



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**SISTEMAS PARENTERALES
RECARGABLES PARA LA LIBERACIÓN
SOSTENIDA DE FÁRMACOS.**

Autor: Carmen María Ramírez Casas

Tutor: Dra. M^a Elvira Franco Gil

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

RESUMEN	Pág. 3
ABSTRACT	Pág. 3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	Pág. 4
OBJETIVOS	Pág. 5
METODOLOGÍA	Pág. 6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 6
I- Fundamentos de los Sistemas de Liberación Modificada Sostenida	Pág. 6
1. Prolongación de la duración de los efectos	Pág. 6
2. Evitar desprotección/toxicidad terapéutica y efectos secundarios	Pág. 6
3. Disminuir los efectos secundarios	Pág. 6
II- Vía de administración	Pág. 6
III- Cinética	Pág. 7
IV- Características de los sistemas	Pág. 7
V- Ejemplos de implantes parenterales no biodegradables recargables	Pág. 7
1. Bombas osmóticas:	Pág. 7
a) De membrana (ALZET®)	Pág. 7
b) De pistón (DUROS®)	Pág. 9
2. Bombas de freón (INFUSAID®)	Pág. 10
3. Bombas programables	Pág. 11
a) Bomba programable de infusión intratecal (Sistema Medtronic Synchromed®, etc	Pág. 12
b) Bombas programables de insulina: Sistema Medtronic®	Pág. 13
VI- Factores moduladores de la velocidad de liberación	Pág. 14
VII- Aplicaciones: principios activos administrados	Pág. 15
VIII. Ventajas e inconvenientes generales de estos sistemas	Pág. 16
CONCLUSIONES	Pág. 17
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 18

RESUMEN

“Los sistemas o formas farmacéuticas de liberación modificada son aquellas diseñadas de tal manera que se modifica la velocidad, el momento o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata del mismo principio activo, originando distintos tipos de liberación: retardada, sostenida, prolongada o acelerada” [1].

En este trabajo, se pretende realizar una revisión bibliográfica para mostrar sistemas de administración parenteral de liberación sostenida de fármacos y de tipo recargable; Bombas osmóticas, bombas de freón y bombas programables, sus estructuras, funcionamiento, cinética, vías de administración más empleadas, usos principales; y sus ventajas e inconvenientes.

Los sistemas de liberación sostenida prolongan la duración de los efectos y evitan la desprotección y toxicidad terapéutica, además de los efectos secundarios.

Las principales vías usadas dentro de la parenteral son la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, o intratecal. Se caracterizan por presentar una cinética de orden cero y, además existen factores moduladores de la liberación que permiten fijar la velocidad de liberación deseada.

Dentro de los implantes parenterales recargables estudiaremos; las bombas osmóticas; de membrana (ALZET®) o de pistón (DUROS®), las bombas de freón (INFUSAID®) y las bombas programables; para insulina (Sistema Medtronic®) u otras aplicaciones (Sistema Medtronic Synchromed®).

ABSTRACT

"Systems or modified-release pharmaceutical forms are designed to modify the speed, time or place of release of the drug with regard to the immediate release pharmaceutical forms of the same drug, resulting in different types of release: delayed, sustained, prolonged or accelerated "[1].

The aim of this project is to carry out a bibliographic review to show the parenteral infusion systems of sustained release of drugs and the rechargeable ones such as osmotic pumps, freon pumps and programmable pumps. As well as their structures, operation, kinetics, common routes of administration, main uses, advantages and disadvantages.

Sustained-release systems extend the duration of effects and prevent vulnerability and therapeutic toxicity, apart from side effects.

The main parental routes used are: intravenous, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal, or intrathecal. They are characterized by zero-order kinetics. In addition, release-modulating factors allow the setting of desired release rate.

As regards rechargeable parenteral implants, we will study: osmotic (ALZET®) or piston (DUROS®) pumps; freon pumps (INFUSAID®) and programmable pumps; for insulin (Medtronic® System) or other applications (Medtronic Synchromed® System).

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Un sistema o forma farmacéutica convencional o de liberación inmediata (FLI o SLI) comienza a liberar el principio activo a los pocos minutos de ser administrada.

Cuando se realizan modificaciones en la velocidad, el lugar o el momento de liberación del principio activo nos encontramos ante un sistema o forma farmacéutica de liberación modificada (FLM o SLM). Los diferentes tipos de formulaciones, ya sean en la vía oral, como en la parenteral en este caso, hacen posible estos cambios en la cesión del fármaco, que originan distintos tipos de liberación: retardada, sostenida, prolongada o acelerada [1] [2] (**figura 1**).

Sistemas de liberación retardada: El principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico).

Sistemas de liberación controlada: El principio activo se libera escalonadamente en el tiempo, alargándose el efecto terapéutico. Estas formas se clasifican a su vez en:

- Sistemas de acción sostenida: El principio activo se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos, reduciendo con ello los efectos adversos como veremos más adelante.
- Sistemas de acción prolongada: El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.

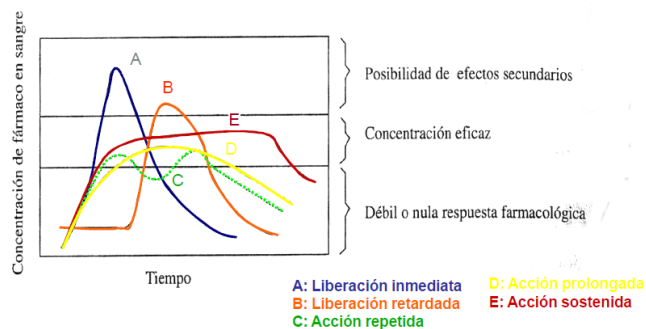


Figura 1. Velocidad de liberación y perfiles plasmáticos

En los SLM, a diferencia de los sistemas de liberación convencional, la velocidad de liberación del fármaco es menor que la velocidad de absorción del mismo en el organismo ($V_{lib} < V_{abs}$), permitiendo que el proceso limitante sea la liberación y no la absorción.

Estos sistemas fueron desarrollados para solventar los inconvenientes que se daban en las formas farmacéuticas de liberación convencional, y su uso no está justificado a menos que ofrezcan ventajas sobre las formas de liberación inmediata, generalmente más baratas.

Cualquier medicamento formulado como FLM debe demostrar en ensayos clínicos controlados una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable a igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación inmediata.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo se basa en ahondar en el conocimiento de los sistemas de administración parenteral de liberación sostenida de fármacos y de tipo recargable. Se prestará especial atención a los sistemas implantables, a sus estructuras, funcionamiento, cinética, vías de administración más empleadas, usos principales; así como las ventajas e inconvenientes de estos sistemas.

Concretamente nos basaremos en los tres tipos de bombas recargables:

- Bombas osmóticas, en las que el agua penetra en la estructura y fuerza la liberación sostenida de fármaco a través de un pequeño orificio.
- Bombas de freón; en las que un aumento de presión por la evaporación del líquido a gas forzaría la salida del fármaco al torrente sanguíneo.
- Programables; donde se decide en cualquier momento la liberación que se quiere dar.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de dos bases de datos de Internet, como son PubMed, de libre acceso (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y Scopus, de acceso a través de una institución, en este caso, la UCM (<https://www.scopus.com/customer/institutionchoice.uri>).

Las búsquedas se realizaron con las siguientes palabras clave ‘rechargeable parenteral pump’ y ‘sustained release pump’ y posteriormente se descargaron aquellos artículos y resúmenes de interés en formato PDF.

A parte, también se consultaron revistas, manuales de texto y sedes web, todos ellos citados en la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I- Fundamentos de los Sistemas de Liberación Modificada Sostenida [4] [7]:

1. Prolongación de la duración de los efectos:

Uno de los fundamentos de los SLM es prolongar la duración de los efectos, aumentando el intervalo de dosificación (manteniendo los niveles constantes), para evitar que el paciente tenga que pasar por ese proceso no agradable repetidas veces, y de esta manera lo haga en tiempos muy separados.

2. Evitar desprotección/toxicidad terapéutica

Con estos sistemas se pretende también evitar la desprotección terapéutica o la toxicidad debidas al incumplimiento del régimen posológico.

3. Disminuir los efectos secundarios:

Por un lado, disminuir los efectos secundarios debidos a la administración repetida de dosis de liberación inmediata, y por otro, evitar la pérdida de principio activo por distribución en exofase, que podría causar más efectos no deseados.

II- Vía de administración

Las bombas de infusión facilitan la administración parenteral, ya sea intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, o intratecal; usadas donde es esencial la precisión y un aporte constante. La implantación subcutánea y la intratecal concretamente tienen especial aplicación en aquellos casos en los que se requiere la administración continuada de principio activo durante largos períodos de tiempo, abarcando desde varios días hasta años [7] [8].

III- Cinética:

En los sistemas de liberación convencional la cinética de liberación suele ser de orden uno, y, por el contrario, los sistemas de liberación sostenida, ya sean los sistemas osmóticos, los de freón o los programables se caracterizan por presentar una cinética de liberación de orden cero, ya que la cantidad de fármaco liberada es constante a lo largo del tiempo, durante períodos de tiempo largos [9].

IV- Características de los sistemas:

Puesto que, el presente trabajo trata de los sistemas parenterales recargables para la liberación sostenida de fármacos y que pueden implantarse en el cuerpo del paciente, nos centraremos exclusivamente en bombas recargables implantables ya que son el único sistema de administración que reúne dichas características. Procederemos a comentar sus peculiaridades, y la descripción de cada uno de los tipos de bombas.

En general, son sistemas monolíticos macroscópicos, con un tamaño que supera los 0,5 cm, que necesitan de la intervención por parte del personal especializado para ser implantados bajo la piel o en el músculo. Además de esta maniobra de implantación, los sistemas no biodegradables como éstos, necesitan también una maniobra de retirada, que a su vez resulta ser una ventaja en posibles casos de urgencias, en los que erróneamente se lleve a cabo una liberación masiva de la dosis de fármaco que contiene el sistema, de manera que, con su retirada se evite cualquier tipo de problemas relacionados con esto. Y por supuesto, tienen que ser estériles y biocompatibles, ya que van a estar un periodo de tiempo más prolongado en contacto con el organismo [5].

V- Ejemplos de implantes parenterales no biodegradables recargables.

1. Bombas osmóticas:

a) De membrana (ALZET®) [11] (figuras 2 y 3):



Figuras 2 y 3: Bomba parenteral osmótica de membrana (ALZET®)

No se usa tanto en humanos, y se emplean más bien en veterinaria, implantándose por vía subcutánea, intraperitoneal, en un músculo u órgano

para una liberación local o bien, por vía intravenosa a través de un catéter. El dispositivo en forma cilíndrica consta de 2 cavidades o compartimentos con membranas; en los que, uno de ellos funcionará como osmótico gracias a las sustancias que contiene y en el otro estará contenido el principio activo.

Dicha bomba opera debido a una diferencia de presión osmótica entre el compartimento osmótico y su interior inmediato (compartimento reservorio). La alta osmolaridad del compartimento osmótico, hace que el agua fisiológica del tejido circundante entre en la bomba a través de la membrana semipermeable que se encuentra situada en la superficie exterior de la misma. A medida que el agua entra en dicho compartimento osmótico, disuelve los excipientes osmóticos que en él se contienen y aumenta la presión osmótica en este compartimento, por lo que se producirá un empuje hacia la membrana flexible y por lo tanto sobre el compartimento reservorio del principio activo. Esto hará que el principio activo que está recibiendo ese aumento de presión, se introduzca por el regulador de flujo a una velocidad controlada y predeterminada con la que saldrá al exterior, liberándose en el tejido, y cumpliendo una liberación de orden cero.

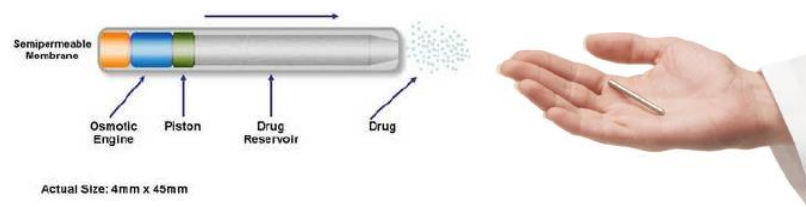
En función del tamaño del reservorio y del diámetro del orificio de los reguladores, tendré una velocidad de liberación u otra (**figura 4**) (**tabla 1**). Antes de implantar el sistema debe decidirse el volumen del compartimento reservorio y el diámetro-regulador puesto que de ello dependerá la velocidad de liberación.



Figura 4. Tiempo de liberación en función de los diferentes tamaños y diámetros de regulador de flujo de bombas ALZET®

Una vez que se ha liberado todo el principio activo, es el momento de recargar la bomba, para ello, se introducirá un inyectable o tubo de relleno, por el regulador de flujo, forzando a presión, la entrada del principio activo en el compartimento reservorio. El principio activo introducido en el reservorio, va empujando la membrana flexible, expandiéndola de nuevo, y empujando a su vez, el contenido de la cámara osmótica, con la consiguiente salida del agua hacia el medio fisiológico. Tras realizar el proceso, se saca el tubo de relleno y queda la bomba recargada, para comenzar nuevamente el ciclo de funcionamiento.

b) De pistón (DUROS®) (figuras 5 y 6):



Figuras 5 y 6: Bomba parenteral osmótica de pistón (DUROS®)

Las bombas de este tipo, están constituidas por un cilindro de titanio alargado muy compatible con el organismo, con un diámetro de 4mm y una longitud de 4,5cm, y que protege las moléculas del principio activo de las enzimas, de la humedad del cuerpo y de los componentes celulares que podrían desactivarlo antes de su liberación.

Se puede insertar subcutáneamente, debajo de la piel, en varios lugares de los brazos y el abdomen en un procedimiento ambulatorio sencillo [12].

En uno de sus extremos tiene una membrana rígida semipermeable, seguida de un compartimento osmótico en el que hay excipientes osmóticos (comprimidos), y a continuación hay un pistón, a diferencia de la membrana flexible que tenía el anterior, y que se puede desplazar a lo largo del tubo. Después está el compartimento reservorio, que finaliza en el otro extremo con un orificio por el que sale el fármaco o principio activo.

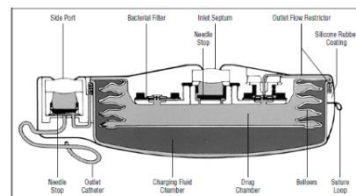
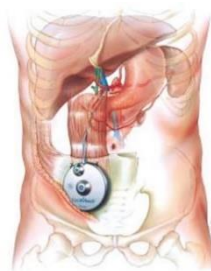
El mecanismo de funcionamiento de este tipo de sistema es el siguiente:

Entraría el agua por la membrana rígida semipermeable del primer extremo, disolvería los excipientes osmóticos (normalmente NaCl) del compartimento osmótico, haciendo así que aumente la presión osmótica en su interior. La

mayor presión alcanzada, provocará el empuje del pistón, desplazándolo por el tubo de titanio hacia el otro extremo, obligando en su recorrido al principio activo a salir por el orificio.

“Dependiendo de la composición de la membrana semipermeable, la liberación del fármaco puede mantenerse durante un período de tiempo de 3 a 12 meses. Y una vez agotado el reservorio del principio activo, su recarga se realizaría igual que en el sistema osmótico de membrana descrito anteriormente” [5] [13].

2. De freón (INFUSAID®) [14] (figuras 7 y 8) (tabla 1):



Figuras 7 y 8: Bombas parenterales de freón (INFUSAID®)

Es, al igual que los anteriores, otro de los tipos de bomba recargable implantable parenteral, donde la velocidad de liberación de fármaco puede ser controlada mediante un regulador de flujo.

El sistema está formado por un disco de titanio, con un tamaño alrededor de unos 2,25 x 9cm, también muy biocompatible y consta de dos cámaras o compartimentos internos separados por una membrana flexible. Uno de los compartimentos lleva un gas licuado, freón o CFC (clorofluorocarburo), a una determinada presión y el otro contiene el fármaco.

Aunque su colocación es subcutánea, el principio activo va a ingresar directamente al torrente sanguíneo ya que tiene una cánula que es introducida en un vaso sanguíneo.

Los freones en estado líquido son muy volátiles, y por lo tanto pasan a gas fácilmente, expandiéndose. Con ello lo que hacen es aumentar la presión dentro del sistema, que desplazará la membrana flexible hacia el interior del compartimento reservorio, forzando la salida del principio activo al torrente sanguíneo.

Tiene la ventaja de no necesitar una fuente de energía propia para su funcionamiento, ya que el gas licuado coge o roba calor del cuerpo del paciente para pasar a gas y expandirse, creando la presión necesaria para la salida de fármaco.

Una vez agotada la bomba tras la liberación de todo el principio activo, se puede recargar de nuevo la cámara debido a que lograremos la condensación del freón al inyectar la solución del medicamento en la cámara reservorio, presionando el muelle en sentido contrario.

Nunca debe permitirse que el reservorio se encuentre totalmente vacío. Cuando el flujo a través del catéter se detiene, se forma un coágulo en la punta, produciendo su oclusión. Como promedio, debe recargarse la bomba cada 10-14 días [8] [15].

3. Programables:

Es una bomba rígida de titanio en forma de gota y un tamaño alrededor de 2,75 x 7cm. El mecanismo de estas bombas consistiría en lo siguiente: “Un resorte aplica una fuerza constante, que previamente ha sido programada con el microprocesador, al depósito del fármaco causando la salida sostenida de éste a su exterior. Cuando la tasa de flujo de fármaco se desvía del valor programado, el procesador emite un comando de error al motor que vuelve a cargar el resorte para restablecer la fuerza constante en el depósito” [16].

La principal ventaja de esta bomba es que, a diferencia de las anteriores, aquí puedo cambiar la velocidad de liberación del principio activo una vez que ya ha sido implantado en el organismo [24].

Es posible programar la bomba para suministrar un flujo a un caudal constante o variable a diferentes intervalos de tiempo. Además, se puede interrumpir el régimen establecido del fármaco y suministrar una infusión inmediata del mismo [17].

El principio activo en el interior de la bomba dura entre 1 y 3 meses, en función de la concentración y del ritmo de infusión que se programe [3].

Y, también puede ser rellenada sin tener que retirarla del cuerpo del paciente mediante la inyección de líquido de infusión y el fármaco a través de un

tabique penetrable en la bomba, y situado directamente bajo la piel del paciente.

“La batería de la bomba se agota transcurridos algunos años (4-7), en función de uso que se haga de ella. La batería no se puede sustituir, sino que hay que reemplazar la bomba entera. Ello requiere un procedimiento quirúrgico simple en el cual se hace una incisión en el lugar donde está alojada la bomba, se extrae y se sustituye por una nueva” [22].

Por otro lado, una desventaja de algunas bombas de infusión implantables es que requieran un excesivo número de componentes mecánicos y, por consiguiente, un tamaño excesivo para ser implantadas en el cuerpo del paciente sin molestias, sobre todo en personas delgadas [18].

A esta desventaja se añadiría su elevado precio, o ciertas deficiencias tales como desconexiones de catéteres, fugas de fluido, necrosis de los tejidos, el agotamiento de la batería, incompatibilidades de drogas, granulomas y seromas alrededor de los implantes, etc. Dichas complicaciones suponen muchas posibilidades para optimizar aún más la terapia [20].

Ejemplos de bombas programables:

- a) **Bomba programable de infusión intratecal (Sistema Medtronic Synchronmed®, etc.) (figuras 9 y 10) (tabla 1)**



Figura 9 y 10: Bomba programable de infusión intratecal Synchronmed®

Se indica fundamentalmente para el tratamiento del dolor crónico no tratable y la espasticidad grave.

El implante consta de dos partes: la inserción de un fino catéter en el espacio intratecal mediante una punción en la columna lumbar o dorsal, y la colocación de la bomba implantable bajo la piel, generalmente en la región

abdominal, una vez que se ha realizado previamente el test de prueba al fármaco que se desea administrar [22]:



La administración de medicamentos por vía intratecal permite reducir significativamente la dosis, en comparación con la terapia oral, junto con una reducción en los efectos adversos asociados con la administración oral o en otras vías parenterales de analgésicos [17].

b) Bombas programables de insulina: Sistema Medtronic® [25] (figuras 11 y 12) (tabla 1):



Figuras 11 y 12. Bomba parenteral programable de insulina y representación de la posición de la bomba de insulina y el catéter in vivo.

La bomba de insulina está recomendada fundamentalmente para personas que:

- Tienen niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sangre no corregidos con métodos convencionales de tratamiento con insulina.
- Padecen frecuentes y severas oscilaciones en sus niveles de glucosa (hipo e hiperglucemias).
- Experimentan reiteradamente hipoglucemias durante la noche, o hiperglucemia al levantarse por la mañana sin ingerir alimentos (“Fenómeno del alba”) [23].

La bomba consta de dos partes; una que sería el compartimento interno rígido de titanio, y otra que sería el compartimento externo para las pilas y el módulo electrónico. El interno contiene el reservorio; la insulina, el cual la libera mediante un catéter a la vía intravenosa o en la mayoría de los casos a la intraperitoneal (por observarse menos episodios hipoglucémicos y menos obstrucciones en la salida de insulina que en la anterior) [16] [23].

Desde el exterior también se selecciona la velocidad a la que se desea que se libere esa insulina contenida en el reservorio, y además se monitoriza continuamente la glucosa, para que administremos la dosis de insulina necesaria en cada momento. Se recargan al menos cada 3 meses, dependiendo de las necesidades de insulina individual [23].

BOMBAS IMPLANTABLES							
Fabricantes y características más sobresalientes							
Bomba	Fabricante	Especificaciones	Reservorio	Velocidades de flujo	Mecanismo de funcionamiento	Otras consideraciones	Uso principal
INFUSAID 100 200 400 500	INFUSAID	187 g; 8,7-2,8 cm 172 g; 8,7-2,3 cm 208 g; 8,7-2,8 cm 165 g; 8,7-2 cm	Reservorio interno 47 ml Reservorio interno 32 ml Reservorio interno 47 ml Reservorio interno 22 ml	1-6 ml/día	Muelle metálico con fluido impulsor líquido-gas	Flujo continuo	Bomba implantable
INFUSAID 1000		272 g; 9,02-2,25 cm Pilas de Li (3,5 a 5 años)	Reservorio interno 22 ml	0,001-0,5 ml/h	Muelle metálico con fluido impulsor líquido-gas	Programable para liberar hasta 6 velocidades de flujo	Bomba implantable
MEDTRONICS SYNCHROMED	MEDTRONICS	175 g; 7,04-2,75 cm Pilas de Li (1-3 años)	Reservorio interno 18 ml	0,009-0,9 ml/h	Peristáltica rotatoria	Programable a través de un ordenador externo. Varias modalidades de infusión	Bomba implantable
MODELOS ALZET ALZA 1003D, 2001, 2002, 2ML1, 2ML2, 2ML4	ALZET	0,4-5,1 g; 1,7-0,6 a 5,1-1,4 cm dependiendo del modelo	100 mcl a 2 ml	0,3-10 ml/h (3-28 días según el modelo)	Presión osmótica		Bombas implantables

Tabla 1. Resumen de las características de las bombas implantables INFUSAID®, ALZET® y MEDTRONIC®.

VI- Factores moduladores de la velocidad de liberación:

Existen diversos factores que pueden influir en la liberación de fármacos en los sistemas osmóticos y en los de freón.

Algunos de los factores que regulan la liberación de fármaco desde las bombas osmóticas, son los siguientes:

- El volumen del compartimento reservorio
- El poder osmótico de los excipientes y la presión osmótica: La incorporación de excipientes con gran poder osmótico dentro del núcleo permite controlar la liberación de principios activos desde los sistemas al exterior, de manera que, a mayor poder osmótico, mayor velocidad de liberación de los mismos).
Los compuestos osmóticos que se usan, pueden ser de naturaleza tanto orgánica como inorgánica, pero deben ser solubles en agua en mayor o menor medida (ya que la presión osmótica no va a aumentar si el excipiente osmótico no se disuelve antes en el agua captada del medio fisiológico) [9].
- La velocidad de liberación de un fármaco desde un sistema osmótico, que es directamente proporcional a la presión osmótica del interior del sistema.

- La semipermeabilidad de la membrana y su grosor: La membrana semipermeable externa tanto por su naturaleza como por su espesor, también influye en la liberación del principio activo, condicionando así la velocidad de entrada de agua al interior del compartimento osmótico de la bomba. Es por ello, que las membranas más semipermeables y las que tienen menor espesor permiten mayor entrada de agua [10].
- El diámetro del tubo o del orificio de salida: debe ser óptimo para no afectar a la liberación del fármaco, y para ello, tiene que estar dentro de ciertos límites de tamaño.

Si el tamaño del orificio es demasiado pequeño, la liberación de orden cero se verá afectada por el aumento de presión en el interior. Al no liberar el contenido, el sistema se puede deformar y el suministro de fármaco sería impredecible.

Por otra parte, el tamaño del orificio de suministro no debe ser tampoco demasiado grande para asegurar una correcta liberación.

Hay cálculos matemáticos que se pueden usar para hallar el tamaño óptimo del orificio dentro del cual, la liberación del principio activo es constante tras alcanzar el equilibrio” [6].

VII- Aplicaciones: principios activos administrados [1] (esquema 1):

- Fármacos con estrecho margen terapéutico; para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y fuera de los de toxicidad ej. Teofilina o litio.
- Fármacos que se absorben rápidamente, como el nifedipino, y que tienen efectos adversos relacionados con la concentración plasmática, y que si se formulan como una SLM se pueden reducir los picos plasmáticos elevados que se han asociado a esos efectos adversos (taquicardia refleja, oscilaciones en la tensión arterial...). Y otros antagonistas del calcio como diltiazem y verapamilo.
- Fármacos de corta duración de acción que precisan varias tomas diarias, como la morfina.
- Fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo.

Algunos de los fármacos que se utilizan frecuentemente en las bombas parenterales [7] [19] [21] [26] [27] (esquema 1):

OSMÓTICAS		DE FREÓN (INFUSAID®)	PROGRAMABLES	
<p>De membrana (ALZET®):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agentes colinérgicos, dopaminérgicos - AINEs - Antidepresivos - Antihipertensivos - Antipsicóticos - Citoquinas - Cocaína - Factores de crecimiento - Factores neurotróficos - Inmunosupresores - Nicotina - Opiáceos y opioides - Prostaglandinas... 	<p>De pistón (DUROS®):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusión de Acetato de leuprolida para el tratamiento del cáncer de próstata. 	<p>Estos dispositivos se desarrollan actualmente para liberar insulina (tratamiento de la diabetes), heparina (tratamiento anticoagulante) y morfina (tratamientos de dolor en cáncer terminal) entre otros.</p>	<p>Bombas implantables (Synchromed®):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infusión intratecal de sulfato de morfina, para el tratamiento del dolor crónico - Infusión de sufentanilo para anestesia/analgesia. - Infusión intravascular prolongada de floxuridina, doxorubicina, cisplatino o metotrexato para el tratamiento del cáncer. - Infusión intratecal prolongada de Lioresal® (baclofén), ziconotide en caso de fuerte espasticidad... 	<p>Bombas implantables de insulina (Medtronic®):</p> <ul style="list-style-type: none"> para liberar insulina (tratamiento de la diabetes).

VIII- Ventajas e inconvenientes generales de estos sistemas:

Las ventajas teóricas de estas formas de dosificación, dependiendo del tipo son [1] [7]:

- Reducción de la frecuencia de administración, ya que aumenta el intervalo posológico debido a la liberación sostenida del fármaco que prolonga la duración del efecto, para mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Disminución de la incidencia de reacciones adversas puesto que hay menores fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas, debido a un menor número de administraciones. Además, se evitarían los niveles plasmáticos subterapéuticos

y con ello la pérdida de eficacia al final del intervalo posológico, además de la toxicidad (**figura 13**) [3].

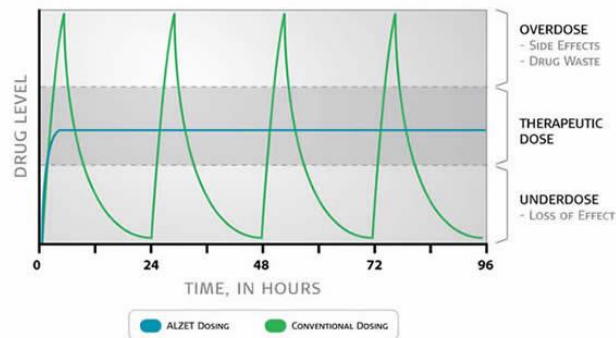


Figura 13: Fluctuaciones y concentraciones plasmáticas de fármacos administrados mediante formas convencionales frente a los administrados con bomba ALZET®

- Otra ventaja de estos sistemas es que al ser totalmente implantables, se reduce el riesgo de infección por la menor manipulación.

Y los inconvenientes de estas formas farmacéuticas, serían [1][7]:

- Posible sobre o infradosificación si se produce por ejemplo una manipulación incorrecta del fármaco o de su sistema, de manera que se podría dar en algunos casos la liberación de cantidades tóxicas del fármaco o, por el contrario, la inactivación del mismo.
- Peor control de situaciones de sobredosis, en las que se ha liberado todo o gran cantidad del fármaco, superando la concentración óptima que se ha de absorber, y por lo tanto apareciendo reacciones adversas.
- Mayor precio y en muchas ocasiones la ausencia de estudios comparativos de calidad, hace que sea necesario limitar su uso a aquellos pacientes con problemas de cumplimiento, intolerancia a determinadas formas farmacéuticas o efectos adversos, para los que el uso de los SLM se presente como una alternativa que mejore dichas limitaciones.

CONCLUSIONES

Existen diversos tipos de sistemas de liberación sostenida y de tipo recargable. Dichos sistemas permiten tratar diferentes patologías según el tipo de vía parenteral utilizada (períodos largos).

El mecanismo de acción general de éstos consiste en aplicar una fuerza sobre la membrana del compartimento reservorio, que producirá un aumento de presión en su

interior, causando la salida del principio activo de manera constante, cumpliendo así una liberación de orden cero y que además puede regularse mediante diversos factores (grosor y permeabilidad de la membrana, tamaño del orificio salida...)

Si bien, el uso de SLM no está justificado a menos que ofrezcan ventajas sobre las formas de liberación inmediata, generalmente más baratas.

Las ventajas teóricas de los SLM deben traducirse en un beneficio clínico. Un medicamento formulado como SLM debe demostrar en ensayos clínicos controlados una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable a igualdad de eficacia, comparado con la forma de liberación inmediata. Estas ventajas se ven proporcionadas por la prolongación de la duración de los efectos (mejor cumplimiento terapéutico), evitar desprotección/toxicidad terapéutica, disminución de la incidencia de reacciones adversas, etc. [1] [3] [7].

Son útiles sobre todo para aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico, o que se absorben rápidamente, de corta duración de acción o fármacos para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo.

Aunque también presentan inconvenientes como; posible sobre o infradosificación por manipulación incorrecta, mayor precio, ciertas deficiencias como desconexiones de catéteres, fugas, etc. y en muchas ocasiones la ausencia de estudios comparativos de calidad, que hacen que sea necesario limitar su uso a pocos pacientes [1] [7] [20].

Actualmente, se están desarrollando ciertos estudios que prometen un alivio más completo del dolor, mayor seguridad y mejores resultados a largo plazo en términos de calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. Muruzabal L. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? BIT [Internet]. 2005. [citado 29 abr 2017]; 13(1): 2-5. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+13/BIT+13+1.htm
- 2-. Monografías de formas farmacéuticas. Formas farmacéuticas. En: Real Farmacopea Española. 3.^a edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 645.
- 3-. Rius Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. En: discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Valencia: Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana; 2012

- 4-. Sáez, V., Hernández, E., Sanz, L., Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. Revista iberoamericana de polímeros. 2003; 4(1):21 – 91.
- 5-. Theeuwes F, Yum SI. Principles of the design and operation of generic osmotic pumps for the delivery of semisolid or liquid drug formulations. Ann Biomed Eng 1976, 4(4):343-353
- 6-. R.K. Verma, D.M. Krishna, S. Garg. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. Journal of Controlled Release. 2002. 79: 7-27
- 7-. Suñé Negre JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración [Internet]. Barcelona: Fundación PROMEDIC. [citado 19 Mar 2016]. URL disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/sunyenegre.pdf>
- 8-. Medynet.com [Internet]. Rodríguez Contreras, LM. Sistemas de infusión. [actualizado 28 Jun 2001; citado 17 May 2017]. Disponible en: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/infusion.htm>
- 9.- Roca Lázaro, D; Rodríguez Galán, RA. Estudio comparativo de distintas matrices de una poliesteramida en la liberación controlada de fármacos. Universidad Politécnica de Catalunya. Departamento de Ingeniería Química. 2009; p11. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/handle/2099.1/8769>
- 10-. Gupta, S et al. Osmotic pumps: a review. Pharmacie Globale (IJCP) [Internet] 2011 [citado 03 May 2017];6 (2):1-6. Disponible en: http://www.biomedicaleducation.org/articles/PDF_Gupta2011.pdf
- 11-. ALZET® - How Does It Work? [Internet]. [citado 29 May 2017]. Disponible en: http://www.alzet.com/products/ALZET_Pumps/howdoesitwork.html
- 12-. Portilla, MQC. Contribución al diseño de procesos avanzados de separación mediante ósmosis directa [Internet]. Escuela técnica superior de ingenieros industriales y de telecomunicación. Universidad de Cantabria; 2013 [citado 20 Abr 2017]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/2948/357433.pdf?sequence=1>
- 13-. Simon H, Sven S, Stephan M, Roland Z. Osmotic micropumps for drug delivery. Adv Drug Deliver Rev [Internet]. 2012 [citado 03 May 2017];64(14):1617–1627. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X12000269>
- 14-. Kemeny MM. The Surgical Aspects of the Totally Implantable Hepatic Artery Infusion Pump. Arch Surg. 2001;136(3):348-352
- 15-. Santos-Ramos B, Guerrero Aznar MD. Administración de medicamentos. Teoría y práctica. 1ed. Díaz de Santos; 1994.
- 16-. Medtronic - ¿Qué es una terapia con bomba de insulina? [Internet]. [Citado 09 May 2017]. Disponible en: <https://www.medtronic-diabetes.com/es/terapia-con-bomba-de-insulina>
- 17-. Bottros MM, Christo PJ. Perspectivas actuales en la administración de fármacos por vía intratecal. Revista de investigación del dolor. 2014;7:615-626.

- 18-. Villoria, CM. Dolor crónico. En: Villoria, C.M. coordinador/ Arán Editores. Dolor Crónico. Vol 1. 1ed. España: Arán Editores; 2007. p.127-148.
- 19-. ALZET® - References on Pharmacology Research [Internet]. Alzet.com. 2017 [citado 28 May 2017]. Disponible en: http://www.alzet.com/research_applications/pharmacology.html
- 20-. Ilias, Wilfried, and Boris Todoroff. "Optimizing Pain Control through the Use of Implantable Pumps." Medical Devices (Auckland, N.Z.); 2008;1:41–47.
- 21-. Lioresal®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [citado 12 May 2017]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2003/9/22/f62347%20lioresal%20intratecal%20200004.pdf>
- 22-. Clínica Vertebra - Barcelona Spine & Pain Surgery Center. Bombas implantables para infusión espinal de fármacos [Internet]. [citado 28 May 2017]. Disponible en: <http://www.clinicavertebra.es/tratamientos/tratamientos-2/bombas-implantables-para-infusion-espinal-de-farmacos/>
- 23-. Martín Moreno J. Efectividad de las bombas de infusión de insulina. Revista de Calidad Asistencial. 2001;16(6):439.
- 24-. Dijk P, Michels A. CIPII Intraperitoneal insulin (shortcut) - Type 1 diabetes mellitus - Diapedia, The Living Textbook of Diabetes [Internet]. Diapedia.org. 2017 [citado 29 May 2017]. Disponible en: <https://www.diapedia.org/type-1-diabetes-mellitus/2104588419/cipii-intraperitoneal-insulin-shortcut>
- 25-. Novalab Ibérica. Sistemas de infusión y accesorios - infundiendo insulina [Internet]. [citado 29 May 2017]. Disponible en: <http://www.bomba-insulina.com/>
- 26-. Ortega-García MP, Mínguez-Martí A, López Alarcón MD, de Andrés-Ibáñez J, García-López M. Formulación de mezclas intratecales para el tratamiento del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2012;19(4):217-224
- 27-. Moya Riera J, Rodríguez Quintosa J, Vidal Marcos A, Corral Rosado M. Latest developments in multidisciplinary pain management 2016. Últimos avances en el manejo multidisciplinar del dolor 2016. [Internet] Edición: EIU International. Barcelona; 2016;4:94-95 [citado 29 May 2017]. Disponible en: <http://eiu.edu.bz/wp-content/uploads/2016/09/Latest-developments-in-multidisciplinary-pain-management-2016.pdf>