

¿Qué sabe usted acerca de... sistemas de bomba osmótica?

What do you know about ... osmotic pump systems?

Hugo Alejandro Macedo, Efrén Hernández Baltazar
Facultad de Farmacia, UAEM

Preguntas

1. ¿Qué es un Sistema de Bomba Osmótica (SBO)?
2. ¿Cuántos tipos de Sistemas de Bomba Osmótica existen?
3. ¿Cómo funcionan los SBO?
4. ¿Con que fármacos y medicamentos se utiliza la tecnología de los SBO?
5. ¿Cuáles son los excipientes empleados en los SBO?
6. ¿Qué ventajas presentan los SBO y que factores pueden afectar su velocidad de liberación?

Respuestas

1. Es un sistema de liberación de fármacos que genera una presión osmótica superior a la del medio que la rodea y “bombee” el fármaco hacia el exterior. Esta constituido por un núcleo osmótico que incluye el o los principios activos, un agente osmótico como NaCl u otras sales o azúcares, en ocasiones un polímero hinchable como óxido de polietileno u otro y excipientes convencionales para comprimidos o tabletas como diluentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, etc.^{1,2,3} La liberación del fármaco se controla gracias a una membrana semipermeable al agua a la que se le realiza uno o dos pequeños orificios generalmente mediante tecnología láser (ver figura 1, 2, 4, 5 y 6) o una membrana microporosa por donde entra agua y sale el fármaco (ver figura 3).^{1,4,5,6}

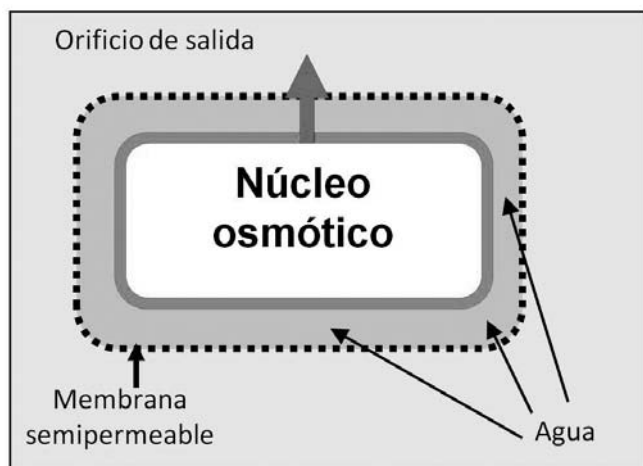


Figura 1. Bomba Osmótica Elemental

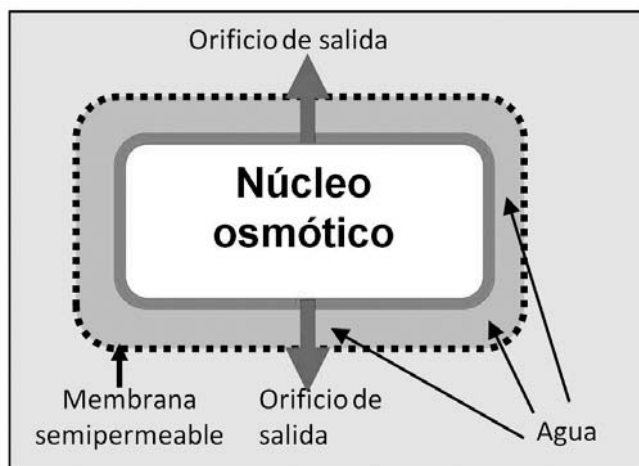


Figura 2. Bomba Osmótica de Composición Simple

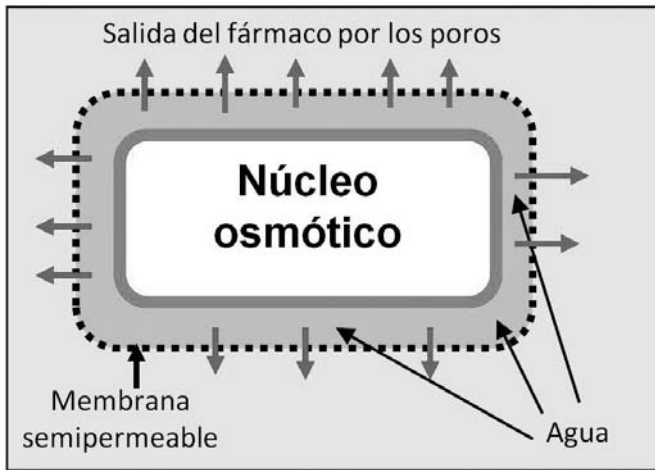


Figura 3. Bomba Osmótica de Porosidad Controlada

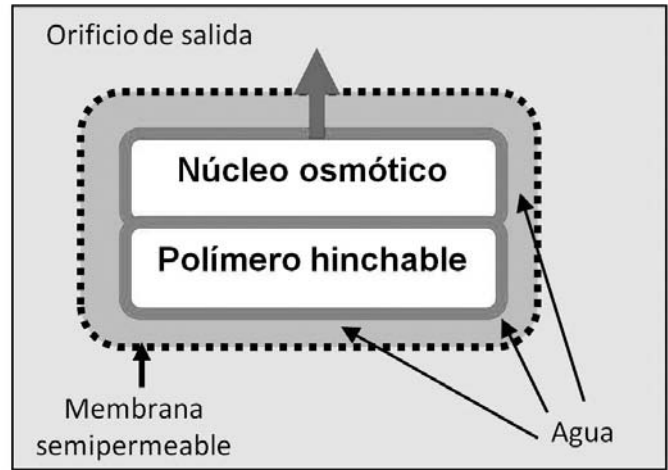


Figura 4. Bomba Osmótica con Polímero Hinchable (Push-Pull)

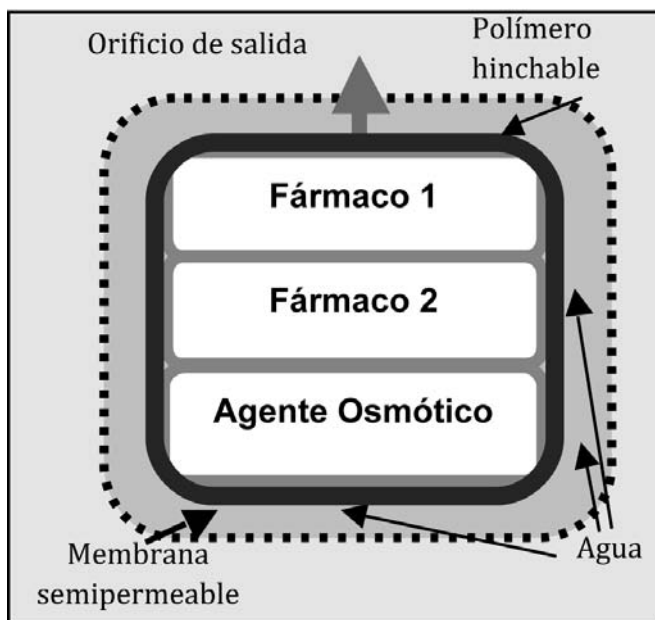


Figura 5. Bomba Osmótica Push-Stick

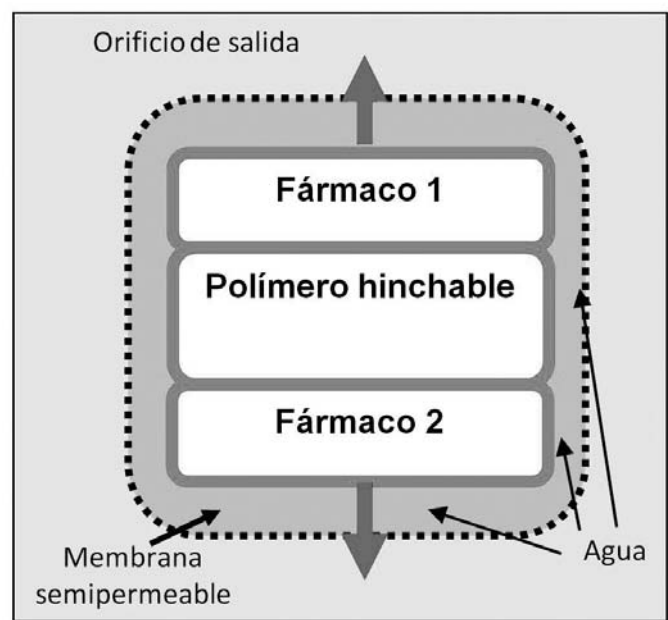


Figura 6. Bomba Osmótica tipo Sandwich

2. Actualmente existen tres grupos principales de Sistemas de Bomba Osmótica Oral (ver figura 7) y son: 1) Las Bombas Osmóticas Mono-Cámara dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica Elemental, la de Composición Simple (similar a la Elemental, pero con dos orificios) y la Bomba de Núcleo Unitario Autoemulsificado (cuya diferencia con la Elemental es que lleva un complejo de ciclodextrinas o bien tensoactivos en el núcleo osmótico). 2) Las Bombas Osmóticas Multi-Cámara dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica Push Pull, la Bomba Osmótica Push Stick y la Bomba Osmótica con Segunda Cámara no Expandible (poco común) 3) Las Bombas Osmóticas Orales Modificadas dentro de este grupo se encuentran: la Bomba Osmótica de Porosidad Controlada, Colónica, la Bomba Osmótica para fármacos insolubles, tipo Sandwich, Multiparticuladas, Líquida y Matriz.^{4,5,6}

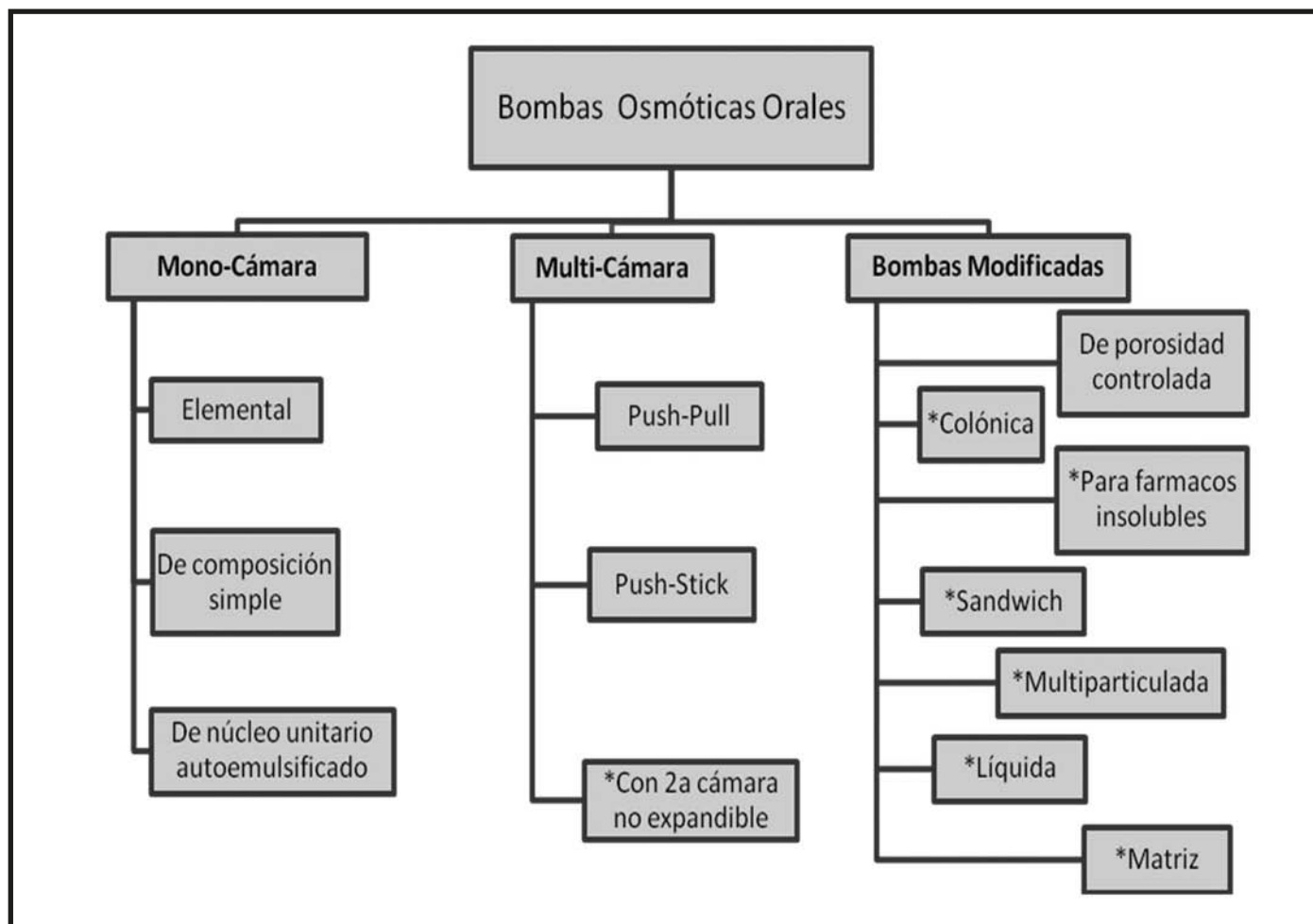


Figura 7. Clasificación de Sistemas de Bomba Osmótica Oral(modificada de ref. 5)

*Estos sistemas son utilizados principalmente para pruebas experimentales.

3. El funcionamiento de los SBO consiste en liberar el fármaco de manera controlada gracias a una membrana semipermeable que permite el paso del agua desde el exterior del sistema, una vez que penetra el agua en el núcleo osmótico, se disuelve el agente osmótico y aumenta la presión osmótica dentro del sistema y el fármaco sale a través de la membrana que fue perforada previamente mediante tecnología láser.^{1,4,5,6} En el caso de la Bomba Osmótica Push Pull, Push Stick y tipo Sandwich existe además, una capa de polímero hinchable que proporciona un efecto mecánico de empuje provocando la salida del fármaco hacia el exterior por el o los orificios de liberación.^{2,3} El Sistema Osmótico de Porosidad Controlada no es perforado previamente, pero la membrana contiene excipientes formadores de poros (ej. HPMC, PVP, etc), estos excipientes al entrar en contacto con el agua se disuelven dando lugar a la formación de pequeños poros y con ello una membrana microporosa que permite liberar el fármaco de manera controlada.^{4,5}

La entrada de agua al sistema osmótico puede ser descrita por la ecuación (1):

$$\frac{d}{dt} = \frac{A}{h} Lp(\sigma\Delta\pi - \Delta p) \quad (1)$$

Donde d es la entrada del agua, A y h son el área de la membrana y el espesor de la membrana, respectivamente; Lp es la permeabilidad mecánica; σ es el coeficiente de reflexión y $\Delta\pi$ y Δp son las diferencias de la presión osmótica y hidrostática respectivamente, dentro y fuera del sistema.

La expresión general para la velocidad de liberación del soluto, $\frac{dM}{dt}$, obtenida por el bombeo a través del orificio está dada por la ecuación (2):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{d}{dt} C \quad (2)$$

Donde C es la concentración del compuesto en el fluido distribuido.

El coeficiente de reflexión tiene en cuenta la salida del soluto a través de la membrana. Así, en el caso de una membrana semipermeable perfecta, es cerca a la unidad. Como el tamaño del orificio de liberación aumenta, la presión hidrostática dentro del sistema es minimizada y $\Delta\pi \gg \Delta p$. Dado, que la presión osmótica de los fluidos gastrointestinales es insignificante comparada con la del núcleo, $\Delta\pi$ puede ser sustituida por π . Reemplazando el producto $Lp\sigma$, en la ecuación (1), por una constante K y sustituyendo la ecuación (1) en la ecuación (2), da lugar a la ecuación (3).

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A}{h} K\pi C \quad (3)$$

Mientras el exceso del agente sólido está presente dentro del sistema, ambos π y C en la ecuación (3) pueden ser mantenidos en niveles constantes. Por lo tanto, es posible obtener velocidades de liberación orden cero constantes de estos sistemas osmóticos.^{4,5,7}

4. Los medicamentos orales que están actualmente en el mercado y que usan la tecnología del Sistema de Bomba Osmótica son los siguientes:(ver Tabla 1)

Tabla 1. Medicamentos que usan Tecnología Osmótica vendidos en la actualidad ^{4,5,6,8}

Nombre Comercial	Principio activo	Tipo de osmótico	Uso clínico	Desarrollador	Año
Acutrim®	Fenilpropanolamina	BOE	DRE	Alza	1983
Volmax®	Albuterol	BOE	DRE	GSK/Muro Pharmaceuticals	1987
Minipress XL® ó Alpress LP	Prazocina	PP	DC	Alza/Pfizer	1992 1989
Procardia XL ó Adalat® CC	Nifedipino	PP	DC	Alza/Pfizer-Bayer Osmotica	2000 2005
Concerta	Metilfenidato HCl	PS	DC	Alza/McNeil	1998
Cardura CR	Mesilato de Doxazosin	PP	DC	Alza/Pfizer	1996
Ditropan UD/Tavor	Cloruro de Oxibutinin	AE	DC	UCB Pharma Osmotica	2002
Tiamato Dilacor XR	Diltiazem HCl	CS	DC	Merck/Aventis Andrx	1999 1996
Altprev	Lovastatina	BOE	DM	Andrx	1998
Elafax XR	Venlafaxin HCl	BOE	DNN	Osmotica/phoenix	1994
Tegretol	Carbamazepina	AE	DNN	Alza/novartis	2004
Ditropan XL®	Cloruro de Oxibutinin	PP	DC	Alza	1994
Glucotrol XL®	Glipizida	PP	DM	Alza/Pfizer	1996
Fortamet®	Metformina HCl	CS	DM	Andrx	1986
DynaCirc CR®	Isradipina	PP	DC	Alza/Novartis	2007
Teczem	Enalapril Diltiazem	PC	DC	Merck/aventis	
Acu System C	Vitamina C	PC	DRE	Alza	
Invega®	Paliperidona	PP	DNN	Xian-Janssen	

BOE: Bomba Osmótica Elemental; PP: Push Pull; CS: Composición Simple, PS: Push Stick, AE: Autoemulsificado, PC: Porosidad Controlada, DRE: Desorden Respiratorio y Estacional, DC: Desorden cardiovascular, DM: Desorden metabólico, DN: Desorden neuronal y nervioso.

La Bomba Osmótica Elemental es útil para fármacos con solubilidad acuosa moderada, la Bomba de Composición Simple y la bomba de Porosidad Controlada para fármacos fácilmente solubles en agua, la Bomba de Núcleo Unitario Autoemulsificado para fármacos ligeramente solubles o prácticamente insolubles en agua, la bomba Push Pull y la Push Stick para fármacos con solubilidad acuosa baja y alta.^{4,5,6}

5. Los excipientes del núcleo osmótico en los SBO son los mismos de un comprimido convencional más un agente osmótico (ver Tabla 2)^{1,5} y en ocasiones un polímero hinchable por ejemplo: óxido de polietileno.^{2,3,4}

Tabla 2. Tipos de agentes osmóticos ⁵

Compuesto o mezcla	Presión osmótica(atm)	Compuesto o mezcla	Presión osmótica(atm)
Lactosa-fructosa	500	Manitol-sacarosa	170
Dextrosa-fructosa	450	Sacarosa	150
Sacarosa-fructosa	430	Manitol-lactosa	130
Manitol-fructosa	415	Dextrosa	82
Cloruro de sodio	356	Sulfato de potasio	39
Fructosa	335	Manitol	38
Lactosa-sacarosa	250	Na ₃ PO ₄ . 12 H ₂ O	36
Cloruro de potasio	245	HNa ₂ PO ₄ . 7 H ₂ O	31
Lactosa-dextrosa	225	HNa ₂ PO ₄ . 12 H ₂ O	31
Manitol-dextrosa	225	HNa ₂ PO ₄ anhidro	29
Dextrosa-sacarosa	190	H ₂ NaPO ₄ . H ₂ O	28

La presión osmótica de los fluidos corporales es de 7.5 atm mientras que la presión osmótica en una tableta OROS es alrededor de 130-140 atm.⁹

La presión osmótica coloide promedio del plasma humano normal es cerca de 0.03 atm.¹⁰

Los excipientes utilizados para formar la membrana de recubrimiento varían dependiendo el tipo de Sistema de Bomba Osmótica (ver Tabla 3).

Tabla 3. Ejemplos de excipientes para la membrana de recubrimiento de diferentes Sistemas de Bomba Osmótica Oral ^{11,12,13,14,15}

Agentes de recubrimiento de la membrana del núcleo osmótico			
	BOE	Push Pull	De Porosidad Controlada
Ag. Formador de membrana	Acetato de celulosa	Acetato de celulosa	Etilcelulosa
Ag. Formador de poros			HPMC, PEG 4000 y PVP
Plastificante	PEG y Triacetina	PEG 400	Propilenglicol
Disolventes de recubrimiento	Acetona	Acetona	Etanol y CH ₂ Cl ₂

6. Las ventajas que presentan los SBO son:^{4,5}

- Proporcionan velocidad de liberación de orden cero.
- La liberación del fármaco retardada o pulsátil puede ser obtenida.
- La velocidad de liberación in vitro puede ser con exactitud predicha usando ecuaciones matemáticas, el cual muestra un alto grado de correlación con la velocidad de liberación in vivo.
- La velocidad de liberación es independiente de variaciones de pH en el tracto gastrointestinal.
- La velocidad de liberación es independiente de la agitación, incluyendo motilidad gastrointestinal.
- La velocidad de liberación de los sistemas osmóticos es altamente predecible y programable.

- La velocidad de liberación es casi independiente del tamaño del orificio de liberación hecho a la membrana dentro de límites.
- Permite liberar fármacos de diferente solubilidad acuosa en un modo controlado por un periodo largo de tiempo.
- El sistema es relativamente simple de fabricar usando equipo de fabricación farmacéutica convencional.

Los factores que pueden afectar su velocidad de liberación son:

- La solubilidad del activo
- El tipo y cantidad de agente osmótico
- La naturaleza y espesor de la membrana
- El diámetro del orificio realizado a la membrana para el caso de sistemas osmóticos que requieran perforación.

Referencias

1. Lastres JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia* 2002; (1):63-71.
2. Zhang Y, Zhang Z, Wu F. A novel pulsed-release system based on swelling and osmotic pumping mechanism. *J Contr Release*. 2003; (89):47-55.
3. Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD, Dumont F, Evans LA, et al. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Contr Release*. 2003; (94):75-89.
4. Verma RK, Krishna DV, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Contr Release*. 2002; (79):7-27.
5. Roop GN, Rakesh G, Pawan B, Garvendra R. Osmotically Controlled Oral Drug Delivery Systems: A review. *Inter J Pharm Sci*. 2009; (1):269-275.
6. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; (73):311-323.
7. Chien YW, Lin S. Drug Delivery-Controlled Release. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Swarbrick J. CRC Press, 2002; p.811-833.
8. FORTAMET® (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets. <http://www.rxlist.com/fortamet-drug.html>. Acceso 10 Mar 2011.
9. Novel technologies of oral controlled release drug delivery system. 2010. <http://www.sysrevpharm.org/article.asp?issn=0975-8453; year=2010; volume=1; issue=2; spage=128; epage=132; aulast=Patel>. Acceso 12 Mar 2011.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1996, p. 190.
11. Liu L, Khang G, Rhee JM, Lee HB. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J Contr Release*. 2000; (67):309-322.
12. Prabakaran D, Singh P, Kanaujia P, Jaganathan KS, Rawat A, Vyas SP. Modified push-pull system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and in vitro characterization. *Inter J Pharm*. 2004; (284):95-108.
13. Verma RK, Kaushal AM, Garg S. Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide mononitrate based on osmotic technology. *Inter J Pharm*. 2003; (263):9-24.
14. Sinchaipanid N, Pongwai S, Limsuwan P, Mitrevej A. Design of Salbutamol EOP Tablets from Pharmacokinetics Parameters. *Pharm Develop Tech*. 2003; 8(2):135-142.
15. Liu H, Yang XG, Nie SF, Wei LL, Zhou LL, Liu H, et al. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: screening of formulation variables and in vitro investigation. *Inter J Pharm*. 2007; (332):115-124.