

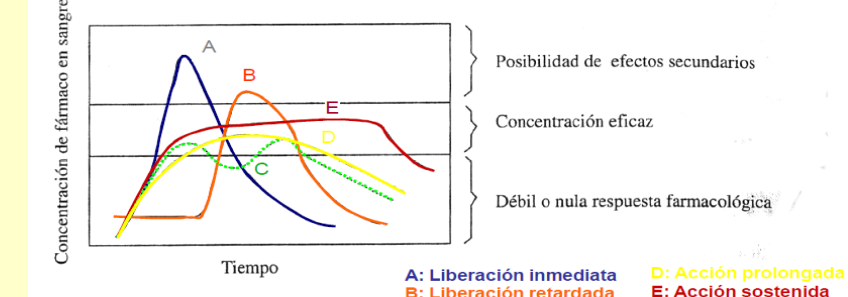
SISTEMAS PARENTERALES RECARGABLES PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FÁRMACOS



Autora: Carmen María Ramírez Casas. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Una forma farmacéutica convencional (liberación inmediata) → libera el principio activo a los pocos minutos de ser administrada. Cuando se realizan modificaciones (velocidad, lugar o momento de liberación del p.a.) → forma farmacéutica de liberación modificada, con diferentes modos de liberación: retardada, sostenida, prolongada o acelerada [1] [2]. Estos sistemas fueron desarrollados para solventar los inconvenientes que se daban en las formas farmacéuticas de liberación convencional.



OBJETIVOS

- Ahondar en el conocimiento de los sistemas recargables de liberación parenteral y sostenida de fármacos: estructuras, funcionamiento, cinética, vías de administración más empleadas, usos principales, ventajas e inconvenientes
- Prestar especial atención a tres tipos de bombas recargables:

- Osmóticas
- De freón
- Programables

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de dos bases de datos de Internet:

- PubMed, de libre acceso (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- Scopus, acceso UCM, (<https://www.scopus.com/customer/institutionchoice.uri>).

Palabras clave 'rechargeable parenteral pump' y 'sustained release pump'.

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]:

- Prolongación de la duración de los efectos: ↑ intervalo dosificación.
- Evitar desprotección/toxicidad terapéutica: cumplimiento posológico
- Disminuir los efectos 2º: por la administración repetida y por distribución en exofase.

II- Vía de administración [7] [8]:

- intravenosa
- intramuscular
- subcutánea
- intraperitoneal
- intratecal

III- Cinética de liberación:

De orden cero. Estado constante de fármaco liberado durante largos períodos de tiempo [9]

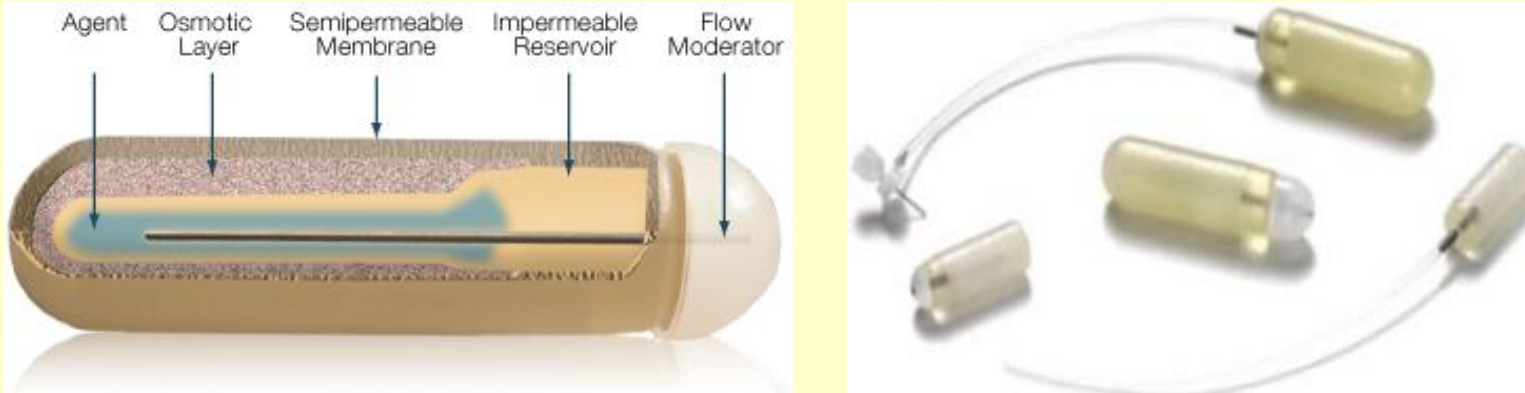
IV- Características de los sistemas: bombas recargables implantables:

- Monolíticos macroscópicos (> 0,5 cm)
- Necesitan intervenciones quirúrgicas de implantación (bajo piel o en músculo) y retirada
- Estériles y biocompatibles [5]

V. Ejemplos de implantes parenterales no biodegradables recargables.

1. Bombas osmóticas:

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

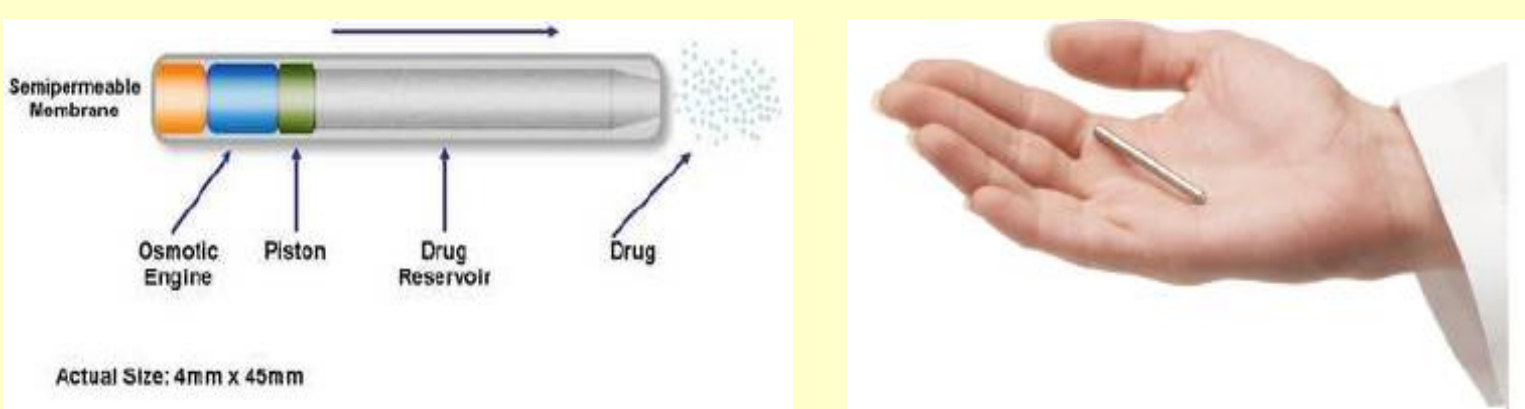


Figuras 2 y 3: Bomba parenteral osmótica de membrana (ALZET®)

Uso más bien en veterinaria (vía subcutánea, intraperitoneal). El agua fisiológica entra en la bomba a través de la membrana semipermeable (osmolaridad), ↑ la presión; → empuje hacia el compartimento reservorio del p.a. → salida por el regulador de flujo a una velocidad controlada.

Una vez que se ha liberado todo el p.a. → recargar la bomba.

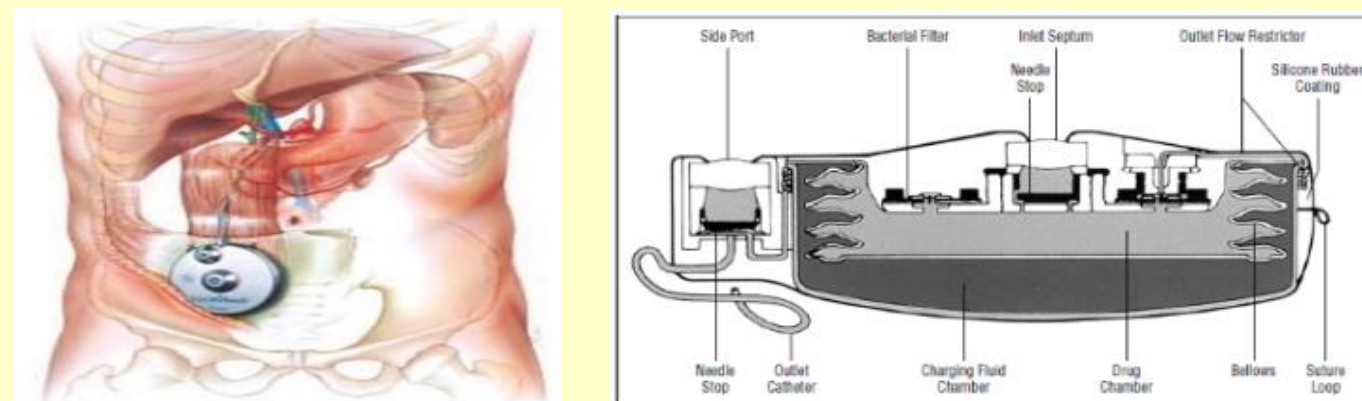
b) De pistón (DUROS®) (figuras 4 y 5):



Figuras 4 y 5: Bomba parenteral osmótica de pistón (DUROS®)

Se puede insertar subcutáneamente (brazos y abdomen) [12]. Entrará el agua por la membrana rígida semipermeable, disolverá los excipientes osmóticos; ↑ la presión osmótica, → empuje del pistón, desplazándolo por el tubo de titanio hacia el otro extremo, → salida del p.a. Y una vez agotado el reservorio → recarga" [5] [13].

2. De freón (INFUSAID®) [14] (figuras 6 y 7) :



Figuras 6 y 7: Bombas parenterales de freón (INFUSAID®)

Colocación subcutánea → el p.a. va a ingresar directamente al torrente sanguíneo (cánula).

Los freones (estado líquido) son muy volátiles → pasan a gas fácilmente. Con ello ↑ la P dentro del sistema, → desplazará la membrana flexible hacia el interior del compartimento reservorio, forzando la salida del p.a. al torrente.

No necesitan una fuente de energía propia. Una vez agotada la bomba tras la liberación de todo el p.a. se puede recargar de nuevo [8] [15].



3. Programables:

“Un resorte aplica una fuerza cte. (programada) al depósito del fármaco → salida sostenida de éste [16]. Se puede cambiar la velocidad de liberación una vez implantado [24]. Rellenada sin tener que retirarla del cuerpo, pero “la batería de la bomba se agota tras unos años, → extraerla y sustituirla por una nueva” [22].

a) B.P. infusión intratecal (Sistema Medtronic Synchron®) (figura 8 y 9)



Figuras 8 y 9: Bomba programable de infusión intratecal Synchron®

Tratamiento del dolor crónico no tratable y la espasticidad grave. Inserción de un fino catéter (espacio intratecal), y la colocación de la bomba implantable bajo la piel, (región abdominal) [22]

b) B.P. de insulina: Sistema Medtronic® [25] (figuras 10 y 11):



Figuras 10 y 11. Bomba parenteral programable de insulina y catéter in vivo.

- Niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c).
 - Hipo e hiperglucemias severas [23].
- El compartimento interno (insulina) → un catéter a la vía intraperitoneal (o i.v.) [16] [23].

VI- factores moduladores de la velocidad de liberación [6] [10]:

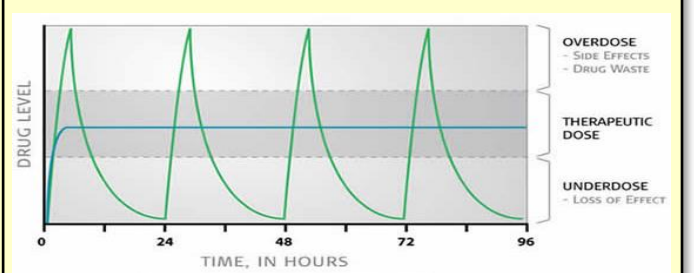
- El volumen del compartimento reservorio
- El poder osmótico de los excipientes y la presión osmótica
- La velocidad de liberación de un fármaco
- La semipermeabilidad de la membrana y su grosor.
- El diámetro del tubo o del orificio de salida.

VII. Aplicaciones: algunos principios activos administrados [1]:

- Con estrecho margen terapéutico (Teofilina o litio).
- Que se absorben rápidamente, como el nifedipino, diltiazem y verapamilo.
- De corta duración de acción que precisan varias tomas diarias, como la morfina.
- Para determinadas patologías en las que el grado de cumplimiento es bajo.

VIII. Ventajas e inconvenientes generales de estos sistemas:

- ↓ Frecuencia de administración (prolonga la duración del efecto).
- ↓ Incidencia de RAM puesto que hay < fluctuaciones en las Cp.
- Evitan niveles plasmáticos subterapéuticos y toxicidad (figura 12) [3].
- ↓ Riesgo de infección al ser implantables (menor manipulación).



fármacos administrados mediante formas convencionales frente a los administrados con bomba ALZET®

- Posible sobre o infradosificación (manipulación incorrecta).
- Peor control de situaciones de sobredosis → RAM.
- Mayor precio y en muchas ocasiones la ausencia de estudios → Limitar su uso.

CONCLUSIONES

Existen diversos tipos de SLM sostenida y de tipo recargable. Permiten tratar diferentes patologías según el tipo de vía parenteral utilizada (períodos largos).

El mecanismo de acción general → aplicar una fuerza sobre la membrana del compartimento reservorio → ↑ P → salida del p.a. de manera constante cumpliendo una liberación de orden cero y que puede regularse mediante diversos factores (membrana, orificio salida...)

El uso de FLM se justifica → las ventajas sobre las FLI:

- Prolongación de la duración de los efectos
- Evitar desprotección/toxicidad terapéutica
- Disminuir los efectos secundarios
- Recargarse sin tener que retirarse

Aunque también presentan inconvenientes (precio, fugas, etc.) → estudios prometen mejores resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Munozabal L. Formas farmacéuticas de liberación modificada y esteroides. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? BIT [Internet]. 2005; [citado 29 Abr 2017]; 13(1): 2-5. Disponible en: <https://www.navarra.es/Portal-de-Salud/Profesionales/Documentacion+y-publicaciones/Publicaciones/tematicas/Medicamentos/Bit/Vol+13/Bit+13+1.htm>
- Monografía de formas farmacéuticas. Formas farmacéuticas. En: Real Farmacopea Española. 3ª edición. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 645.
- Rius Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. En: Discursos 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.
- Sáez V, Hernández E, Sanz L. Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. Revista Iberoamericana de polímeros. 2003; 4(1):21 - 31.
- 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
- 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
- Sulic Negre JM. Nuevas aplicaciones galénicas a las formas de administración [Internet]. Barcelona: Fundación PROMEDIC; [citado 19 Mar 2016]. URL disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/capitoli/sunyeeng.pdf>
- Medynet.com [Internet]. Rodríguez Contreras, LM. Sistemas de infusión. [actualizado 28 Jun 2001; citado 17 May 2017]. Disponible en: <http://www.mynet.com/usuarios/fraguilar/infusion.htm>
- Roca Llácer D, Rodríguez Galán JA. Estudio comparativo de distintas matrices de una polisteramida en la liberación controlada de fármacos. Universidad Politécnica de Catalunya. Departamento de Ingeniería Química; 2009. p.11. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/handle/2099.1/8769>
- Gupta, S et al. Osmotic pumps: a review. Pharmaceutics [Internet]. 2011; [citado 03 May 2017]; 3(2): 1-6. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/submit/submit.aspx?manuscript=100022948/357433.pdf>
- ALZET® - How Does it Work? [Internet]. [citado 29 May 2017]. Disponible en: http://www.alzet.com/products/ALZET_pumps/howitwork.html
- 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.usc.es/bitstream/handle/10902/2948/357433.pdf>
- Simon H, Swen 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>
- Kemeny MM. The Surgical Aspects of the Totally Implantable Hepatic Artery Infusion Pump. Arch Surg. 2001; 136(3):348-352
- Santos-Ramos B, Guerrero Aznar MD. Administración de medicamentos. Teoría y práctica. 1ed. Díaz de Santos; 1994.
- Medtronic. ¿Qué es una bomba de insulina? [Internet]. [citado 09 May 2017]. Disponible en: <https://www.medtronic-diabetes.com/es/terapia-con-bomba-de-insulina>
- Bortros MM, Christo PJ. Perspectivas actuales en la administración de fármacos por vía intratecal. Revista de Investigación del dolor; 2014; 7:615-626.
- Villoria, CM. Dolor crónico. En: Villoria, C.M. coordinador/ Jean Editores. Dolor Crónico. Vol 1. 1ed. España: Arán Editores; 2007. p.127-148.
- ALZET® - References on Pharmacology Research [Internet]. Alzet.com. 2017 [citado 28 May 2017]. Disponible en: http://www.alzet.com/research_applications/pharmacology.html
- Ilas, Wilfred, and Boris Todoff. "Optimizing Pain Control through the Use of Implantable Pumps." Medical Devices (Buckland, N.Z.). 2008; 1:41-47.
- Licenciado P. Fábrica técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [citado 12 May 2017]. Disponible en: <https://botj.uw.edu/portafarma.com/Documentos/2003/7/22/76324792010resars2012intratecal%20200004.pdf>
- Clinica Vertebr - 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/>
- Martín Moreno J. Efectividad de las bombas de infusión de insulina. Revista de Calidad Asistencial. 2001; 16(6):439.
- Dip P, Michéls A. CPM intraperitoneal insulin (intraCIM) - 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/2104588415/cpm-intraperitoneal-insulin-shortcut>
- Novartis Ibérica. Sistemas de infusión y accesorios - Infundiendo insulina [Internet]. [citado 29 May 2017]. Disponible en: <http://www.bomba-insulina.com/>
- Ortega-García MP, Adigue-Morán J, López-Alarcón MD, de Andrés-Bañales J, García-López M. Formulación de mezclas nevocelicas para el tratamiento del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2012; 19(4):217-224
- 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 Internacional. Barcelona; 2016. 4-94-95 [citado 29 May 2017]. Disponible en: <http://eu.edu/bz/wp-content/uploads/2016/09/Latest-developments-in-multidisciplinary-pain-management-2016.pdf>

