

# INNOVACIÓN TECNOLÓGICA QUE CONDUCE A UNA LIBERACIÓN MODIFICADA DEL ACTIVO DE INTERÉS TERAPÉUTICO



Autor: Patricia Alegre Espinosa

Tutor: M<sup>a</sup> Esther Gil Alegre

Trabajo Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

## Introducción y antecedentes:

Las innovaciones en I+D son fundamentales para desarrollar tecnologías que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes. Con dicho fin, se han desarrollado las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), en las que la velocidad y/o lugar de liberación del principio activo difiere de la forma farmacéutica de liberación convencional.

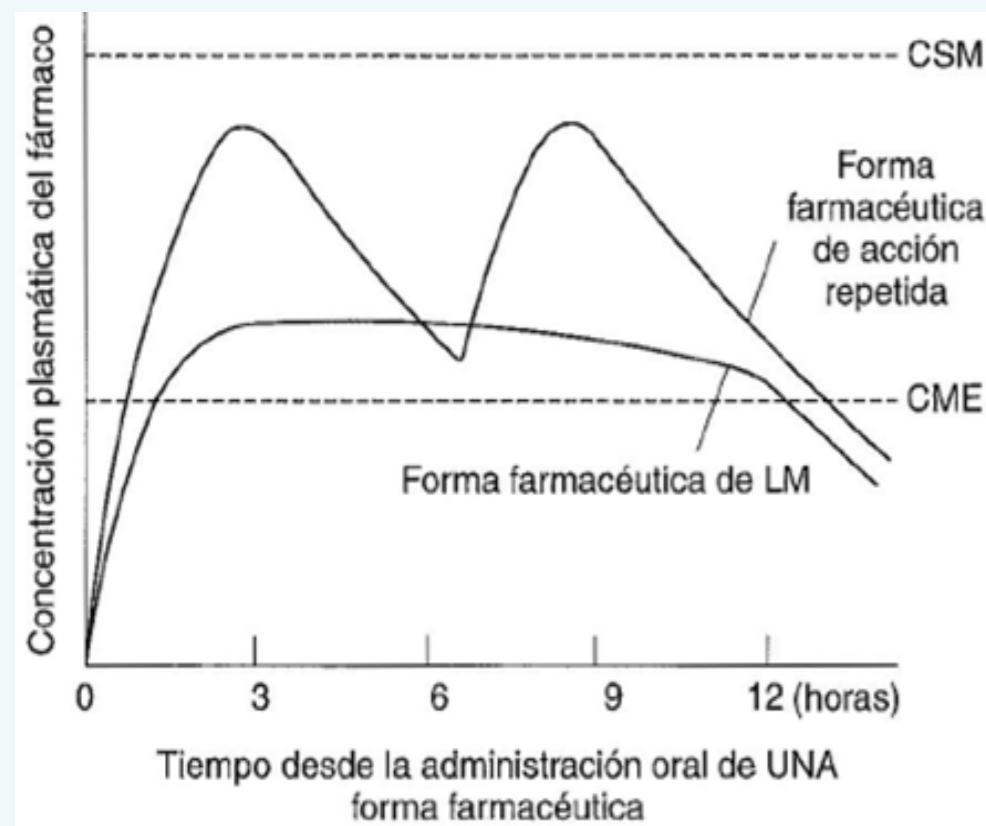
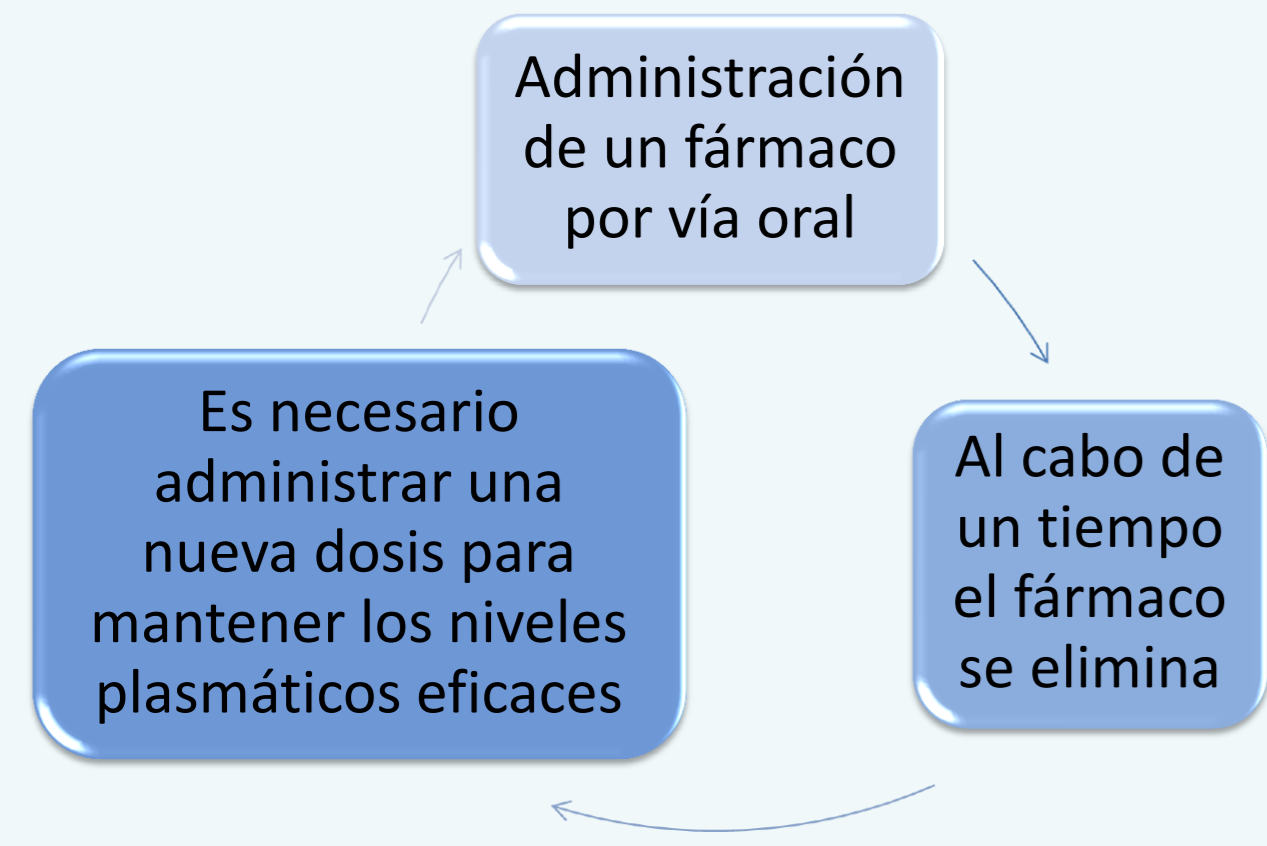


Figura 1. Curva concentración plasmática-tiempo de a) dos dosis de una forma farmacéutica convencional y b) una dosis de una FFLM del mismo fármaco.



La farmacocinética permite prever la concentración del fármaco en la biofase según el tiempo y la dosis administrada. Se ha determinado que al modificar la liberación del principio activo, se modifica la concentración y el tiempo que éste reside en el lugar de acción.

Por ello, se han desarrollado las FFLM, para conseguir una mayor comodidad y evitar los desajustes en la dosis. Éstas permiten tras una sola administración alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces y constantes en un periodo de tiempo más prolongado que las formas farmacéuticas de liberación convencional.

Para estudiar y comprender estos conceptos, la revisión se centra en la terapia anticonceptiva, con los **anticonceptivos Reversibles de Larga Duración**.

## Objetivos:

Realizar una revisión bibliográfica acerca de innovaciones tecnológicas a nivel de la **terapia anticonceptiva** que, tras la modificación de la liberación del fármaco, han permitido una mayor comodidad, eficacia y seguridad del tratamiento.

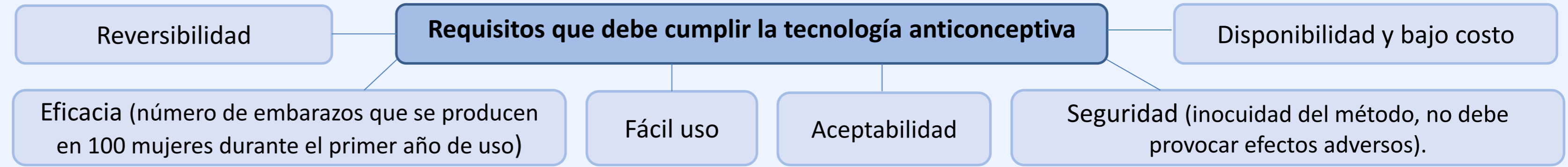
## Metodología:

❑ Búsqueda documental en inglés y español en diversas bases de datos como PubMed, Scielo, Google Scholar, CIMA y Science Direct.

**Palabras clave:** tecnología anticonceptiva, implante contraceptivo, etonogestrel, dispositivo intrauterino, levonorgestrel.

❑ Uso del temario impartido en Tecnología Farmacéutica, Farmacología, Biofarmacia y Farmacocinética en el Grado en Farmacia de la UCM.

## Resultados:



Tras investigar los mecanismos que controlan la liberación del principio activo se han desarrollado métodos anticonceptivos de larga duración, altamente eficaces y seguros:

### 1. Implante subcutáneo liberador de etonogestrel (Implanon NXT®):

<b>Estructura</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>43 mg de acetato de vinilo-etilo (material biocompatible pero no biodegradable)</li> <li>68 mg de etonogestrel</li> <li>15 mg de sulfato de bario (permite localización por técnicas de imagen)</li> </ul>
<b>Mecanismo de acción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impide la formación del cuerpo lúteo por unión del etonogestrel a los receptores de la progesterona de los órganos diana, de manera que disminuye el nivel de progesterona y estradiol en el ovario.</li> <li>Aumento de la secreción de moco cervical espeso.</li> </ul>	
<b>Inserción/extracción</b>	Técnica rápida y sencilla, llevada a cabo por personal sanitario y con anestesia local en la parte superior del brazo. Cuenta con un aplicador estéril desechable para facilitar la implantación.	

### 2. Dispositivo intrauterino o DIU (Mirena®, Jaydess®, Kyleena®):

<b>Estructura</b>	<p>Estos dispositivos intrauterinos miden aproximadamente 3cm de largo. Cuentan con un reservorio hormonal de levonorgestrel, recubierto por una membrana de polidimetilsiloxano que regula la velocidad de liberación de la hormona.</p>	<p>A pesar de su similitud presentan ciertas diferencias recogidas en la siguiente tabla:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mirena®</th> <th>Jaydess®</th> <th>Kyleena®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Contenido total levonorgestrel (mg)</td> <td>52</td> <td>13,5</td> <td>19,5</td> </tr> <tr> <td>Cantidad liberada (µg/día)</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>17,5</td> </tr> <tr> <td>Duración máxima (años)</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Dimensiones cuerpo T (mm)</td> <td>32 x 32</td> <td>28 x 30</td> <td>28 x 30</td> </tr> <tr> <td>Dimensión tubo de inserción (mm)</td> <td>4,40</td> <td>3,80</td> <td>3,80</td> </tr> <tr> <td>Anillo de plata</td> <td>No</td> <td>Si</td> <td>Si</td> </tr> </tbody> </table>		Mirena®	Jaydess®	Kyleena®	Contenido total levonorgestrel (mg)	52	13,5	19,5	Cantidad liberada (µg/día)	20	14	17,5	Duración máxima (años)	5	3	5	Dimensiones cuerpo T (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30	Dimensión tubo de inserción (mm)	4,40	3,80	3,80	Anillo de plata	No	Si	Si
	Mirena®	Jaydess®	Kyleena®																											
Contenido total levonorgestrel (mg)	52	13,5	19,5																											
Cantidad liberada (µg/día)	20	14	17,5																											
Duración máxima (años)	5	3	5																											
Dimensiones cuerpo T (mm)	32 x 32	28 x 30	28 x 30																											
Dimensión tubo de inserción (mm)	4,40	3,80	3,80																											
Anillo de plata	No	Si	Si																											
<b>Mecanismo de acción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El levonorgestrel liberado a nivel uterino inhibe los receptores de estrógenos y progesterona en el endometrio, dando lugar a un efecto antiproliferativo.</li> <li>Además, produce espesamiento del moco cervical.</li> <li>Se genera adicionalmente una reacción de la cavidad uterina al cuerpo extraño (dispositivo).</li> </ul>	<p>Los tres cuentan con sulfato de bario que les confiere radiopacidad. Jaydess® y Kyleena® presentan además un anillo de plata que les permite ser diferenciados mediante técnicas de ultrasonido.</p>																												
<b>Inserción/extracción</b>	Al igual que el implante, debe llevarse a cabo por personal sanitario. Requiere poco tiempo y pocas complicaciones, aunque se puede aplicar anestesia local para evitar dolor. Es importante la asepsia para evitar infección pélvica. Cuentan con un insertor que facilita el proceso de inserción en el útero, y unos hilos extractores para el proceso de extracción.																													

## Eficacia clínica y seguridad

Implanon NXT® y DIUs de levonorgestrel	
<p><b>Índice de Pearl:</b> método más común para medir la eficacia de los anticonceptivos. Cuanto menor sea el IP, mayor es la eficacia.</p> $IP = \frac{N^\circ \text{ total de embarazos} \cdot 12}{N^\circ \text{ de mujeres} \cdot N^\circ \text{ de meses}} \cdot 100$ <ul style="list-style-type: none"> <li>- IP implanon NXT : 0,05</li> <li>- IP dispositivo intrauterino de levonorgestrel: 0,1-0,2.</li> <li>- IP píldora anticonceptiva: 8.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acción anticonceptiva no depende de la toma regular del fármaco</li> <li>Liberación del principio activo de forma constante</li> <li>Rápida recuperación de la fertilidad tras ser extraído.</li> <li>No interfiere en la vida sexual de la pareja</li> <li>Relación coste-beneficio favorable</li> <li>Posibilidad de usarlo durante la lactancia a partir de la 6ª (implante subcutáneo) o 4ª (DIUs) semana post-parto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altamente eficaz durante 3 años (eficacia ideal prácticamente igual que la eficacia de uso típico).</li> <li>Evita desniveles plasmáticos</li> </ul>
<p><b>Implanon NXT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sangrado menstrual menos doloroso → positivo en dismenorrea y endometriosis.</li> <li>Reacciones adversas típicas del etonogestrel, independientemente de la vía de admón.: alteración del patrón de sangrado menstrual, cefalea, entre otros.</li> </ul>	<p><b>DIUs de levonorgestrel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Importante reducción de la duración y cantidad de sangrado menstrual → positivo en mujeres con menorragia.</li> <li>Efectos secundarios menos frecuentes debido a que su acción es principalmente local.</li> </ul>

## Conclusiones:

- El implante subcutáneo y los dispositivos intrauterinos son un método anticonceptivo altamente efectivo (baja tasa de embarazos).
- Presentan un alto grado de seguridad, con pocos efectos adversos y fácil reversibilidad una vez extraído.
- Gran comodidad de uso, que se traduce en una mayor tasa de continuación en comparación con la terapia convencional.

Las innovaciones que permiten la modificación de la liberación del principio activo son imprescindibles para el desarrollo de tecnologías que permiten mejorar la calidad de vida y salud de las personas día a día.

## Bibliografía:

- RIUS ALARCÓ, Fernando. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos.
- HATCHER, Robert Anthony; NELSON, Anita L. *Contraceptive technology*.
- WINNER, Brooke, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *New England Journal of Medicine*.
- LUNDY, Deirdre. Longer acting reversible contraception (LARC).
- MONTENEGRO-PEREIRA, Erick; LARA-RICALDE, Roger; VELÁSQUEZ-RAMÍREZ, Norma.
- DARNEY, Philip, et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertility and Sterility*.
- CROXATTO, Horacio B., et al. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon®. *Human Reproduction*.
- Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento (CIMA). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/>.
- NIVIA, Miguel Ángel Alarcón. Los dispositivos intrauterinos: evolución a través de los tiempos, método de inserción, beneficios y riesgos. *Revista Médica UIS*.
- CIRSTOIU, MONICA, et al. Levonorgestrel-releasing Intrauterine Systems: Device Design, Biomaterials, Mechanism of Action and Surgical Technique. *Materiale Plactice*.
- MEDEL, Mario. Avances en anticoncepción intrauterina. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*.

\*Bibliografía completa disponible en la memoria