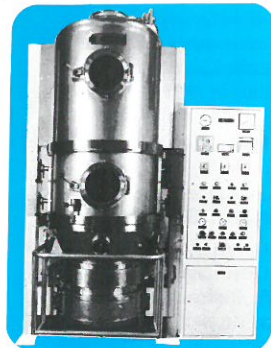


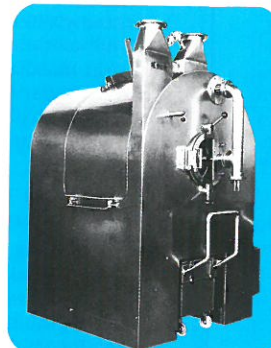
Visítenos en
EXPOQUÍMIA'96
Palacio nº 1 Nivel 1
Stand 612

Glatt LaborTecníc

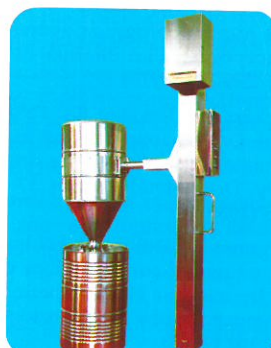
Equipos e instalaciones para la industria Químico-Farmacéutica
Paseo Guayaquil, 19 - Tel.: (93) 345 67 00
Télex: 97408 Glat e - Telefax: (93) 346 13 04
08030 BARCELONA



● Secadores rápidos de lecho fluido
● Granuladores de lecho fluido



● Instalaciones de grageado



● Elevadores fijos y móviles



● Cabinas estériles y salas blancas



● Tamizadoras granuladoras

- Cabinas de pesaje y muestreo
- Cabinas estériles y salas blancas
- Climatizaciones especiales
- Captadores de polvo de mangas múltiples
- Filtración de aire
- Tapadoras granuladoras rápidas
- Recipientes con y sin presión, autoclaves, etc.
- Mezcladores bicónicos, de bancada etc.
- Transporte neumático

- Secadores rápidos de lecho fluido
- Granuladores de lecho fluido
- Secadores de bandejas
- Cabinas climatizadas para tableteadoras
- Instalaciones de grageado y filmcoating
- Seleccionadores de grageas
- Elevadores fijos de cadena, husillo, hidráulicos
- Tamizadoras granuladoras rápidas
- Contenedores para sólidos y líquidos
- Palets de aluminio

Servicio información: Marque 17

I Jornadas Técnicas MERCK

Impacto y consecuencias de la propuesta de la Directiva de la UE sobre la calidad de las aguas destinadas a consumo humano.



Moderador:

Sr. B. Oliver Rodés
Objetivos de las Jornadas.

Ponentes:

Sr. D. Barceló (CID-CSIC)
Métodos de inmunoensayo para el análisis de contaminantes orgánicos en aguas.

Sr. J. Caixach (CID-CSIC)
Análisis de contaminantes orgánicos. Uso de técnicas cromatográficas y espectrometría de masas.

Sra. M.D. Ferrer (Lab. Municipal Barcelona)
Parámetros microbiológicos. Revisión de la legislación actual y comparación con la que plantea la nueva propuesta de Directiva.

Sr. J. Flores / Sr. J.A. Etxebarria (A.E.A.S.)
Aspectos más significativos de la aplicación de la nueva Directiva.

Sr. F. Lucena (Universitat Barcelona)
Nuevos parámetros microbiológicos y su relación con la calidad de las aguas.

Sr. E. Mata (Generalitat de Catalunya)
Propuesta Directiva de la UE.

Sr. LL. Matía (Agbar, S. A.)
Subproductos de la desinfección.

Sr. N. Salvatella (Agbar, S. A.)
Parámetros físico-químicos.

Barcelona, 1 de octubre de 1996
Auditorio Torre Mapfre

Inscripciones: Mercè Amigó de Bonet. MERCK Farma y Química, S. A. - División Reactivos
☎ 93 - 570 57 50 - Fax: 93 - 570 75 20

Servicio información: Marque 18

Bombas de liberación controlada para la administración de medicamentos

(y II) Administración de insulina para el tratamiento de la diabetes insulino dependiente

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO, M. MILLAN, R.T. PIÑERO y M. FERNANDEZ-AREVALO
Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

1. INTRODUCCION

En la primera parte de esta serie de dos trabajos de revisión sobre bombas de liberación controlada de medicamentos, se ha realizado un breve resumen sobre qué clase de dispositivos son, cuáles son sus objetivos, qué ventajas e inconvenientes implican y cuáles son sus principales condicionantes. Asimismo, se ha comentado una de las aplicaciones actuales en clínica de estos nuevos sistemas de administración de fármacos: empleo de las bombas de liberación controlada de morfina para el tratamiento de procesos algicos.

En esta segunda parte, se estudia otra de las aplicaciones más consolidadas de las bombas de liberación controlada: tratamiento de la diabetes insulino-dependiente. Se lleva a cabo una revisión de los distintos tipos de bombas disponibles para la administración de insulina, con sus ventajas e inconvenientes, principales proble-

mas y posibles soluciones, así como las tendencias previstas para la mejora de este tipo de terapia.

Es necesario pensar que en el mundo existen unos quince millones de personas diabéticas insulino-dependientes. Este hecho, por sí mismo, tiene suficiente peso para explicar que, en un principio, la investigación de las bombas de liberación controlada se impulsara con objeto de instaurar su aplicación en la terapia con insulina a pacientes diabéticos insulino-dependientes y que el principal progreso de estos dispositivos haya sido pensando, en un principio, en esta aplicación.

El control terapéutico de esta patología se puede abordar mediante diferentes tipos de terapia. Una de ellas está basada en una única inyección subcutánea de insulina al día. Con esta terapia no existe un control metabólico óptimo de los niveles de glucemia, ya que no se imita correctamente la normal secreción pancreática de in-

sulina modulada, en todo momento, en relación al aporte externo de glucosa y al consumo de las reservas orgánicas de la misma (ingesta de alimentos y ejercicio físico).

Además, actualmente se acepta que las complicaciones degenerativas de los diabéticos que adoptan este tipo de terapia se relacionan, directamente, con el pobre control de la glucemia implicado. Así, las continuas y repetidas variaciones de la tasa de glucemia asociadas a la única inyección al día producen un deterioro microvascular generalizado y acumulativo que se traduce, necesariamente, en una menor expectativa y calidad de vida del diabético. A modo de ejemplo, cabe señalar que la población diabética insulino-dependiente presenta una mayor incidencia de ceguera (25 x normal), daño renal (17 x normal), gangrena (5 x normal) o daño cardiovascular (2 x normal).

Otra posibilidad del tratamiento

terapéutico de la diabetes consiste en el uso de dosis múltiples diarias de insulina. Se ha demostrado que este sistema proporciona un buen control metabólico. No obstante, es una terapia que resulta muy molesta para el paciente y que, además, no garantiza la inexistencia de variaciones en la tasa de glucemia responsables de las complicaciones degenerativas.

Por todo ello, a lo largo de los años se han incrementado los esfuerzos dirigidos a desarrollar sofisticados sistemas capaces de proporcionar insulina de forma continua durante las 24 horas del día permitiendo, a su vez, tanto una liberación basal de insulina como la administración de un bolo cuando sea necesario (habitualmente en relación a las comidas).

Así surgieron las bombas de liberación controlada. Mediante su empleo se pretende alcanzar la máxima eficacia terapéutica para el tratamiento de esta patología; en definitiva, se persigue mejorar el control de la glucemia simulando los patrones de secreción de insulina de los sujetos no diabéticos.

2. PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL USO DE LAS BOMBAS DE INSULINA

Resulta importante considerar, no obstante, la existencia de cierta problemática en relación al uso de las bombas de liberación controlada de insulina.

En primer lugar, es necesario destacar el hecho de que no se ha demostrado la existencia de diferencias importantes en el control de la glucemia mediante las bombas de liberación controlada actuales en comparación con las inyecciones subcutáneas múltiples de insulina al día. No obstante, sí existe una mejora sustancial en la calidad de vida de los diabéticos que aceptan utilizar estas bombas.

A su vez, como hemos comentado con anterioridad, es fundamental una óptima motivación del diabético con objeto de alcanzar el éxito terapéutico. Los estudios preliminares indican que los pacientes bien motivados para administrarse múltiples inyecciones de insulina al día también lo están para usar correctamente las actuales bombas. Por el contrario, los diabéticos jóvenes, poco disciplinados, que tienen una resistencia psicoló-

gica al uso de las bombas de insulina, tampoco aceptan fácilmente el tratamiento de múltiples inyecciones diarias de insulina acompañadas de la restricción dietética y del ejercicio correspondiente. Para estos casos refractarios, Jefferson y cols. [11] proponen el empleo de unas jeringas especialmente diseñadas para la administración subcutánea de una carga de insulina prefijada, pero variable, a partir de cartuchos portadores de una solución de insulina: en un estudio de tres meses de duración, 8 de cada 10 pacientes diabéticos adolescentes deseaban seguir con el tratamiento porque las ventajas encontradas superaban al inconveniente de la inyecciones múltiples.

Por otro lado, tampoco está claro cuál es la mejor vía de administración de insulina. Desde el punto de vista del control de la glucemia resultan más interesantes las vías intraperitoneal e intravenosa, mientras que si se considera la seguridad y la simplicidad, la vía de elección resultaría la subcutánea.

Por último, conviene destacar que una vez instaurado el tratamiento con una bomba insulina, si la pauta de dosificación programada no está exactamente ajustada puede persistir el déficit de insulina y, por tanto, el incorrecto control de la glucemia. Igualmente ocurre si se interrumpe accidentalmente la infusión de insulina o se modifica su velocidad. Para que esto último no ocurra, los sistemas más sofisticados poseen una alarma capaz de detectar cualquier alteración que se pueda originar en la presión de infusión de insulina por motivos tan variados como fallo de la bomba, descolocación de la aguja, precipitación de insulina en los canales de infusión o estrangulación accidental del catéter.

3. TIPOS DE BOMBAS DE LIBERACION CONTROLADA DE INSULINA

En la actualidad existen dos estrategias generales de infusión de insulina:

- Los sistemas de circuito cerrado.
- Los sistemas de circuito abierto.

3.1. Sistemas de circuito cerrado

Se trata de aparatos que actúan

bombeando sangre venosa del paciente a un sensor de glucosa localizado en el interior de la máquina para que el ordenador, por retroalimentación, calcule la cantidad de fármaco o, en su caso, de glucosa, que debe ser bombeada a la circulación del paciente para conseguir un determinado nivel de glucemia. Es, pues, un sistema que no requiere la actuación por parte del paciente pero que, debido a su complejidad y su tamaño, queda restringido al uso hospitalario.

El páncreas endocrino artificial, desarrollado en los años 70, fue el resultado de un primer intento de abordar la producción de las bombas de liberación controlada. Se trata de un sistema de infusión de insulina que se comporta como un circuito cerrado y que, en base a ello, se asegura una inmediata liberación de insulina en el momento de las comidas, imitando la actuación de las personas no diabéticas. De esta forma queda asegurada la disminución de la tasa de infusión de insulina cuando comienza a disminuir el nivel de glucosa en sangre, evitando así una posible hipoglucemia.

Desde el punto de vista del control de la respuesta terapéutica, evidentemente el páncreas endocrino artificial resulta muy positivo. No obstante, esta máquina no es adecuada para su uso prolongado por las siguientes razones, que a su vez justifican que su empleo quede restringido exclusivamente a uso hospitalario:

- La vía de administración es intravenosa, lo que podría implicar problemas de infección y trombosis en caso de ser utilizada a largo plazo.
- Por su tamaño no es un sistema portátil.
- Es un sistema complejo y requiere diversos operadores.
- Su coste es elevado.

A pesar de ello, el páncreas endocrino artificial se ha utilizado clínicamente en circunstancias concretas como alternativa a un tratamiento de la diabetes cuando el control a corto plazo de la glucemia resulta difícil, como en cirugía, parto o determinadas situaciones traumáticas.

Asimismo, su empleo presenta una importante aplicación que ha permitido el impulso definitivo de

las bombas de liberación controlada y su aplicación al tratamiento de la diabetes: a través de los datos obtenidos con este sistema se pueden establecer los parámetros de liberación de una bomba de insulina para un paciente en concreto.

3.2. Sistemas de circuito abierto

Son sistemas que no disponen de sensores y, consecuentemente, no ejercen ningún control de los niveles de glucemia por retroalimentación. El paciente al que se instaura un tratamiento con una bomba de insulina de circuito abierto recibe un aporte de insulina fijo en función de la programación de la bomba y debe, actuando sobre el sistema, completar el ciclo mediante la automonitorización de sus niveles de glucosa y alterando la velocidad de infusión según los resultados de esta monitorización.

Hoy por hoy, en la práctica clínica casi todas las bombas de insulina actúan según el fundamento de los sistemas de circuito abierto debido, principalmente, a las limitaciones que existen actualmente para la implantación de sensores de glucosa y que luego comentaremos brevemente. Actuando bajo el sistema de circuito abierto, existen dos tipos de bombas de liberación controlada de insulina que, a su vez, se clasifican en función del mecanismo que fuerza la salida de la solución de fármaco. Describimos algunas de ellas a modo de ejemplo:

Bombas portátiles

- Bombas portátiles por jeringas: Nordisk Infuser®. Libera la solución de insulina desde el interior de una jeringa a una velocidad preprogramada y constante debido al movimiento de un émbolo, a velocidad también constante, impulsado por un motor en el interior de la bomba. Cuando es necesario, el aumento de la velocidad de infusión se consigue al activar un botón situado en un lateral de la caja, que acciona el motor dándole un mayor impulso al émbolo. A su vez, la velocidad basal puede alterarse mediante controles giratorios interiores de la bomba. La jeringa se rellena diariamente con una solución fresca de insulina. El ajuste de la dosis de insulina a las necesida-

des individuales se consigue controlando tanto la concentración de la solución como la velocidad de infusión.

Con el tiempo se han desarrollado bombas portátiles más pequeñas y ligeras que poseen sistemas de alarma visuales y acústicas que avisan sobre un posible mal funcionamiento y el estado de las baterías. Además, tienen ajustes más flexibles de la tasa de administración y son bastante más asequibles para su manejo por parte del paciente.

En general, estos sistemas están diseñados para una liberación en el tejido subcutáneo de la pared abdominal anterior por medio de un catéter de nylon o PVP plastificado asociado a una aguja metálica de tamaño estándar.

La administración subcutánea presenta una serie de ventajas: mantiene libre de infección la zona de administración más fácilmente y es una vía de administración segura porque la acción del fármaco se ve limitada por la propia velocidad de absorción a través de esta vía.

- Bombas portátiles peristálticas: Siemens Promedon EI®. Este sistema utiliza un motor paso a paso que hace girar unos rodillos para impulsar la solución del fármaco a partir de un reservorio a través de un tubo de silicona. En este tipo de bombas, se ha investigado la posibilidad de diseñar una técnica de canulación adecuada que, minimizando la posibilidad de manifestación de la infiltración bacteriana y la trombosis, permita la liberación intravenosa de insulina. El principal problema que presentan las bombas peristálticas está relacionado con la vida media limitada del tubo de silicona debido a las repetidas contracciones a las que se ve sometido. Por otro lado, en este tipo de bombas resulta difícil conseguir un perfecto aislamiento de las piezas electromecánicas interiores; así, caso que se produzca algún salidero y se esté recurriendo a una administración intravenosa, resultarían serias complicaciones al poderse originar una liberación masiva del fármaco que desencadenaría, irremisiblemente, la sobredosificación.

En este tipo de sistemas portátiles, habitualmente es necesaria la retirada ocasional y temporal de

la bomba. Así, durante la natación, la ducha o el baño es conveniente retirar la bomba para evitar su deterioro. Idéntica medida debe adoptarse a la hora de tomar el sol, a no ser que la bomba esté específicamente protegida frente a temperaturas elevadas. Durante otras actividades tales como el deporte, el paciente puede elegir entre retirar la bomba, con cánula y aguja, o simplemente desconectarla. En cualquier caso, es el propio paciente el que debe decidir qué hacer, conociendo, evidentemente, su estado en cada momento y actuando en consecuencia.

En estas circunstancias, es conveniente que el diabético sepa que el pequeño depósito de insulina suministrado en el tejido subcutáneo por la dosis basal sólo permite la retirada de la bomba durante un período de una hora, mientras que si se hace inmediatamente después de un bolo estándar la bomba puede retirarse durante 3 - 4 horas. Así, si se retira una hora después del bolo, el período restante será de 2 - 3 horas, etc. Esta norma debe ser suficiente para tranquilizar al paciente en caso de que la bomba pueda representar un problema para realizar sus actividades habituales.

Bombas de implantación

Se trata de sistemas que han sido miniaturizados hasta el extremo de posibilitar su implantación. Su aplicación presenta una serie de condicionantes evidentes e importantes, la mayoría de ellos debidos a que el acceso al dispositivo está mucho más restringido que en las bombas portátiles.

Estos condicionantes están relacionados con los siguientes aspectos:

- Tamaño reducido, con las limitaciones tecnológicas que esto implica y las mayores posibilidades de obturación de los sistemas de canulación.
- Deben usarse materiales totalmente biocompatibles.
- Debe estar garantizada una absoluta seguridad en el funcionamiento de todos los mecanismos.
- Debe contar con la mayor duración posible del reservorio de fármaco y de las baterías.
- El reservorio debe rellenarse de forma fácil, cómoda y segura.

- Debe poseer un adecuado sistema de transmisión de energía para manejar la bomba y para recargar la batería implantada.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que es necesaria una intervención quirúrgica para implantar la bomba. Por ello, para minimizar los daños, antes de su implantación es conveniente preveer y prevenir, en la medida de lo posible, toda eventualidad que pueda impedir que la bomba actúe perfectamente durante un plazo mínimo de 2 - 5 años.

En relación a los diferentes tipos de bombas implantables, las más representativas incluyen:

- Bombas peristálticas de implantación accionadas por el mismo mecanismo convencional de las bombas portátiles peristálticas. Las distintas partes que la componen son: la bomba en sí, el reservorio de la solución de fármaco y un tubo de silicona que conecta ambas partes. El reservorio es una bolsa de goma de silicona autosellable que se rellena periódicamente (dos veces por semana) mediante inyección subcutánea. De la bomba sale otro tubo de silicona reforzado con un eje de acero inoxidable que evita que se enrosque. El catéter de liberación termina en una válvula de baja presión para prevenir el flujo por retroceso. El acceso a la bomba desde el exterior se consigue mediante control remoto con un programador que, a su vez, permite una lectura directa de datos sobre el funcionamiento de la bomba, dosis acumuladas administradas, cantidad de fármaco remanente, etc.

La bomba peristáltica se implanta por debajo de los músculos rectos del abdomen con una cánula de administración en el interior de la cavidad abdominal. Esta liberación peritoneal parece más ventajosa que la subcutánea, debido a que la absorción del fármaco desde este nivel es ligeramente más rápida. El reservorio se sitúa justo por debajo de la piel y se rellena periódicamente mediante inyección percutánea y perforación de la goma autosellable.

Aunque en ocasiones se han usado este tipo de bombas, la mayor parte de las bombas implantadas recogidas en la literatura están ba-

sadas en mecanismos inusuales, como propelentes fluorocarbonados, presión osmótica, sistemas eléctricos, etc. Estas bombas están aún en fase de experimentación y los resultados obtenidos hasta el momento son muy esperanzadores.

- Bombas implantables accionadas por propelentes fluorocarbonados. Se trata de un tipo de bomba de implantación que no requiere del aporte de energía externa para su funcionamiento. Consiste en un disco hueco de titanio dividido por un fuelle, también de titanio, en dos cámaras. La cámara más interna hace las veces de reservorio de la solución del fármaco, y la más externa contiene el propelente fluorocarbonado que ejerce una presión de vapor bastante inferior a la presión atmosférica a 37°C. Esta bomba se ha desarrollado para ser implantada en la parte anterior del tórax. La cámara de fármaco se rellena por inyección percutánea; el llenado hace que aumente su presión interior provocando su expansión y, a la vez, una compresión en la cámara del fluorocarbono donde se produce la condensación de sus vapores. A partir de este momento, una vez que se ha rellenado de solución de fármaco el reservorio, el fluorocarbono comienza a evaporarse comprimiendo la cámara de la solución del fármaco y forzando la salida de éste a través de un tubo capilar de silicona que actúa como catéter de liberación a nivel intravenoso. La velocidad de flujo se puede modificar variando la longitud del capilar y la viscosidad de la solución del fármaco.

La principal ventaja que presenta este sistema es que no necesita ninguna fuente externa de energía y, además, los resultados iniciales demuestran que se trata de un sistema extraordinariamente seguro. No obstante, las bombas implantables accionadas por propelentes fluorocarbonados no permiten variar la velocidad de infusión de la solución de fármaco, por lo que se está desarrollando un prototipo que permite la salida de la solución del fármaco a dos velocidades diferentes mediante el empleo de dos tipos de válvulas seleccionadas desde el exterior por control magnético.

4. ESTABILIDAD DE LA SOLUCION INSULINA

Como se ha expuesto anteriormente, cualquier tipo de bomba de liberación controlada que se aplique en el tratamiento de la diabetes insulino-dependiente origina la administración al paciente de insulina en solución. Por este motivo, ha sido necesario un estudio minucioso de la estabilidad física de las soluciones de insulina.

Se ha comprobado que el principal problema de estabilidad en relación a las soluciones de insulina está relacionado con la precipitación del fármaco, especialmente si el diseño de la bomba se basa en un sistema peristáltico. Si se origina un precipitado, además de producir una disminución en la concentración de insulina de la solución que se esté administrando, el precipitado puede obstruir el sistema de flujo y, sobre todo, los catéteres. La precipitación de la insulina puede ser en forma de partículas amorfas, cristalinas o fibrillas.

La formación de precipitados amorfos o cristalinos es causada principalmente por la presencia de trazas de cinc u otros iones metálicos divalentes provenientes de los materiales de la bomba. No obstante, también se ha observado la formación de este tipo de precipitado causado por el descenso de pH originado por la difusión de dióxido de carbono o la extracción de sustancias ácidas desde el material del reservorio o de los tubos.

Según lo comentado, resulta bastante fácil evitar la formación de precipitados amorfos y cristalinos simplemente con la adecuada selección del material que va a constituir cada uno de los componentes de la bomba. Sin embargo, la tendencia de la insulina a formar fibrillas insolubles bajo determinadas condiciones por polimerización no covalente resulta más difícil de eludir. La formación de fibrillas viene condicionada por factores como el calor o el contacto con superficies hidrófobas; por otro lado, el grado de pureza de la insulina tiene una relación inversa con la frecuencia de aparición de la fibrilación.

Para solucionar este problema se ha investigado sobre agentes inhi-

bidores de la fibrilación: polipropilenglicol, glicerol, carbohidratos, iones de calcio y diferentes surfactantes, iónicos y no iónicos, con largas cadenas alifáticas. En cualquier caso, antes de emplear uno de estos inhibidores de la fibrilación debe comprobarse que sean aceptables fisiológicamente y compatibles con la insulina y sustancias auxiliares, y también con el material de los componentes de la bomba con las que va a estar en contacto.

Respecto a los agentes inhibidores estudiados, se ha cuestionado el uso de los detergentes sintéticos para infusiones de permanencias prolongadas en el reservorio. Por otro lado, en algunas ocasiones en las que se emplea el glicerol como inhibidor de la fibrilación no se consigue evitar la precipitación de la insulina; en estos casos se ha comprobado que el efecto desestabilizador es la existencia de trazas de aldehídos y no del propio glicerol. Se ha demostrado que el ion calcio es especialmente activo a la hora de estabilizar las soluciones de insulina muy concentradas sin que resulte afectada la calidad del fármaco; parece que, en este caso, la estabilización se origina por interacción del ion calcio a sitios específicos de la estructura hexamérica de la insulina.

Por último, reseñar que también se han observado problemas de estabilidad química relacionados con el empleo de materiales poliméricos como constituyentes de algún componente de la bomba.

5. TENDENCIAS EN EL EMPLEO DE BOMBAS DE LIBERACION CONTROLADA

En la actualidad, prácticamente todas las bombas de liberación controlada que existen en el mercado, ya sean portátiles o de implantación, se ajustan al esquema de circuito abierto en el que el paciente, necesariamente, tiene que colaborar para asegurar el éxito de la terapia.

Esta colaboración consiste, en el caso de las bombas de insulina, en una continua monitorización de los niveles de glucosa. Así, en su propia casa, el paciente determina su tasa de glucemia y controla el funcionamiento del sistema. Y no importa lo fácil que

sea el manejo de la bomba: el hecho de que el paciente tenga que actuar por sí mismo, aun permitiéndole en principio una notable independencia, le origina, inevitablemente, un estrés adicional. A pesar de todos los avances, este inconveniente es, hasta la fecha, prácticamente insoslayable, sobre todo, si además tenemos en cuenta que la implantación de un sensor de glucosa produce una serie de alteraciones que obliga a un acceso continuado del sensor implantado para proceder a recalibraciones. Por este motivo, muchas de las investigaciones actuales se centran en el desarrollo de electrodos implantables para una monitorización continua de la glucemia, sistemas que, por otro lado, impulsan el desarrollo de las bombas de liberación controlada de circuito cerrado.

La mayor parte de la investigación sobre estos sensores de glucosa se han centrado en los denominados electrodos enzimáticos: la glucosidasa cataliza la oxidación de la glucosa produciendo peróxido de hidrógeno que es detectado electroquímicamente en un hilo de platino cargado positivamente. Estos sensores han sido probados de fona satisfactoria *in vivo* usando el tejido subcutáneo como lugar de implantación y, además, este sensor ha sido acoplado a una bomba de infusión de insulina en un prototipo de páncreas artificial que puede llevarse encima.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G., Davidovac, Z., Botz, C.K. y Zinng, W. "An artificial endocrine pancreas", *Diabetes*, 23, pág. 389 - 396 (1974).
- [2] Brange, J. "Galénics of Insulin: The physico-chemical and pharmaceutical aspects of insulin and insulin preparations", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, pág. 65 (1987).
- [3] Buchwald, H., Varco, R.L., Rupp, W.M., Goldenberg, F.J., Barbosa, J. Rohde, T.D., Schwartz, R.A., Rublein, T.G. y Blackshear, P.J. "Treatment of a type II diabetic by a totally implantable insulin infusion device", *Lancet*, 1, pág. 1.233 - 1.235 (1981).
- [4] Cuellar, S. "Las nuevas formas farmacéuticas", *INDUSTRIA FARMACEUTICA*, 2, (4), pág. 55 - 60 (1987).
- [5] Eaton, R.P. "Portable insulin infusion pumps: what is their role in therapy", *Drugs*, 23, pág. 245 - 249 (1981).
- [6] Ege, H. "Semantics of insulin", *Diabetic Medicine*, 3, pág. 212 - 215 (1986).

[7] Feingold, K., Jenkins, A.B., Kraegen, E.W. "Effect of contact material on vibration-induced insulin aggregation", *Diabetología*, 27, pág. 373 - 378 (1984).

[8] Graud, V. "Chemical stability of insulin in a delivery system environment", *Diabetología*, 28, pág. 458 - 463 (1985).

[9] Jackman, W.S., Loughheed, W.D., Marliss, E.B., Zinman, B. y Albisser, A.M. "For insulin infusion: A miniature precision peristaltic pump and silicone rubber reservoir", *Diabetes Care*, 3, pág. 322 - 331 (1980).

[10] James, D.E., Jenkins, A.B. Kraegen, E.W. y Chisholm, D.J. "Insulin precipitation in artificial infusion devices", *Diabetología*, 21, pág. 554 - 557 (1981).

[11] Jefferson, I.G., Marteau, T.M. Smith, M.A. Baum, J.D. "A multiple injection regimen using an insulin injection pen and pre-filled cartridge soluble human insulin in adolescents with diabetes", *Diabetic Medicine*, 2, pág. 493 - 497 (1985).

[12] Kahn, C.R. y Schechter, Y. "Insulina, agentes hipoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endocrino" en "Las bases farmacológicas de la terapéutica" (Ed.: A. Goodman, A.S. Nies, P. Taylor, T.W. Rall), 8ª edic., Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, pág. 1.415 - 1.445 (1991).

[13] Loughheed, W.D., Woulfe-Flanagan, H., Clement, J.R. y Albisser, A.M. "Insulin aggregation in artificial delivery system". *Diabetología*, 19, pág. 1-9 (1980).

[14] Pickup, J.C., Keen, H., Viberti, G.C., White, M.C., Kohner, E.M., Parsons, J.A. y Alberti, K.G.M.M. "Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes mellitus". *Diabetologia*, 2, pág. 290-300 (1980).

[15] Sefton, M.V. "Implantable pumps" en "Medical Applications of controlled release". (Ed R.S. Langer, D.L. Wise), CRC Press. Boca Ratón Vol. I. pág. 130 (1984).

[16] Shade, D.S., Eaton, R.P., Edwards, W.S., Doberneck, R.C., Spencer, W.J., Carlson, G.A., Bair, R.E., Love, J.T., Urenda, R.S. y Gaona, J.I. "A remotely programmable insulin delivery system successful short-term implantation in man". *J. Amer. Med. Assoc.* 247, pág. 1.848-1.853 (1982).

