

Análogos del GLP-1 en la era de la nanotecnología: estudiando los nuevos métodos de transporte

GLP-1 analogues in the nanotechnology era: reviewing new transportation methods

 Gladys Piña MD.^{1*}  Cristóbal Espinoza MD. MSc.^{1,2}  Daniela Guevara MD.¹  Abigail Bocancho MD.¹

 Fausto Aldás MD.¹  Gabriel Valle MD.¹  Julia Cedeño MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Azogues, Ecuador.

Autor de correspondencia: Gladys Piña MD.^{1} Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Correo electrónico: alexandra.pg07@hotmail.com

Recibido: 06/10/2022 Aceptado: 09/15/2022 Publicado: 11/10/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7878777>

RESUMEN

Más allá de la insulina, una gran variedad de fármacos antidiabéticos se encuentra en uso en la actualidad. Con el objetivo de mejorar la adherencia terapéutica y obtener un mecanismo de acción que mimetice mejor la secreción fisiológica de GLP-1, se ha explorado la posibilidad de utilizar la nanotecnología como medio para la administración oral de estos medicamentos. Los avances en nanotecnología han permitido superar todas las barreras gastrointestinales, viabilizando la administración oral de estos compuestos. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes aproximaciones en nanotecnología que se han hecho para viabilizar la administración por vía oral de los análogos del GLP-1; de igual forma, se buscará analizar ensayos preclínicos para explorar la eficacia de este nuevo método de administración.

Palabras clave: Diabetes mellitus, fármacos antidiabéticos, nanotecnología, vía oral, análogos de GLP-1.

ABSTRACT

Beyond insulin, a large variety of antidiabetic drugs are currently in use. With the objective of improving therapeutic compliance and obtaining a mechanism of action that better mimics physiological secretion of GLP-1, the possibility of using nanotechnology has been explored as an administration route for these drugs. Advances in nanotechnology have allowed the surpassing of all gastrointestinal barriers, making possible the oral administration of these compounds. The aim of this review is to assess the various approaches to nanotechnology that have been made to implement the oral route of GLP-1 analogs; likewise, preclinical assays will be analyzed to evaluate the efficacy of this novel method of administration.

Más allá de la insulina, una gran variedad de fármacos antidiabéticos se encuentra en uso en la actualidad. Con el objetivo de mejorar la adherencia terapéutica y obtener un mecanismo de acción que mimetice mejor la secreción fisiológica de GLP-1, se ha explorado la posibilidad de utilizar la nanotecnología como medio para la administración oral de estos medicamentos. Los avances en nanotecnología han permitido superar todas las barreras gastrointestinales, viabilizando la administración oral de estos compuestos. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes aproximaciones en nanotecnología que se han hecho para viabilizar la administración por vía oral de los análogos del GLP-1; de igual forma, se buscará analizar ensayos preclínicos para explorar la eficacia de este nuevo método de administración.

ológica de GLP-1, se ha explorado la posibilidad de utilizar la nanotecnología como medio para la administración oral de estos medicamentos. Los avances en nanotecnología han permitido sobrepasar todas las barreras gastrointestinales, viabilizando la administración oral de estos compuestos. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes aproximaciones en nanotecnología que se han hecho para viabilizar la administración por vía oral de los análogos del GLP-1; de igual forma, se buscará analizar ensayos preclínicos para analizar la eficacia de este nuevo método de administración.

Keywords: Diabetes mellitus, antidiabetic drugs, nanotechnology, oral rout, GLP-1 analogs.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa casi la totalidad de los casos de diabetes en el mundo, con una abrumante prevalencia de casi el 90% de la totalidad de los casos¹. Asimismo, la DM2 figura entre las 10 primeras causas de muerte a nivel global y, adicionalmente, se correlaciona con múltiples comorbilidades que también tienen un alto índice de morbimortalidad²⁻⁸.

Considerando la severidad del panorama que circunda a la DM2, su correcto tratamiento resulta imprescindible para evitar la aparición de complicaciones y prolongar la expectativa de vida del paciente⁹. Todas las líneas farmacológicas diseñadas para el manejo de la DM2 buscan, de una u otra forma, generar un efecto hipoglicémico o sensibilizar los tejidos periféricos a la actividad de la insulina¹⁰. Estos medicamentos son generalmente agrupados como “anti-diabéticos orales” (ADO) debido a que su principal vía de administración es la vía oral, con la excepción de los análogos del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), que deben ser administrados por vía parenteral debido a que su biodisponibilidad por vía oral es casi nula^{11,12}.

Esto se debe principalmente en las múltiples barreras mecánicas y químicas que presenta el sistema gastrointestinal (SGI) para con su absorción¹³. Sin embargo, es bien reconocido que la administración cotidiana de medicamentos parenterales resulta poco apetecible para los pacientes, resultando en una pobre adherencia terapéutica¹⁴. Con el objetivo de mejorar la adherencia terapéutica y obtener un mecanismo de acción que mimetice mejor la secreción fisiológica de GLP-1, se ha explorado la posibilidad de utilizar la nanotecnología como medio para la administración oral de estos medicamentos¹⁵. El objetivo de esta revisión es evaluar las diferentes aproximaciones en nanotecnología que se han hecho para viabilizar la administración por vía oral de los análogos del GLP-1; de igual forma, se buscará analizar ensayos preclínicos para explorar la eficacia de este nuevo método de administración.

ANÁLOGOS DEL GPL-1 Y LA VÍA ORAL: ¿QUÉ LO HACE TAN IMPOSIBLE?

El SGI provee un entorno óptimo para la digestión y absorción de nutrientes, pero estos mismos mecanismos conforman un medio hostil para los xenobióticos, haciendo que la absorción de las drogas administradas por vía oral sea un genuino reto¹³. El rango de variabilidad del pH (entre 1 y 8) supone una barrera química que interfiere con la absorción de los compuestos peptídicos. Las variaciones en el pH pueden inducir cambios conformacionales en las proteínas al punto de desnaturalizarlas. También se puede generar destrucción parcial de las proteínas al exponerlas a un pH extremo¹⁶. Considerando que los análogos del GLP-1 son moléculas peptídicas, los mecanismos anteriormente expuestos representan el primer obstáculo a superar de ser administrados por vía oral¹⁷.

Otro riesgo inminente para la absorción de los análogos del GLP-1 son las enzimas secretadas por el SGI, como la pepsina, enzimas pancreáticas, peptidasas y las enzimas de la flora intestinal¹⁸. Suponiendo que cualquier péptido sobreviva a la degradación química y enzimática del SGI, aún debe superar la oposición de la capa de moco del intestino y el epitelio intestinal. La capa de moco está principalmente formada por cadenas de mucina entrelazadas entre sí formando una especie de red. Su composición y estructuración le confiere una permeabilidad selectiva a moléculas pequeñas y agua, limitando así la absorción de compuestos de mayor peso molecular¹⁹. Más allá de esto, esta capa posee carga negativa, lo cual genera repulsión electrostática a las proteínas, previniendo que estas entren en contacto con el epitelio intestinal²⁰.

Finalmente, el epitelio intestinal representa la última capa a superar antes de que cualquier molécula alcance la sangre. Existen dos maneras para que las drogas alcancen el torrente sanguíneo, la vía paracelular y la vía transcelular²¹. La primera se da por difusión de los componentes a través de las uniones estrechas entre células. Sin embargo, el punto de corte para el peso molecular de los componentes que pueden atravesar estas uniones se ubica cerca de los 200 daltons²², lo cual no es una opción para los análogos del GLP-1, ya que su peso molecular supera los 3 kilodaltons¹⁷. Por otro lado, la vía transcelular tampoco resulta viable debido a la permeabilidad selectiva de la membrana de los enterocitos, lo cual limita la absorción de moléculas hidrofílicas y grandes²³.

NANOTECNOLOGÍA Y ANÁLOGOS DEL GLP-1: UNA SOLUCIÓN NO TAN LEJANA

En la última década la nanotecnología ha tenido un rol emergente en el desarrollo de nuevas formas de administración de medicamentos. El aspecto más llamativo de los medios de transporte basados en nanotecnología es su capacidad para proteger la integridad de las moléculas transportadas, junto con su capacidad para facilitar su absorción por diferentes mecanismos²⁴. Los mejores exponentes de esta tecnología son los vehículos desarrollados para el transporte

de insulina por vía oral, capaces de sobrepasar todos los obstáculos impuestos por el SGI²⁵. Al igual que los análogos del GLP-1 la insulina es de naturaleza proteica, por lo que la aparición de modelos de nanotransporte para los análogos del GLP-1 es cuestión de investigación, tiempo y protocolización para encontrar un sistema eficiente¹⁵.

Un grupo de investigadores desarrolló una nanopartícula (NP) a base de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) con un contenido encapsulado de d-ala2-GLP-1 (Un análogo del GLP-1 resistente a la degradación de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4]). Los autores reportaron que posterior a la administración por vía oral se consiguió una reducción significativa de los niveles de glicemia en los ratones diabéticos en comparación con los ratones que no recibieron tratamiento²⁶. Otros autores diseñaron una NP a base de quitosan y ácido poliglutámico resistente a entornos ácidos pero que tiende a liberar su contenido en entornos con un pH mayor a 5,5. Al ser desintegrado sus componentes son capaces de abrir las uniones estrechas, facilitando la absorción de su contenido por vía paracelular. Los autores reportaron que la administración oral resultó en un efecto hipoglicémico más prolongado que al ser administrado por vía parenteral²⁷.

Asimismo, Araújo y cols²⁸ diseñaron una NP a base de PLGA que contenía una terapia dual a base de análogos del GLP-1 e inhibidores de la DPP4 (iDDP4). La NP fue administrada por vía oral en ratones diabéticos no obesos (RDNO). Los autores reportaron un efecto hipoglicémico 44% superior al grupo control y que persistió por 8 horas. Asimismo, se reportó una mejoría en los niveles plasmáticos de insulina en comparación con el grupo control. Otros autores plantearon un modelo similar con una NP a base de quitosan y PLGA con una superficie porosa que contenía la misma terapia dual. Los autores reportaron que la sensibilidad al pH de la NP permite una liberación selectiva en el epitelio; además, estas nanopartículas mostraron una interacción fuerte con el epitelio intestinal debido a las modificaciones adicionales a la estructura del polímero. Aunque no se realizaron pruebas in vivo los análisis in vitro reportaron un perfil de absorción favorable, aunque se necesita aplicación en modelos animales para determinar la viabilidad de este modelo²⁹.

Shrestha y cols³⁰ desarrollaron una NP a base de quitosan modificado con silicona, recubierto con un polímero entérico de hidroxipropilmetilcelulosa que contenía la terapia dual antes planteada. Al administrar el sistema de NP por vía oral en RDNO se encontró una reducción en los niveles de glucosa del 32% con un incremento de 6 veces el contenido de insulina en el páncreas en comparación con la solución libre de iDDP-4 y agonistas del GLP-1. Anteriormente, el mismo grupo de investigadores había diseñado una NP a base de quitosan poroso mucoadhesivo encapsulados en una nanomatrix polimérica responsiva al pH. Los estudios in vitro reportaron que el sistema de NP cargado con terapia dual presentó un índice de absorción aceptable, probablemente por el efecto permeabilizador del quitosan³¹.

Otros autores diseñaron un sistema de NP a base de polietileno PLGA modificado con subunidades Fc para la adminis-

tración por vía oral del exenatide. El estudio señaló que las NP modificadas con FC tenían una superficie 30nm superior a las NP no modificadas. A pesar del mayor tamaño las NP modificadas mostraron una penetración mayor y más rápida a través de las células Caco-2, obteniendo un efecto hipoglicémico similar al de la administración subcutánea de exenatide³². Por otro lado, Shrestha y cols³³ han planteado que las NP no solo pueden ser utilizadas como medios de transporte, sino como inductores de la secreción endógena de GLP-1. Se ha hipotetizado que los transportadores de lípidos nanoestructurados (NLC) pueden activar la secreción endógena de GLP-1 al mismo tiempo que actúan como transportadores de agonistas del GLP-1. Aunque los autores refieren que los NLC requieren optimización, esta aproximación se muestra prometedora para el manejo de la DM.

CONCLUSION

La vía de administración oral es, por antonomasia, la alternativa terapéutica de más fácil adherencia para el paciente. Sin embargo, las diferentes barreras físicas, químicas y mecánicas dificultan la administración oral de compuestos de estructura compleja, como los análogos del GLP-1. Los avances en nanotecnología han permitido sobrepasar todas las barreras gastrointestinales, viabilizando la administración oral de estos compuestos. Diferentes estudios in vivo e in vitro han arrojado resultados prometedores en relación a la implementación de NP como medio de transporte para los agonistas del GLP-1. Sin embargo, los estudios en relación a la efectividad de los agonistas del GLP-1 administrados por vía oral son escasos. Considerando que la mayoría de los estudios ha estudiado la implementación dual de iDDP-4 y agonistas del GLP-1, nos quedamos con poca evidencia en favor del uso aislados de agonistas del GLP-1. A pesar de los resultados favorables en diferentes estudios, se requiere de más investigaciones antes de estandarizar la administración oral de estos medicamentos.

REFERENCIAS

1. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type — United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Mar 30;67(12):359–61.
2. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):400–15.
3. Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos

- de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Sindr Cardiometabólico*. 2018;8(1):27–42.
4. Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(6):754–7.
 5. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4–7.
 6. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621–9.
 7. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2019;38(2):234–9.
 8. Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17–25.
 9. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020 Dec 4;44(Supplement_1):S111–24.
 10. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020 Apr 23;25(8):1987.
 11. Luna B, Feinglos MN. Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician*. 2001 May 1;63(9):1747.
 12. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 analogues for Type 2 diabetes mellitus: current and emerging agents. *Drugs*. 2011 Sep 10;71(13):1675–88.
 13. Cao X, Gibbs ST, Fang L, Miller HA, Landowski CP, Shin HC, et al. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. *Pharm Res*. 2006 Aug;23(8):1675–86.
 14. Qiao Q, Ouwens MJ, Grandy S, Johnsson K, Kostev K. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2016 Jun 28;9:201–5.
 15. Araújo F, Fonte P, Santos HA, Sarmiento B. Oral Delivery of Glucagon-Like Peptide-1 and Analogs: Alternatives for Diabetes Control? *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Nov 1;6(6):1486–97.
 16. O’Brien EP, Brooks BR, Thirumalai D. Effects of pH on Proteins: Predictions for Ensemble and Single-Molecule Pulling Experiments. *J Am Chem Soc*. 2012 Jan 18;134(2):979–87.
 17. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):413–21.
 18. van der Wielen N, Moughan PJ, Mensink M. Amino Acid Absorption in the Large Intestine of Humans and Porcine Models. *J Nutr*. 2017 Aug;147(8):1493–8.
 19. Ensign LM, Cone R, Hanes J. Oral Drug Delivery with Polymeric Nanoparticles: The Gastrointestinal Mucus Barriers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 May 1;64(6):557–70.
 20. Krol S, Ellis-Behnke R, Marchetti P. Nanomedicine for treatment of diabetes in an aging population: state-of-the-art and future developments. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med*. 2012 Sep;8 Suppl 1:S69-76.
 21. Palmer LG. Epithelial transport in *The Journal of General Physiology*. 2017 Sep 20;149(10):897–909.
 22. Chen Y, Mantri RV, Qiu Y Yu, LX, Zhang GGZ. Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory & practice [Internet]. 2017 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://go.openathens.net/redirector/umoncton.ca?url=https%3A%2F%2Fsearch.ebscohost.com%2Flogin.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26scope%3Dsite%26db%3Dnlebk%26AN%3D1158790>
 23. Griffin BT, O’Driscoll CM. Opportunities and challenges for oral delivery of hydrophobic versus hydrophilic peptide and protein-like drugs using lipid-based technologies. *Ther Deliv*. 2011 Dec;2(12):1633–53.
 24. Al Jbour ND. Enhanced oral bioavailability through nanotechnology in Saudi Arabia: A meta-analysis. *Arab J Chem*. 2022 Apr 1;15(4):103715.
 25. Gupta R. Diabetes Treatment by Nanotechnology. *J Biotechnol Biomater [Internet]*. 2017 [cited 2022 May 24];07(03). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/diabetes-treatment-by-nanotechnology-2155-952X-1000268.php?aid=94178>
 26. Joseph JW, Kalitsky J, St-Pierre S, Brubaker PL. Oral delivery of glucagon-like peptide-1 in a modified polymer preparation normalizes basal glycaemia in diabetic db/db mice. *Diabetologia*. 2000 Oct;43(10):1319–28.
 27. Nguyen HN, Wey SP, Juang JH, Sonaje K, Ho YC, Chuang EY, et al. The glucose-lowering potential of exendin-4 orally delivered via a pH-sensitive nanoparticle vehicle and effects on subsequent insulin secretion in vivo. *Biomaterials*. 2011 Apr 1;32(10):2673–82.
 28. Araújo F, Shrestha N, J. Gomes M, Herranz-Blanco B, Liu D, J. Hirvonen J, et al. In vivo dual-delivery of glucagon like peptide-1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor through composites prepared by microfluidics for diabetes therapy. *Nanoscale*. 2016;8(20):10706–13.
 29. Araújo F, Shrestha N, Shahbazi MA, Liu D, Herranz-Blanco B, Mäkilä EM, et al. Microfluidic Assembly of a Multifunctional Tailorable Composite System Designed for Site Specific Combined Oral Delivery of Peptide Drugs. *ACS Nano*. 2015 Aug 25;9(8):8291–302.
 30. Shrestha N, Araújo F, Shahbazi MA, Mäkilä E, Gomes MJ, Airavaara M, et al. Oral hypoglycaemic effect of GLP-1 and DPP4 inhibitor based nanocomposites in a diabetic animal model. *J Controlled Release*. 2016 Jun 28;232:113–9.
 31. Shrestha N, Shahbazi MA, Araújo F, Mäkilä E, Raula J, Kauppinen EI, et al. Multistage pH-responsive mucoadhesive nanocarriers prepared by aerosol flow reactor technology: A controlled dual protein-drug delivery system. *Biomaterials*. 2015 Nov 1;68:9–20.
 32. Shi Y, Sun X, Zhang L, Sun K, Li K, Li Y, et al. Fc-modified exenatide-loaded nanoparticles for oral delivery to improve hypoglycemic effects in mice. *Sci Rep*. 2018 Jan 15;8(1):726.
 33. Shrestha N, Bouttefeux O, Vanvarenberg K, Lundquist P, Cunarro J, Tovar S, et al. The stimulation of GLP-1 secretion and delivery of GLP-1 agonists via nanostructured lipid carriers. *Nanoscale*. 2018;10(2):603–13.