



*O texto a seguir é uma publicação da revista bilíngue Uniso Ciência, da Universidade de Sorocaba, para fins de divulgação científica.*

*The following story is part of the bilingual magazine Science @ Uniso, published by the University of Sorocaba, for the purpose of scientific outreach.*

*Acesse aqui a edição completa/  
Follow the link to access  
the full magazine:*



## **APLICAÇÃO DE INSULINA ATRAVÉS DA PELE,** *por meio de gel, pode vir a beneficiar milhões de pacientes*

## **DELIVERY OF INSULIN THROUGH GEL ON THE SKIN** *could benefit millions of patients*

**Por/By: Guilherme Profeta  
Foto/Photo: Paulo Ribeiro**

A pesquisadora Ludmilla R. R. Jorge desenvolveu um biofilme hidrogelatinoso a partir de dois biopolímeros para administração transdérmica de insulina

Researcher Ludmilla R. R. Jorge developed a hydrogelatinous biofilm from two biopolymers for the delivery of insulin through the skin

Adriana Guimarães Vernaglia, 42 anos, convive com a **DIABETES** desde os 22. Ela foi diagnosticada após perceber que estava perdendo muito peso e, como a mãe dela já era sabidamente diabética, não demorou muito para que os médicos suspeitassem da doença. No início, o controle se deu somente pela mudança alimentar e por medicamentos, que eram administrados pela via oral. Mas chegou um momento em que só isso deixou de bastar. “O tratamento evoluiu para a aplicação de insulina”, ela conta. “No meu caso, levando em consideração que uso dois tipos de insulina, são obrigatoriamente cinco injeções diárias, além, é claro, das picadas nas pontas dos dedos antes das refeições, para medir os níveis de glicemia. Eu tenho pavor de todas essas aplicações. E há, também, o constrangimento de aplicar insulina em público: algumas pessoas olham para você como se você tivesse cinco cabeças! Nem sempre é possível ser discreto, dependendo da roupa que você esteja vestindo.”

Foi o pavor e o desconforto que levaram Adriana a testar outro tipo de aplicação. Hoje, o hormônio que o corpo dela não produz é introduzido em seu organismo por meio de um cateter conectado a uma bomba de insulina, que ela descreve como um pâncreas artificial. “A bomba de insulina garante mais conforto na aplicação, que se dá por meio de um controle remoto, o qual transmite informações para a bomba por *Bluetooth*. Como a cânula da bomba deve ser trocada somente a cada três dias, são menos picadas diárias. Além disso, a aplicação é muito mais discreta”, ela diz. O lado negativo é que a bomba é consideravelmente cara, representando um custo que pode passar dos R\$15.000 anuais. Outros pacientes podem optar, também, pelas tradicionais injeções subcutâneas, administradas por meio de agulhas, ou por canetas de insulina. Não existem alternativas orais, pois a insulina sofre degradação pelas enzimas digestivas.

“Para o tratamento da diabetes insulino dependente, faz-se necessária a administração parentérica de insulina exógena, várias vezes ao longo do dia, para obter um bom controle glicêmico. Esses métodos de administração são inconvenientes e levam a uma baixa adesão ao tratamento, um fator importante que pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes diabéticos. É por isso que desenvolver uma forma

Adriana Guimarães Vernaglia, 42, has been living with **DIABETES** since she was 22. The diagnosis came after she realized she was losing a lot of weight and, since her mother was diabetic, it did not take doctors too long to start suspecting the disease. In the beginning, she was able to control it only by changing her diet and by taking oral medications. But a time came when that was not enough. “The treatment then changed to insulin injections,” she says. “In my case, considering that I take two types of insulin, it means I need five daily injections, besides all the finger pricks before meals to measure glucose levels in my blood. I am terrified of all these needles. And then there is the embarrassment of taking insulin in public: some people look at you like you have five heads! It is not always possible to be discreet, depending on the clothes you are wearing.”

Fear and discomfort led Adriana to try another alternative. Today, the hormone she cannot produce is introduced into her body through a catheter connected to an insulin pump, which she describes as an artificial pancreas. “The insulin pump guarantees more comfort when it comes to delivering the insulin. It is aided by a remote control that transmits information to the pump via *Bluetooth*. Since the cannula needs to be changed only every three days, there are fewer daily pricks. Besides that, it is much more discreet,” she says. The downside is that the pump is considerably expensive, costing up to R\$15,000 every year (around US\$3,750 at the time). Other patients may also opt for the traditional subcutaneous injections, administered through needles or insulin pens. There are no oral alternatives, as insulin is degraded by digestive enzymes.

“For the treatment of insulin-dependent diabetes, parenteral administration of exogenous insulin is required several times throughout the day, in order to achieve a good glycemic control. These methods of delivery are inconvenient and lead to poor compliance to treatment, an important factor

## PARA SABER MAIS: O QUE É A DIABETES?

O que acontece com Adriana é que o seu pâncreas não é capaz de produzir um hormônio chamado insulina, que é responsável por fazer com que o corpo absorva adequadamente a glicose disponível no sangue (em outras palavras, o açúcar que o organismo usa como fonte de energia). Sem a insulina, a quantidade de glicose sobe drasticamente, podendo causar uma série de complicações graves, até mesmo a morte. E Adriana não está sozinha: em 2015, 415 milhões de pessoas sofriam com essa condição em todo o mundo, número que deverá subir para 642 milhões até 2040, segundo o atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF). Inclusive, a Organização Mundial da Saúde (OMS) já a classifica como uma doença epidêmica.

## TO KNOW BETTER: WHAT IS DIABETES?

What happens to Adriana is that her pancreas is not able to produce a hormone called insulin, which is responsible for allowing the body to properly absorb the glucose available in the blood (in other words, the sugar the body uses as its energy source). Without insulin, the amount of glucose rises dramatically and can cause a number of serious complications, even death. And Adriana is not alone: in 2015, 415 million people suffered from this condition worldwide, a number that is expected to rise to 642 million by 2040, according to the atlas by the International Diabetes Federation (IDF). Nowadays, the World Health Organization (WHO) already classifies diabetes as an epidemic disease.

de administração alternativa para a insulina, que seja minimamente invasiva e ao mesmo tempo suficientemente segura e eficaz, ainda é um desafio que nós tentamos vencer nos dias de hoje”, diz Ludmilla Rodrigues Ribeiro Jorge, graduada em Farmácia e Bioquímica, cujo estudo de mestrado, desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso), teve tal fim. O trabalho fez parte da linha de pesquisa “Avaliação de Substâncias Bioativas e Sistemas de Liberação de Fármacos”.

## E POR QUE NÃO A PELE?

Ela conta que, na impossibilidade de se usar a via oral para a administração da insulina, a via transdérmica está sendo considerada uma alternativa bastante atraente pela comunidade acadêmica: “A administração através da pele pode propiciar a adesão correta do paciente ao tratamento e a liberação controlada da insulina ao longo do tempo, evitando-se a sua degradação no trato gastrointestinal ou efeitos hepáticos de primeira

that may compromise the quality of life of diabetic patients. That is why developing a minimally invasive form of delivery, yet sufficiently safe and effective, is still a challenge we are trying to overcome these days,” says the pharmacist and biochemist Ludmilla Rodrigues Ribeiro Jorge, whose Master’s research, developed at Uniso’s graduate program in Pharmaceutical Sciences, had such intent. The study was developed as part of Uniso’s line of research titled “Evaluation of Bioactive Substances and Drug Release Systems”.

## WHY NOT THROUGH THE SKIN?

Ludmilla Jorge says that, since it is not possible to use the oral route for the delivery of insulin, the transdermal route is being considered as a very attractive alternative by the academic community: “Delivering it through the skin may facilitate proper drug compliance, and the controlled release



Adriana Guimarães Vernaglia, 42, faz uso de uma bomba de insulina conectada ao organismo por meio de um cateter na barriga  
Adriana Guimarães Vernaglia, 42, uses an insulin pump connected to her body through a catheter on her belly

passagem. A nossa dificuldade é o fato de a pele ser uma barreira natural a ser vencida.” Mas o fato de ser uma barreira, não quer dizer que se trata de um órgão isolado, muito pelo contrário: “a pele se encontra associada a muitos sistemas de órgãos, como o músculo-esquelético, o neurológico, o circulatório, o imunitário e, é claro, o endócrino. Com o objetivo de ultrapassar o estrato córneo — que é a camada mais externa da pele —, e permitir a administração transdérmica, vários métodos têm sido investigados. Um deles é a utilização de promotores de permeação.”

Os promotores de permeação são compostos que permitem diminuir, de forma reversível, a resistência do estrato córneo. Em seu estudo, a pesquisadora sintetizou líquidos iônicos, usando-os como promotores de permeação. “Os líquidos iônicos são essencialmente sais em estado líquido, que podem ser preparados a partir de materiais pouco dispendiosos e geralmente reconhecidos como seguros”, ela explica. As suas moléculas, ao deslizarem entre os compostos graxos da pele humana, abrem caminho transiente para que outras moléculas passem para o outro lado, e assim a barreira é rompida.

## A grande vantagem de se usar biomateriais é o conforto do paciente

Com o caminho livre através da pele, a insulina seria administrada por meio de um biofilme hidrogelatinoso produzido a partir de dois biopolímeros: a nanocelulose bacteriana, obtida em laboratório a partir de culturas da bactéria *Gluconacetobacter xylinus*, e a goma xantana, obtida por meio de fermentação pela bactéria *Xanthomonas campestris*.

“Em relação à nanocelulose”, explica a pesquisadora, “ela é secretada em nanofeixes como parte do metabolismo da *G. xylinus*, o que permite a produção dessas membranas em larga escala. Quando hidratada, a membrana apresenta

of insulin over time, thus preventing degradation in the gastrointestinal tract or first-pass effects. Our difficulty is that the skin is a natural barrier to overcome.” However, the fact that the skin is a barrier does not mean it is an isolated organ, quite the contrary: “the skin is associated with many systems such as the musculoskeletal, the neurological, the circulatory, the immune and, of course, the endocrine system. In order to overcome the stratum corneum—which is the outermost layer of the skin—and allow transdermal delivery, several methods have been investigated. One is the use of permeation enhancers.”

Permeation enhancers are compounds that allow a reversible decrease in the stratum corneum’s resistance. In Ludmilla Jorge’s research, she synthesized ionic liquids, using them as permeation enhancers. “Ionic liquids are essentially liquid salts, which can be prepared from inexpensive materials, and are recognized as safe in general,” she explains. Their molecules

## The great advantage of using biomaterials is the patient’s general comfort

slide among the fatty compounds of human skin, thus opening a transient path for other molecules to pass to the other side, breaking the barrier.

With an open pathway through the skin, insulin would be delivered through a hydrogelatinous biofilm made from two biopolymers: bacterial nanocellulose, obtained from lab cultures of the bacterium *Gluconacetobacter xylinus*, and xanthan gum, obtained from fermentation by the bacterium *Xanthomonas campestris*.

“When it comes to nanocellulose,” the

grandes poros ao longo de toda a sua estrutura, resultando numa vasta interface para interações. Devido a essas propriedades, esse biomaterial tem sido extensivamente utilizado em aplicações da área de engenharia de tecidos. Já a goma xantana é utilizada nas indústrias farmacêuticas, de cosméticos e também na alimentícia, como espessante, dispersante e emulsificante. Ultimamente, essa goma tem sido empregada em aplicações biomédicas e medicamentosas, obtendo-se produtos biodegradáveis, atóxicos e com adequadas propriedades funcionais.”

researcher explains, “it is secreted in the form of bundles, as part of the *G. xylinus* metabolism, which allows the production of these membranes on a large scale. When hydrated, the membrane has large pores throughout its structure, resulting in a wide interface for interactions. Due to these properties, this biomaterial has been extensively used in tissue engineering. Xanthan gum is used in the pharmaceutical, cosmetics and food industries as a thickener, a dispersant, and an emulsifier. These days, this gum has also been used in



Equipamento científico em que foi testada a permeação transdérmica, usando-se pele de orelha de porco para simular a pele humana  
Scientific equipment through which transdermal permeation was tested, using pig ears' skin to simulate human skin

A grande vantagem de se usar esses biomateriais, derivados do metabolismo bacteriano, como sistema de liberação de fármacos — neste caso, potencialmente a insulina — é o conforto do paciente, o que costuma promover maior adesão ao tratamento e, conseqüentemente, maiores chances de sucesso. Essa ainda não é uma realidade, mas, quando esse dia chegar, são pessoas como a Adriana que poderão se beneficiar da alternativa. “Para mim, uma aplicação tópica seria muito positiva, já que tenho pavor das aplicações por meio de agulhas”, ela diz. “Não precisaria mais passar por todas as picadas diárias e, além disso, não teria o constrangimento de aplicar a insulina, quando necessário, na frente das pessoas.”

Segundo o orientador da pesquisa, o professor doutor Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão, a utilização conjunta do biofilme e do líquido iônico já pode ser considerada uma alternativa promissora, mas a pesquisa ainda está longe de ter sido finalizada. “Os passos seguintes envolveriam a realização de testes *in vivo*, utilizando-se primeiramente modelos animais e diversas dosagens e tipos de insulina, para que, depois, pudessem ser conduzidos testes em pacientes diabéticos. Uma vez que os biopolímeros utilizados e o líquido iônico sintetizado provaram ser completamente atóxicos para linhagens celulares, tais testes não comprometeriam o bem-estar dos animais nem teriam qualquer impacto negativo”, ele diz. Posteriormente, uma aplicação comercial dependeria ainda de uma requisição de patente e da liberação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e de outras agências internacionais, mediante a realização de outros testes. A questão principal, contudo, é atrair o interesse e o investimento das grandes indústrias farmacêuticas.

biomedical and drug applications, resulting in biodegradable non-toxic products with adequate functional properties.”

The great advantage of using these biomaterials originated from bacterial metabolism as delivery systems for drugs—insulin, in this potential case—is the patient’s general comfort, which usually promotes greater compliance to treatment, and consequently greater chances of success. This is not yet a reality, but when that day comes, people like Adriana will benefit from the alternative. “For me, the delivery of insulin through the skin would be very positive, as I am terrified of needles,” she says. “I would not have to go through all the daily pricks anymore, and besides that, I would not have to go through the embarrassment of taking insulin in front of people.”

According to the research advisor, professor Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão, using the biofilm associated with the ionic liquid is a promising alternative already, but the research is far from finished. “The next steps would involve tests *in vivo*, firstly using animal models and various dosages and types of insulin, so that tests could be conducted on diabetic patients. Since the biopolymers and the synthesized ionic liquid proved to be completely non-toxic, such tests would not compromise animal welfare or have any negative impact,” he says. Then, a commercial application would also depend on a patent application, and on the approval of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa, in the Portuguese acronym) and other international agencies, provided other tests are conducted. However, the main issue is attracting the interest and investment of large pharmaceutical companies.

---

Com base na dissertação “(Bio)2 - Sistema híbrido bioinspirado e biomimético à base de nanocelulose de origem microbiana e líquido iônico, para estabilização e entrega transdérmica de insulina”, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso), com orientação do professor doutor Victor Manuel Cardoso Figueiredo Balcão e coorientação da professora doutora Marta Maria Duarte Carvalho Vila e aprovada em 28 de fevereiro de 2019.

A veiculação pública da dissertação se dará somente após a publicação dos resultados na forma de artigos científicos.

The research will be publicly available after results are published in the form of scientific papers.