

PARCHES DE LIBERACIÓN DE INSULINA SENSIBLES A LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de administración de insulina sensibles a la glucosa que imitan la función endocrina pancreática, podrían mejorar la salud y mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 con función de las células β reducida. Un sistema con la capacidad de vincular la concentración de glucosa en sangre y la liberación de insulina podría actuar de forma similar a un páncreas artificial, reduciendo el riesgo de hipoglucemias. Los objetivos del sistema son:

1. Comportamiento rápido de respuesta a la glucosa in vivo con una farmacocinética similar a la de las células β pancreáticas.
2. Capacidad de carga de insulina suficiente para el uso diario
3. Tamaño pequeño y / o diseño simple para facilitar la administración.
4. Viabilidad para la fabricación a gran escala.

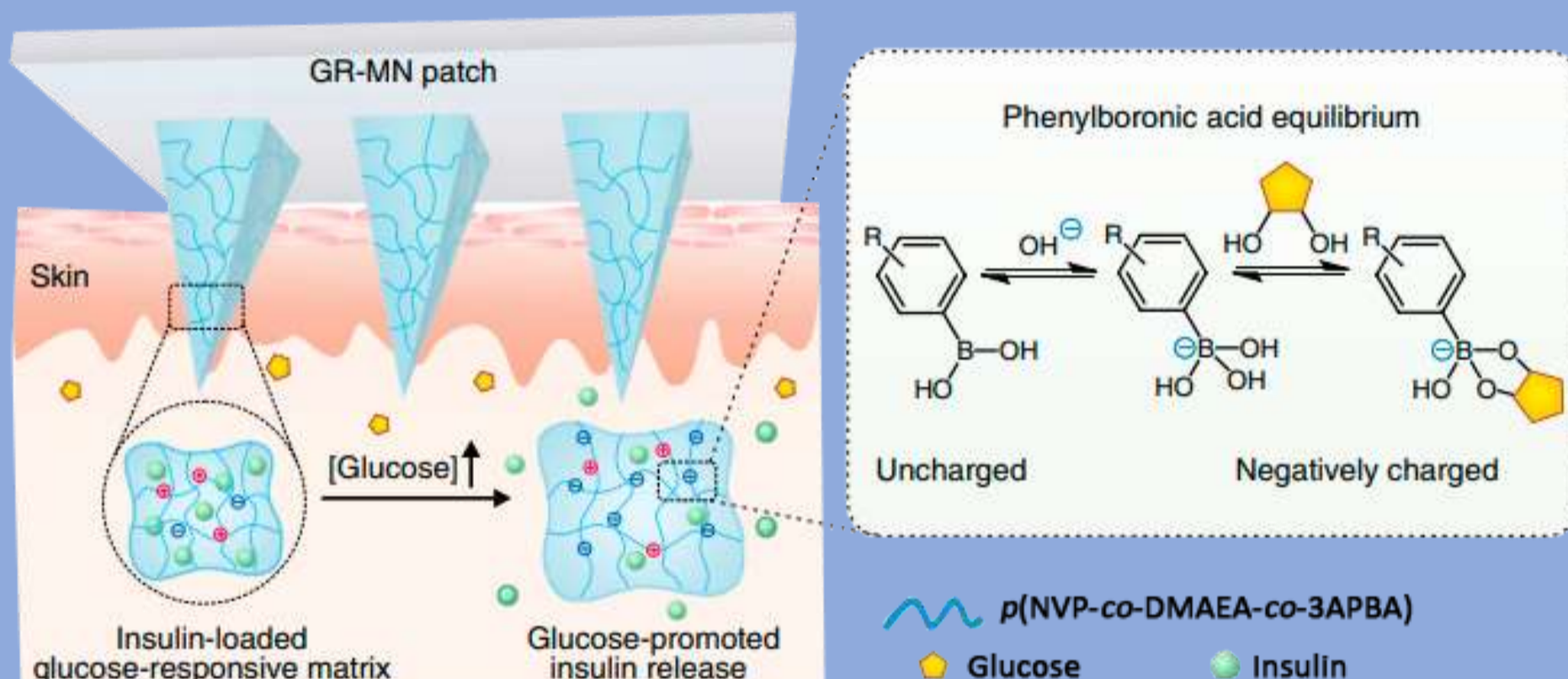
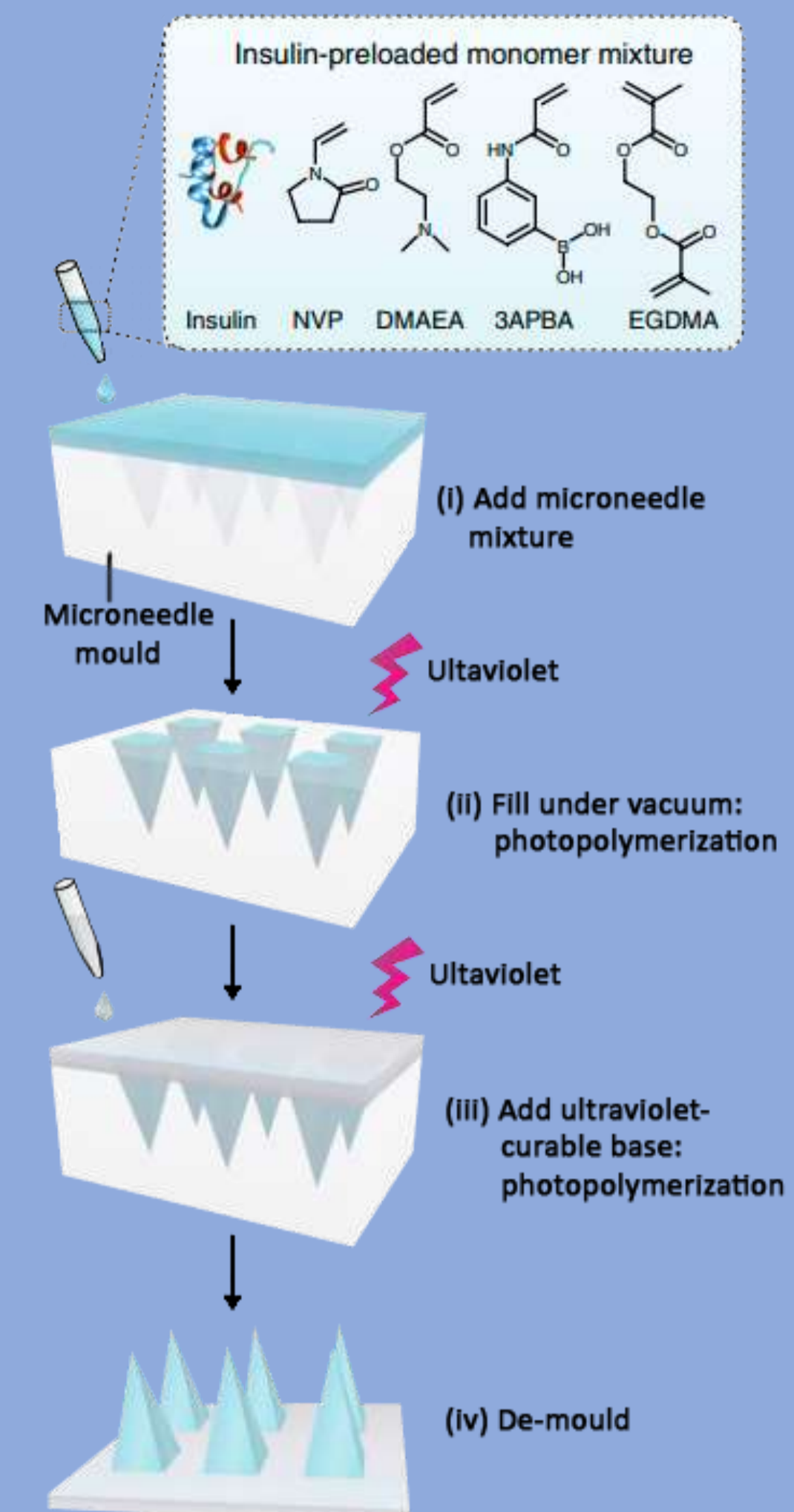
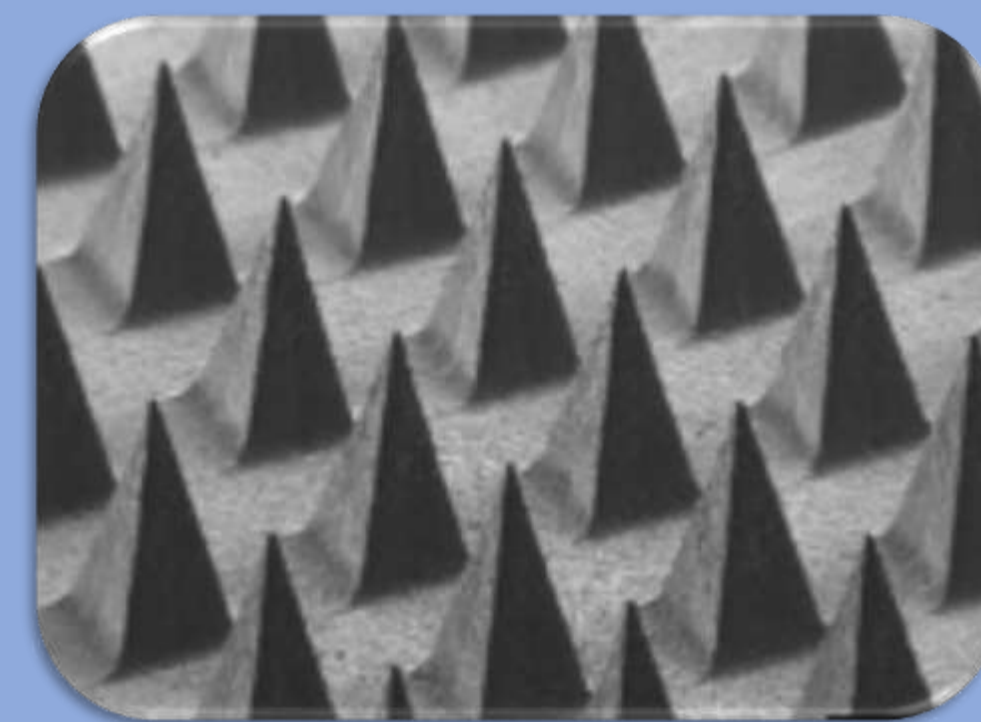
En este estudio hablaremos sobre parches de microagujas con respuesta a la glucosa (GR-MN)

COMPOSICIÓN Y PREPARACIÓN DEL PARCHE GR-MN

Las microagujas están formadas por una matriz polimérica compuesta de una mezcla de monómeros precargados con insulina:

- N-vinilpirrolidona (NVP)
- 3- (acrilamido) PBA (3APBA)
- Acrilato de etilo (dimetilamino) (DMAEA)
- Dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA)

La matriz se forma mediante una fotopolimerización in situ a 4 °C.



FUNDAMENTO

Este sistema de liberación se basa en la interacción de la glucosa con el ácido fenilborónico (PBA). En condiciones de hiperglucemia, la glucosa reacciona con las unidades de 3APBA, formando un complejo glucosa-boronato. Esto provoca un aumento de las cargas negativas dentro de la matriz polimérica conduciendo a una hinchazón de la microaguja, que desencadena la rápida difusión de la insulina precargada hacia el tejido de la piel.

Además, el aumento de las cargas negativas también debilita la interacción entre las unidades de DMAEA, cargadas positivamente y las moléculas de insulina cargadas negativamente, aumentando aún más la liberación de insulina

En condiciones normoglucémicas, la variación de volumen se encuentra inhibida y las interacciones entre insulina y DMAEA disminuyen las tasas de liberación, reduciéndose el riesgo de hipoglucemia por un gran aumento de la insulina.

ESTUDIOS

In vitro:

Se realizaron estudios de actividad de la insulina y su estabilidad durante diferentes periodos de tiempo.

Para aumentar la selectividad del 3APBA por la glucosa se añade la base de Lewis DMAEA (estabiliza el éster de borato). Se ha comprobado que la relación 1:4 DMAEA a 3APBA es la que mayor selectividad proporciona a la liberación de la insulina relacionada a la concentración de glucosa.

In vivo en modelos de ratones con diabetes inducida por estreptomicina:

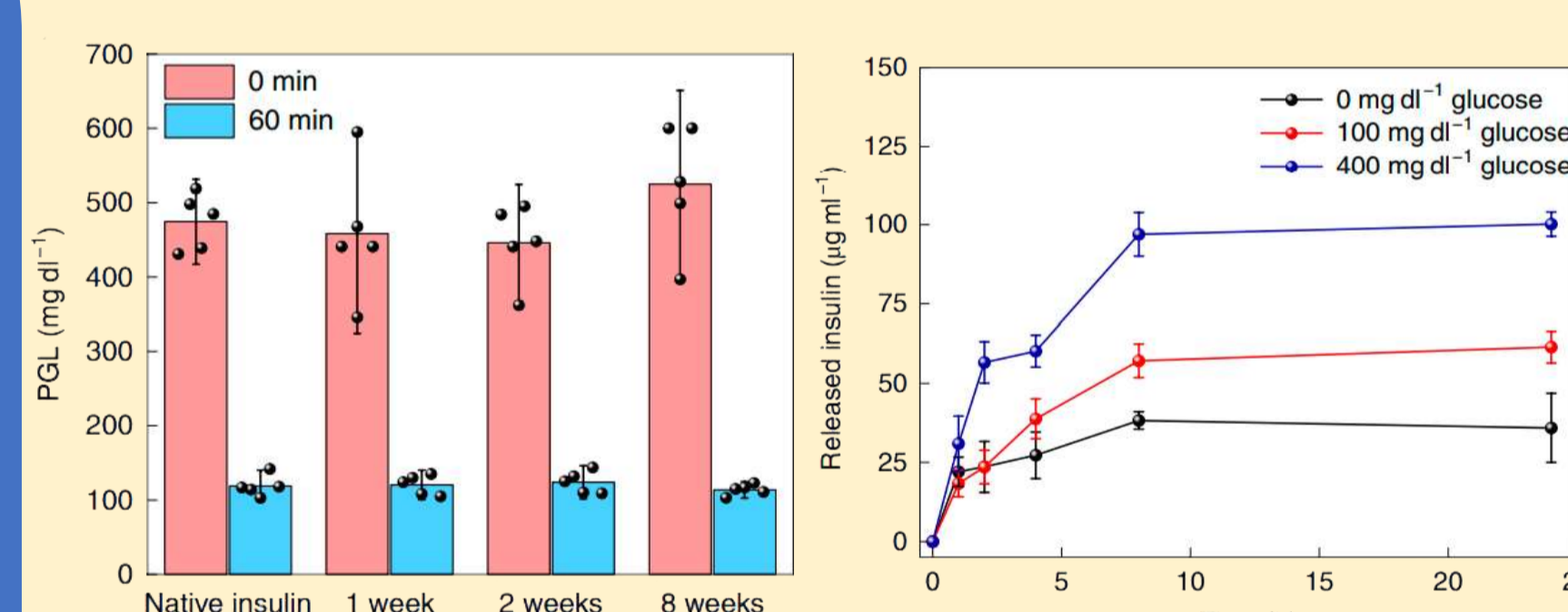
Se evalúa el rendimiento in vivo del GR-MN con una relación 1: 4 de DMAEA a 3APBA. Para ello, se expusieron a parches GR-MN y parches de microagujas reticuladas que no respondían (CR-MN) como control (dosis de insulina: 0,5 mg).

In vivo en un modelo de minicerdo con diabetes inducido por estreptomicina:

Se considera un buen modelo para la piel humana en términos de su estructura general, grosor, escasez de cabello y composición de colágeno y lípidos.

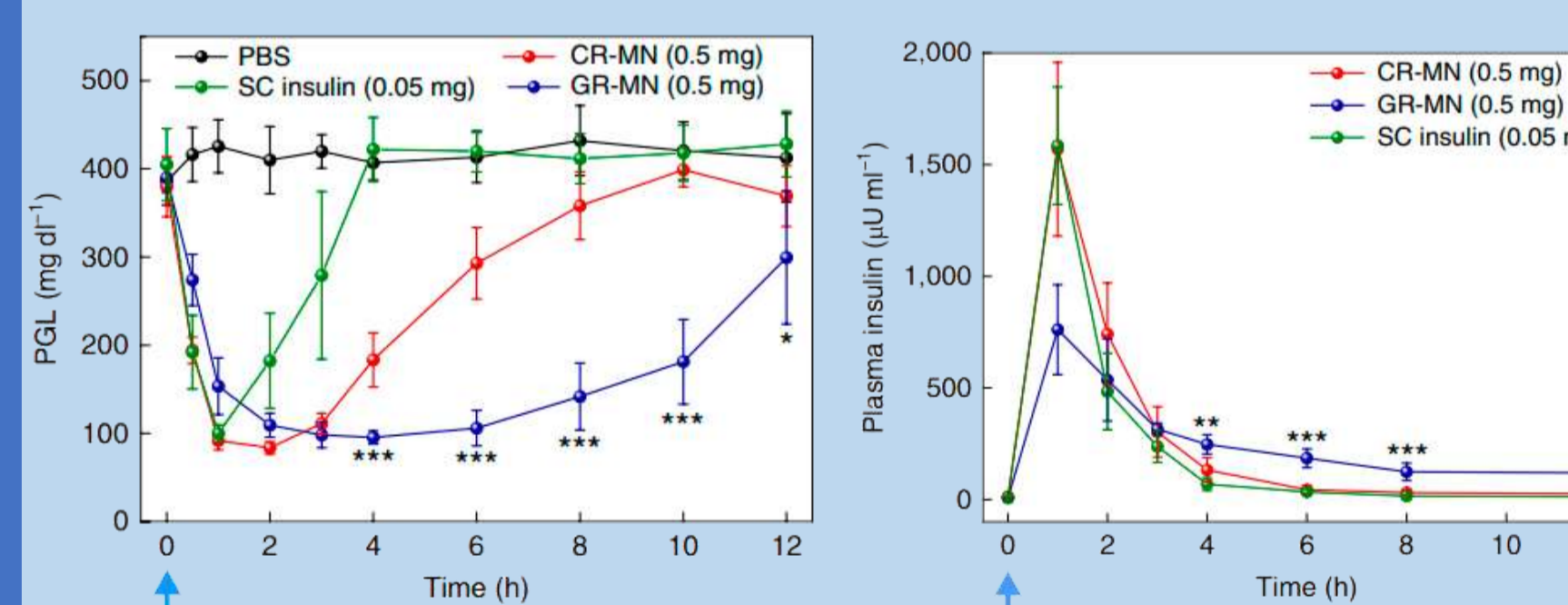
Mismas condiciones que en el estudio de ratones (dosis de insulina: 7 mg).

Para lograr un registro en tiempo real de los niveles de glucosa del minicerdo, se integró un sistema de monitoreo continuo de glucosa (CGMS).

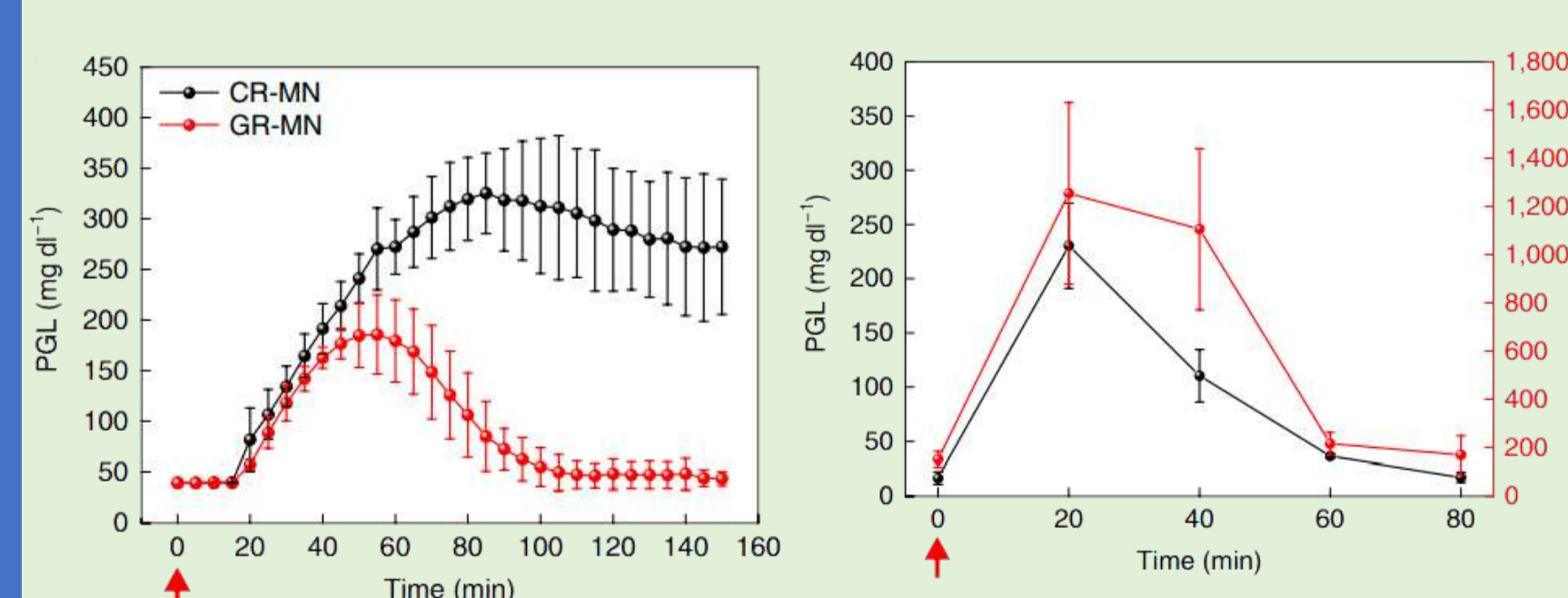


Actividad hipoglucemiante de la insulina extraída del parche recién preparado en ratones diabéticos. Los niveles iniciales de glucosa se compararon con los niveles de glucosa a los 60 minutos después de la inyección de la solución de insulina.

Liberación de insulina acumulada en la matriz polimérica sensible a glucosa en varias concentraciones de glucosa a 37°C.



PGL y concentraciones plasmáticas de insulina humana en ratones diabéticos inducidos por STZ después del tratamiento con PBS, solución de insulina subcutánea (dosis de insulina: 0,05 mg), el parche CR-MN (dosis de insulina: 0,5 mg) o el parche GR-MN (dosis de insulina: 0,5 mg). PGL: niveles de glucosa en plasma.



Prueba de tolerancia oral a la glucosa in vivo en minicerdos diabéticos a las 4 h de la administración de GR-MN o CR-MN. Dosis de glucosa: 1 g/kg.

Liberación de insulina sensible a la glucosa in vivo promovida por el desafío de glucosa intravenosa 4 h después de la administración de los parches GR-MN en minicerdos diabéticos. Dosis de glucosa: 0,7 g / kg. El rango de detección de CGMS fue de 40 a 400 mg / dl.

RESULTADOS

El proceso de fabricación de microagujas basado en una estrategia de fotopolimerización in situ es fácil y eficiente al tiempo que evita el uso de disolventes orgánicos extra y temperaturas elevadas. Además, permite una alta capacidad de carga alcanzando la dosis clínica objetivo. Los estudios in vitro confirmaron que la bioactividad de la insulina cargada en los parches se pudo mantener a temperatura ambiente durante más de 8 semanas.

Se comprobó la posibilidad de personalizar el parche ajustando la proporción de DMAEA a 3APBA, o el tamaño, para adaptarse a las necesidades de las personas con diferentes pesos y sensibilidades a la insulina.

Los estudios sobre ratones y minicerdos diabéticos mostraron que el parche GR-MN es capaz de regular los niveles de glucosa durante un período de tiempo prolongado, con un riesgo reducido de hipoglucemia. Los resultados de IPGTT indicaron que una prueba de glucosa podría desencadenar la liberación rápida de insulina por el parche GR-MN. Además, el parche fue capaz de mantener los niveles de glucosa de los minicerdos en un rango casi normal durante más de 20h en condiciones normales de alimentación.

Dado que la matriz polimérica reticulada del parche GR-MN no es degradable, puede eliminarse completamente de la piel después del tratamiento. El parche reveló una buena biocompatibilidad con los tejidos de la piel.

Por último, el parche GR-MN desarrollado en este estudio también proporciona una tecnología para el desarrollo de sistemas de administración transdérmica sensibles a estímulos para otros fármacos.

CONCLUSIONES

Este tipo de sistema de administración puede ser muy interesante tanto en el tratamiento de la diabetes como otras enfermedades. Aunque aún se necesitan más estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Yu, J., Wang, J., Zhang, Y. et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nat Biomed Eng* 4, 499–506 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0508-y>