problema de la pobre absorción en el tracto gastrointestinal, así como conservar la bioactividad del medicamento durante el proceso de formulación. De este modo se han propuesto estrategias técnico farmacéuticas para maximizar la biodisponibilidad de la insulina administrada por vía oral, eliminando barreras y desarrollando sistemas terapéuticos seguros y eficaces.

En este sentido los estudios se han desarrollado siguiendo cinco líneas de investigación:

1. Potenciadores de la absorción.
2. Inhibidores enzimáticos.
3. Sistemas poliméricos mucoadhesivos.
4. Sistemas de administración a base de portadores de partículas.
5. Sistemas de administración vectorizados.

Potenciadores de la absorción

Mejoran la absorción de los fármacos incrementando su transporte a través de las células por varios mecanismos de acción:

- Cambios en la fluidez de las membranas.
- Disminución en la viscosidad de las mucosas.
- Apertura de los canales celulares para permitir el paso de las proteínas a través de las membranas.

Como ejemplo de potenciadores de la permeabilidad, no específicos, están: las sales biliares, los ácidos grasos, los agentes surfactantes o tensioactivos, los salicilatos, sustancias quelantes y la toxina de la *zonula occludens*.

Tras un estudio con ratas *in vivo*, se ha visto, que las sales biliares mezcladas

en un sistema micelar con ácidos grasos, incrementan la permeabilidad de la insulina a través de las células, mejorando, por tanto, su absorción paracelular [2].

En otro estudio, en este caso *in vitro*, utilizando como potenciador el N-lauril- β -D-maltopiranosido, se sugiere, que este compuesto actúa incrementando la penetración celular de la insulina al provocar la apertura de los canales celulares de los epitelios [3].

En otro interesante estudio, se vio que la disponibilidad farmacológica de la insulina en intestino de rata llegó a ser de un 43,2% tras usar, como potenciadores, emulsiones múltiples agua-aceite-agua, a las que se había incorporado un 2% de ácido docosahexanoico o ácido eicosapentanoico [4].

Otro informe demostró que la administración, *in vivo* a perros, de capsulas entéricas de insulina recubiertas con Witepsol W35 más salicilato sódico, producía disminuciones significativas de glucosa en plasma [5].

Morishita et al., evaluaron la administración de un solución de insulina sobre trozos de colon y recto de ratas en ayunas, *in situ*, y con o sin caprato sódico, Na₂-EDTA (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético), o glicolato sódico, como potenciadores de la absorción y con o sin inhibidores de las proteasas como la aprotinina [6]. Sus resultados sugirieron, que los potenciadores de la absorción, incrementan la actividad de la insulina más eficazmente en el colon que en el intestino delgado.

Otro atractivo trabajo, sugiere que se puede mejorar el transporte de medicamentos proteicos, normalmente no absorbidos a través del intestino, modulando la apertura de los canales intercelulares [7].

Según Fasano y Uzzau, tras la administración conjunta, a ratas diabéticas, de insulina con toxina del *Vibrio chole-*

rae que actúa sobre la *zonula occludens* produciendo una apertura de las *tight junctions*, se incrementó la absorción del fármaco. Esta mejora de la biodisponibilidad fue suficiente para disminuir la concentración de glucosa sérica a niveles similares a los obtenidos tras la inyección parenteral de insulina [8].

Por otro lado, el uso de potenciadores de la absorción, estaría limitado por el hecho de que algunas membranas celulares, al abrir sus canales cuando son permeabilizadas, potenciarían el transporte, no solo de los péptidos o proteínas que nos interesan, sino también de aquellas moléculas no deseables presentes en el tracto gastrointestinal.

Inhibidores enzimáticos

La insulina es una hormona peptídica y como tal está sometida a degradación enzimática, es fuertemente degradada por tripsina, α -quimotripsina y elastasa y en menor medida por otras enzimas situadas en el borde de las membranas; se hace pues necesario encontrar algún camino que nos permita eludir esta barrera enzimática, en aras de evitar su degradación y posibilitar su absorción inalterada, para que llegue a su lugar de acción y ejerza su efecto terapéutico.

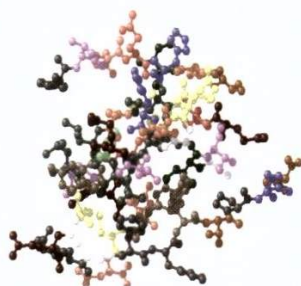
Para ello se han realizado estudios que han evaluado la coadministración de inhibidores enzimáticos, entre estos se encuentra el trabajo que Yamamoto et al. realizaron en 1994, en el que se evaluaron los efectos de cinco inhibidores enzimáticos distintos sobre el metabolismo intestinal de la insulina en ratas, se estudiaron: glicocolato sódico, camostat mesilato, bacitracina, inhibidor de la tripsina de la soja y aprotinina [9].

Algunos de estos inhibidores enzimáticos, glicocolato sódico, camostat mesilato y bacitracina fueron efectivos para conseguir la biodisponibilidad fisiológica de la insulina en el intestino grueso. Sin embargo, ninguno de estos inhibidores enzimáticos fue efectivo en intestino delgado, posiblemente debido a los numerosos enzimas secretados en esta porción del tubo digestivo.

Agarwal y otros identificaron una nueva clase de inhibidores enzimáticos, los ovomucoides de pollo y de pato, obtenidos de huevos blancos de estas aves y se estudió su eficacia en la prevención de la degradación de la insulina en presencia de tripsina y α -quimotripsina. Se evaluó una fórmula conteniendo insulina y ovomucoide de pollo (CKOVM) u ovomucoide de pato (DKOVM), para ver la estabilidad de la disolución en presencia de tripsina y α -quimotripsina [10, 11 y 12]. El resultado sugiere que el efecto

FIGURA 1

Estructura química de la insulina





inhibidor del DKOVM se debió a la inactivación de la enzima α -quimotripsina, principal responsable de la degradación de la insulina. Por otro lado, se han presentado conjugados polímero-inhibidor para proporcionar una protección *in vitro* frente a tripsina, α -quimotripsina y elastasa.

Se desarrolló una matriz medicamento-transportador para proteger a la insulina incorporada de una degradación *in vitro* por las proteasas séricas tripsina, quimotripsina y elastasas liberadas a la luz intestinal. De este modo, se unieron de un modo covalente cantidades crecientes de inhibidor Bowman-Birk (BBI) y elastitinal al polímero mucoadhesivo carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC). Todos los polímeros-BBI conjugados presentaron una fuerte actividad inhibitoria sobre tripsina y quimotripsina, mientras que fue marcadamente baja sobre la elastasa. Los polímeros-elastitinal conjugados presentaron una mayor actividad inhibitoria frente a la elastasa, incluso después de 4 horas de incubación, el $33,6\% \pm 3,2\%$ del agente terapéutico se mantuvo estable frente al ataque enzimático [13].

Estos conjugados cuando se combinan con cisteína policarbofílica inducen un 20-40% de reducción de los niveles de glucosa basal durante más de 80 horas [14].

Sin embargo, el principal inconveniente de estos inhibidores es su alta toxicidad, especialmente en tratamientos crónicos, además la falta de un sitio específico de aplicación intestinal de estos compuestos, podría cambiar el patrón metabólico en el tracto gastrointestinal, porque se podría alterar la digestión de las proteínas alimentarias, al afectarse su absorción.

Sistemas mucoadhesivos poliméricos

El término "mucoadhesión" se refiere a la adhesión entre los transportadores poliméricos y la mucosa, esta propiedad la presentan ciertos polímeros que se convierten en adhesivos tras hidratación [15 y 16].

El objetivo de los sistemas de administración mucoadhesivos, son ampliar el tiempo de permanencia de los medicamentos en su lugar de absorción, para que al intensificarse el contacto con la mucosa, e incrementarse el gradiente de concentración del medicamento en el punto o lugar de su absorción, se garantice su absorción inmediata sin dilución o degradación en el fluido luminal; para ello es necesario localizar el sitio determinado en el que se produce la absor-

FOTO 1

Administración de insulina por vía oral



ción del medicamento para asociarlo a su sistema de administración [17 y 18].

Los sistemas desarrollados que contienen polímeros mucoadhesivos, proporcionan un contacto íntimo con la mucosa, de modo que se reduce la degradación del medicamento entre el sistema de administración y la membrana de absorción. Estos están controlados por un sistema de liberación que proporciona la liberación simultánea de ambos: medicamento e inhibidor y permite la inmovilización de los inhibidores enzimáticos en los sistemas de administración [19].

Han aparecido nuevos polímeros que han presentado una excelente actividad inhibitoria frente a enzimas proteolíticas y una razonable mucoadhesividad, y por lo tanto podrían resultar muy útiles para superar la barrera enzimática en la terapéutica con péptidos por vía oral.

La unión de los polímeros hidrofílicos, tales como poliácridatos, derivados de celulosa y derivados del chitosan, a las superficies biológicas está basada en puentes de hidrógeno e interacciones iónicas.

En los últimos años, se han desarrollado un gran número de sistemas mucoadhesivos:

- Sistemas basados en compuestos de hidrogeles superporosos [20].
- Nanotransportadores a base de lípidos [21].
- Polímeros thiolados [22].
- Y transportadores basados en el chitosán [23 y 24].

Se ha demostrado que algunos polímeros mucoadhesivos actúan tanto como potenciadores de la absorción, como inhibidores de las enzimas proteolíticas [25].

Varios investigadores han intentado relacionar la sensibilidad de los transportadores poliméricos mucoadhesivos al pH [26, 27 y 28], con el objeto de proteger al medicamento de la degradación proteolítica en el estómago y parte superior del intestino delgado.

Se ha estudiado la viabilidad de la administración de insulina por vía oral usando una asociación de redes de copolímeros de poli (ácido metacrílico-g-etilenglicol) [P (MAA-g-EG)] y Morishita et al. encontraron que el sistema polimérico podría ser un prometedor candidato para la administración de medicamentos por vía oral [29 y 30].

De este modo, cuanto menor sea el tamaño de las micropartículas de la insulina incorporada a polímeros, mejor será su liberación y mayor será su absorción frente a fórmulas con micropartículas de mayor tamaño, comprobándose este hecho por la obtención de un mayor efecto hipoglucemiante, además de que el menor tamaño de las micropartículas conducirá a que se produzca la absorción sin daño detectable en las mucosas [30].

En otros estudios, se ha visto que las micropartículas de lectina conjugada con alginatos potencian la absorción de insulina para facilitar un descenso de los niveles de glucosa en sangre [31].