

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA



DISCURS

llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent
Il·ltre. Dr. Joaquim Amela Navarro
celebrat el dia 20 de novembre de 2006

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·ltre. Prof. Dr. Josep Cemeli Pons

**DESENVOLUPAMENT GALÈNIC:
UNA APOSTA DE FUTUR PER A LA
INDÚSTRIA FARMACÈUTICA**

DISCURS

llegit en l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent

Il·lustre Dr. Joaquim Amela Navarro

celebrat el dia 20 de novembre de 2006

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Molt Il·lustre Prof. Dr. Josep Cemeli Pons

Barcelona
2006

*L'Acadèmia no es fa solidària
de les opinions que s'exposen en les
publicacions de les que és responsable
l'autor.*

**PRESENTACIÓ DEL NOU ACADÈMIC CORRESPONENT,
IL·LUSTRE DR. JOAQUIM AMELA NAVARRO, PER PART
DE L'ACADÈMIC NUMERARI MOLT IL·LUSTRE PROF.
DR. JOSEP CEMELI PONS**

*Excel·lentíssim Sr. President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Senyores i senyors,*

La presentació de Joaquim Amela com a Acadèmic Corresponent suposa per a mi un motiu de satisfacció, atès que em dona l'oportunitat de glossar els mèrits contrets pel recipiendari que l'han fet mereixedor del reconeixement que avui se li dispensa.

Joaquim Amela Navarro neix a Barcelona el 1961 i estudia el BUP a l'Institut de Cornellà. Un cop acabat el batxillerat, es matricula a la Facultat de Farmàcia i hi cursa la llicenciatura de 1979 a 1984 amb una beca del Ministeri d'Educació i Ciència.

Després d'obtenir el títol de llicenciat, contacta amb el Departament de Bromatologia i la Dra. de la Torre li ofereix la possibilitat de dirigir la seva tesina juntament amb el Dr. Girau, del Departament de Botànica, sobre *Plantes tòxiques de Barcelona i rodalies*. Aquesta tesina, a més d'una feina bibliogràfica important, porta associada una tasca de camp, tant de recerca i classificació de les plantes dels diferents parcs, jardins i espais naturals, com dels casos d'intoxicació recollits als diversos hospitals. Obté

la nota màxima i això li permet aconseguir el grau de llicenciatura amb la qualificació d'excel·lent.

Tenint en compte l'interès que sempre havia mostrat per l'ensenyament –i davant l'eventualitat de poder accedir a un concurs-oposició per a una plaça d'institut–, al setembre de 1984 es matricula al curs per obtenir el Certificat d'Aptitud Pedagògica (CAP), títol que aconsegueix el juny de l'any següent. No obstant això, aquesta incipient vocació docent es veu estroncada per una oferta de treball apareguda en el tauler d'anuncis de la Facultat, que li ofereix l'oportunitat d'assolir la seva primera feina com a farmacèutic a l'empresa tarragonina Investigaciones Químicas y Farmacéuticas, SA (Inquifasa), en la qual roman un any.

Al novembre de 1985 –i també gràcies a un anunci en el diari *La Vanguardia*– ingressa com a cap del Departament de Farmacotècnia dels laboratoris J. Uriach y Cía., SA. Durant l'estada en aquesta entitat, Joaquim Amela consolida la seva formació científica com a galènic amb la participació, gràcies al suport de l'empresa, en congressos, conferències i jornades de caràcter nacional i internacional i en cursos d'especialització de les facultats de Farmàcia de Lille i de Santiago de Compostela.

L'interès per ampliar la seva formació científica impulsa Joaquim Amela a elaborar la tesi doctoral, que porta per títol *Aportació tecnològica en comprimits efervescents d'àcid ascòrbic*, i per la qual el 1993 obté la qualificació màxima: excel·lent *cum laude*. En aquesta tesi aplica una nova tecnologia de compressió directa i realitza notables aportacions a l'estabilització del principi actiu en aquest tipus de comprimits.

El 1990 havia acceptat el càrrec de cap de Desenvolupament Galènic ofert pel laboratori Boehringer Mannheim. Després d'una estada aproximada d'un any a la seu central alemanya, torna a Barcelona amb un bon bagatge d'experiència aconseguida, tant pel que fa als aspectes tècnics de formes farmacèutiques com

pel que fa a noves formes de gestió i d'organització, i comença a treballar en una nova planta pilot que el grup inaugura a Terrassa per al desenvolupament de projectes internacionals.

Al novembre de 1991 contrau matrimoni amb M^a. Pilar Moreno Bretones, farmacèutica especialista en registres. Aquesta efemèride i, posteriorment, els naixements dels seus dos fills han representat un estimul de superació en la seva formació científica i professional.

Mantenint sempre la seva activitat en la indústria farmacèutica, aconsegueix els títols d'especialista en Farmàcia Industrial i Galènica i especialista en Anàlisi i Control de Medicaments i Drogues. A més de participar en cursos i conferències relacionades amb el desenvolupament, la fabricació i el control del medicament, col·labora amb el Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de Barcelona impartint classes d'algunes de les assignatures del Departament, classes del títol d'especialista en Farmàcia Industrial i Galènica (títol homologat pel Ministeri d'Educació i Ciència) i en els cursos de formació continuada de Les Heures, de la Fundació Bosch i Gimpera, i de l'Associació de Farmacèutics de la Indústria (AEFI).

Durant la dècada dels noranta, la fusió i absorció d'empreses amb vista a millorar la rendibilitat és un fet molt freqüent. Els laboratoris Boehringer Mannheim no són aliens a aquesta circumstància i el 1998 el Grup Hoffmann la Roche compra aquesta companyia. El 1999, i després d'un període d'indeterminació, la planta de fabricació de Terrassa és adquirida pel grup Indukern, amb la consegüent creació de l'Empresa Kern Pharma, S.L. Tots aquests canvis no modifiquen l'estatus professional de Joaquim Amela, que continua com a director de desenvolupament farmacèutic de cadascuna d'aquestes entitats.

La tasca professional de Joaquim Amela com a farmacèutic d'indústria s'ha compaginat amb una tasca investigadora, la qual

s'ha traduït en la publicació de treballs experimentals en revistes de caràcter nacional i internacional de prestigi reconegut. Així mateix, participa com a autor o coautor en la redacció de monografies sobre temes de validació de processos farmacèutics, planificació, fabricació i gestió de qualitat que es publiquen en obres de caràcter tècnic d'interès per al professional farmacèutic.

La seva formació universitària fonamentalment tecnològica i la seva vinculació ininterrompuda amb la indústria del medicament justifiquen que Joaquim Amela hagi triat per al seu discurs com a Acadèmic Corresponent el tema que porta per títol "Desenvolupament galènic: una aposta de futur per a la indústria farmacèutica". En aquesta exposició, a més d'analitzar les raons que expliquen la crisi de la recerca tradicional, fa una valoració dels diferents aspectes de l'aportació galènica a l'R+D de l'àmbit farmacèutic, com són la protecció de patents secundàries, formulació de genèrics i de sistemes d'alliberació modificada i vectorització de fàrmacs, aspectes fonamentats en una informació bibliogràfica actualitzada i detallada.

Una vegada exposada l'exegesi biogràfica de Joaquim Amela i abans d'acabar, permetin-me que el feliciti en nom propi i dels acadèmics d'aquesta corporació per aquest reconeixement, amb la seguretat que sabrà fer honor a la confiança que avui es diposita en ell.

Moltes gràcies.

AGRAÏMENTS

*Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Estimats familiars i amics,*

Abans de procedir a l'imperatiu reglamentari de llegir el meu discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent, voldria expressar la meua felicitat i el meu agraïment als Molt Il·lustres Membres de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya pel gran honor que m'han concedit en acollir-me en aquesta prestigiosa institució. La majoria han estat professors meus a la Facultat i per a mi constitueixen referències clares en l'àmbit professional. Espero correspondre a aquesta confiança en les tasques que se'm dispensin.

També vull personalitzar aquesta gratitud en els Molt Il·lustres Acadèmics que han presentat la meua candidatura d'ingrés:

- Al Dr. Josep Cemeli Pons, que va ser professor meu a la Facultat de Farmàcia i a qui m'he sentit molt unit en la meua trajectòria universitària i professional. Gràcies per les seves amables paraules amb motiu de la meua presentació.
- Al Dr. Ramon Salazar Macian, de qui també vaig ser alumne a la Facultat de Farmàcia, he rebut tants bons consells professionals i amb qui he col·laborat en tasques docents i en publicacions d'interès farmacèutic. Tots dos em van dirigir la

tesi doctoral i entre les múltiples virtuts que tenen només vull destacar la seva gran generositat, tan personal com professional.

- Al Dr. Josep Maria Suñé Negre, director del Centre de Desenvolupament del Medicament de la Facultat de Farmàcia, que va ser company de promoció i ara ho és en les tasques docents de l'especialitat en Farmàcia Industrial i Galènica. Des que vam acabar la carrera, les nostres trajectòries professionals s'han anat encreuant a causa d'inquietuds comunes i he de dir que sento per la seva persona i professionalitat una profunda admiració.

En la intimitat dels meus pensaments vull dedicar un especial record i agraïment a la meva família, en particular a la meva mare, que sempre m'ha donat un suport generós i constant, fins i tot en els moments difícils. Tinc la gran sort de compartir la vida amb la M^a Pilar, la meva dona, de qui podria elogiar innombrables virtuts i amb la qual a més comparteixo inquietuds professionals. El seu esperit de sacrifici i infinita paciència han permès que s'hagin pogut fer realitat els meus pensaments i aspiracions. Aquest caminar conjunt ha donat el millor fruit en els nostres fills, Albert i Marina, que representen les nostres dues prioritats a la vida i que ens omplen de felicitat cada dia amb tot allò que fan. Tots tres suposen per a mi el millor estimul de superació en els moments difícils.

He tingut l'honor de treballar en empreses que han permès que em desenvolupi com a persona i com a professional. La seva generositat ha fet que hagi pogut ampliar amb cursos i congressos, tan nacionals com internacionals, i amb estades a centres de reconegut prestigi, la formació rebuda inicialment a la Facultat de Farmàcia; ampliació que jo no hauria pogut assolir mai pels meus propis mitjans. Les meves inquietuds de formació han obtingut sempre una resposta positiva, acollidora i entusiasta i, en conseqüència els he d'agrair haver fet realitat les meves aspiracions en aquest aspecte tan important per a mi. Aquest agraïment ha de ser

especial per a Kern Pharma, S.L., empresa en la qual treballo actualment. La direcció ha apostat clarament pel desenvolupament galènic per obtenir nous productes. El seu suport i el treball diari amb els meus companys cercant un futur d'èxit per a la companyia, especialment els del Departament de Desenvolupament Farmacèutic, representen per a mi una gran motivació i cobreixen plenament les meves inquietuds professionals.

No voldria acabar l'expressió dels meus reconeixements de gratitud sense recordar tots els amics i companys de la Facultat de Farmàcia i de la Indústria Farmacèutica en general que, amb la seva presència afectuosa, exponent d'una amistat sincera, contribueixen a enaltir aquest acte.

ÍNDEX

1. Condicionants de la recerca tradicional	14
1.1. Despeses elevades en temps i recursos.	14
1.2. Disminució del nombre de noves molècules innovadores	18
1.3. Elevat risc de fracàs en alguna de les fases de recerca. . .	21
2. Aportació del desenvolupament galènic	22
2.1. Aportació per aconseguir noves formulacions per als productes ja existents	23
2.2. Aportació per aconseguir formulacions per als productes genèrics.	25
2.3. Requeriment de les noves molècules	27
3. Canvis en la normativa legal	28
4. Aparició en el mercat de nous sistemes d'alliberació modificada i de vectorització	29
4.1. Formes d'alliberació modificada	30
4.1.1. Via oral.	30
4.1.1.1. Sistemes osmòtics	31
4.1.1.2. Sistemes matricials de geometria modificada	32

4.1.1.3. Sistemes de dispersió ràpida	33
4.1.1.4. Sistemes flotants	34
4.1.1.5. Sistemes bioadhesius	34
4.1.1.6. Sistemes d'absorció colònica	35
4.1.1.7. Microemulsions	36
4.1.1.8. Complexos amb ciclodextrines	37
4.1.2. Sistemes transdèrmics	39
4.1.3. Via nasal	43
4.2. Sistemes de vectorització	45
4.2.1 Liposomes	45
4.2.2. Nanopartícules	51
4.2.3. Micropartícules	58
5. Exit de les petites companyies de desenvolupament ...	59
6. Reflexió final	60
7. Bibliografia	61

DESENVOLUPAMENT GALÈNIC: UNA APOSTA DE FUTUR PER A LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA

El desenvolupament galènic ha estat sempre una activitat fonamental dins la indústria farmacèutica. Malgrat això, tradicionalment la galènica no formava part de les etapes de recerca i desenvolupament, R+D, considerades més importants, ja que les grans companyies s'orientaven cap a l'obtenció de noves molècules amb activitat terapèutica. D'aquesta manera, els departaments de Síntesi i de Farmacologia constituïen els elements claus de l'R+D, mentre que la formulació del principi actiu no es considerava una etapa primordial, sinó únicament necessària per la impossibilitat d'administrar el principi actiu sense combinar-lo amb excipients per constituir una forma farmacèutica. Fidels a aquest principi, les direccions d'R+D consideraven que la durada "necessària" perquè el Departament de Galènica dugués a terme el desenvolupament havia de ser curta en comparació amb la resta d'activitats de recerca.

En els darrers anys hem assistit a un canvi substancial de l'escenari esmentat; de manera que actualment, iestic segur que en el futur també serà així, el desenvolupament galènic està assolint cada vegada més importància i, fins i tot, entitat pròpia dintre de l'R+D i no únicament com un senzill instrument, com succeïa en el passat.

Són diverses les causes que provoquen aquest canvi, entre les quals destaquen les següents:

- *Condicionants de la recerca tradicional.*
- *Aportació del desenvolupament galènic per aconseguir noves formulacions per als productes ja existents.*
- *Aportació del desenvolupament galènic per aconseguir formulacions per als productes genèrics.*
- *Requeriments de les noves molècules.*
- *Canvis en la normativa legal.*
- *Aparició en el mercat de nous sistemes d'alliberació modificada i de vectorització.*

1. Condicionants de la recerca tradicional

Hi ha molts factors que condicionen la recerca tradicional basada en l'obtenció de noves molècules amb valor terapèutic:

- *Despeses elevades en temps i recursos.*
- *Disminució del nombre de noves molècules innovadores.*
- *Elevat risc de fracàs en alguna de les fases de recerca.*

1.1. Despeses elevades en temps i recursos

Un aspecte molt important de l'increment de l'interès pel desenvolupament galènic és motivat per les elevades despeses en temps i recursos que suposa la introducció d'una nova molècula dins l'arsenal terapèutic.

Les despeses en recerca de les companyies farmacèutiques més importants no han parat de créixer. El Centre Internacional per a la Recerca de Medicaments (Centre for Medicines Research International: CMR) va fer notar que mentre que les despeses d'R+D es van doblar entre 1995 i 2002, el nombre mitjà de noves entitats moleculars (NME) aprovades per any va descendir a més de la meitat (1).

La despesa mitjana per aconseguir comercialitzar amb èxit un

nou medicament a la dècada dels 70 era de 231 milions de dòlars, mentre que a la dels 90 ja havia arribat als 246 milions. El Centre Tufts per a l'Estudi del Desenvolupament de Medicaments (Center for the Study of Drug Development: CSDD) va estimar que aquesta despesa era ja l'any 2001 de 802 milions de dòlars, i pronosticava que arribaria als 879 el 2003 (2).

El 2004 les despeses en R+D de les grans companyies farmacèutiques oscil·laven entre 2.000 i 4.000 milions de dòlars per companyia, tal com es posa de manifest en la figura 1, en què destaca Pfizer com a companyia amb la despesa més gran, ja que s'apropava als 8.000 milions de dòlars (3).

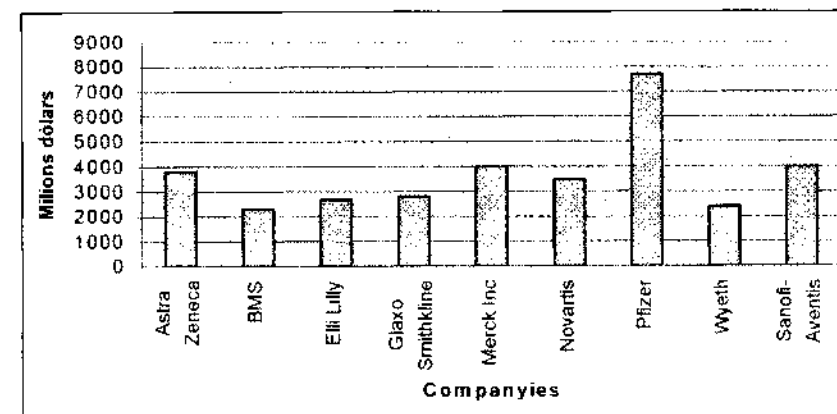


Figura 1. Despeses d'R+D de les grans companyies farmacèutiques (en milions de dòlars) l'any 2004 (3).

Les companyies farmacèutiques associades a la patronal americana Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) van invertir uns 38.800 milions de dòlars el 2004 en l'R+D de nous medicaments, una xifra que suposa un increment del 12,6 % respecte a l'exercici anterior. Aquesta organització informava que s'arribava als 49.300 milions de dòlars si s'afegia la quantitat d'inversió de companyies biotecnològiques no membres d'aquesta associació (4).

La patronal americana recordava que els seus membres donen feina a uns 77.000 investigadors i que, de fet, el sector farmacèutic és la indústria més activa en recerca als Estats Units. Els membres de PhRMA van destinar el 18,8 % de les seves vendes a R+D, un percentatge molt més elevat que el d'altres sectors de l'economia nord-americana. A més, nou de les vint primeres corporacions que més van invertir en aquest país són membres de PhRMA (4).

La patronal del sector a Europa, denominada Federació Europea d'Indústries i Associacions Farmacèutiques (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations: Efpia) informava que la indústria farmacèutica dona feina a 580.000 persones altament qualificades, de les quals 100.000 treballen en R+D, una xifra equivalent al 5 % de tots els treballadors europeus de les diferents indústries en aquest concepte (4).

L'any 2003 el sector va invertir 21.000 milions de dòlars en R+D, és a dir el 15 % de tota la investigació privada a la Unió Europea, molt per sobre de qualsevol altre sector industrial (4).

La despesa en desenvolupament clínic és la part que ha crescut més els darrers anys. El CSDD va estimar que entre els anys 70 i els 90, mentre que les despeses totals (preclíniques i clíniques) es van incrementar 5,8 vegades, les corresponents a la fase clínica es van incrementar 8,6 vegades. Les companyies que investiguen en nous medicaments experimenten un elevat increment en les despeses quan els seus productes arriben als assaigs clínics. El CMR va estimar l'any 2000 que la fase clínica consumeix fins a 10 vegades més recursos que la fase preclínica (2).

Els estudis farmacogenètics i els que investiguen interaccions amb altres medicaments han ampliat les proves clíniques necessàries per assegurar l'eficàcia i la seguretat dels nous fàrmacs. El polimorfisme genètic de la població i les diferències ètniques tenen cada vegada més importància i estan íntimament relacionats

amb l'absorció, distribució i excreció de medicaments i, per tant, amb la seva eficàcia i seguretat.

Els experts pensen que aquesta crisi en l'R+D tradicional potser no es deu al fet que les companyies tinguin estratègies incorrectes, sinó que com que el temps de desenvolupament supera els 10 anys, es tracta d'un període massa llarg per poder amortitzar la inversió realitzada (2). L'estimació actual de la patronal americana xifra en 10.000 les molècules en desenvolupament necessàries inicialment per a l'eventual comercialització d'un medicament, resultat d'una investigació de 16,5 anys i que ha necessitat entre mil i cinc mil voluntaris per als assaigs clínics només de fase III, es a dir per confirmar l'eficàcia del fàrmac. El període necessari per a la investigació d'un nou fàrmac no ha parat d'incrementar-se al llarg del temps. Als anys 70 aquest temps era de 7,7 anys de mitjana, mentre que als 90 ja havia arribat als 12,8 anys (4).

Davant d'aquest fet els governs dels diversos països fan front a un delicat balanç, de manera que, per una part, han de mantenir la despesa farmacèutica dels seus sistemes de salut perquè no passi a estar fora de control; i per l'altra, cal que el manteniment d'aquesta despesa no representi un fre a la innovació.

Els medicaments que realment modifiquen el curs de la malaltia poden permetre un estalvi en les despeses netes a llarg termini per la reducció de les taxes d'hospitalització, de les de mortalitat o de morbiditat. Per això la indústria farmacèutica europea ha demanat als governs respectius revaloritzar les companyies amb fàrmacs considerats veritablement innovadors i que no les forcin a retallar els preus.

La resposta de les diferents administracions a aquesta demanda consisteix en el foment de la recerca i el desenvolupament farmacèutics per mitjà de subvencions, incentius i mesures fiscals. En el cas d'Espanya el programa Profarma no ha deixat d'in-

crementar any rere any el seu pressupost, encara que només es tracta d'un gra de sorra dintre del nostre retard secular en aquest concepte i, per tant, es pot considerar del tot insuficient. La Comissió i el Parlament europeus, per la seva banda, han aprovat una proposició per doblar la seva despesa en R+D en un període de set anys (2007–2013), dintre del VII Programa Marc d'R+D. El pressupost per a aquesta proposta, que encara no s'ha aprovat, es refereix a una despesa total que supera els 77.000 milions d'euros per a investigació en àrees clau, com ara salut, nanociències i nanotecnologies (5).

Al juliol de 2005 es va presentar a Barcelona la *Plataforma Tecnològica Espanyola de Medicamentos Innovadores* (Ptemi), iniciativa promoguda per la indústria farmacèutica en col·laboració amb institucions acadèmiques, investigadors clínics i administracions públiques per fomentar l'R+D en medicaments innovadors en Espanya i participar en els desenvolupaments internacionals de nous medicaments, especialment a través de la *Innovative Medicines Initiative* (IMI), liderada per la Federació Europea de la Indústria Farmacèutica (Efpia) i la Comissió Europea. L'objectiu de la IMI és fer front a la pèrdua de competitivitat de la indústria biomèdica europea i s'integra en el VII Programa Marc d'R+D. (6).

1.2. Disminució del nombre de noves molècules innovadores

Malgrat que les despeses en R+D s'han incrementat molt durant la darrera dècada, això no ha donat com a resultat un increment en el nombre de nous principis actius que representin alguna innovació en relació amb els fàrmacs ja existents. La revista *Panorama Actual del Medicamento* recull en el darrer número de cada any el nombre de nous principis actius comercialitzats a Espanya i els classifica com a innovadors i no innovadors. D'acord amb les seves dades, l'any 2002 es van comercialitzar a Espanya 36 nous principis actius, 12 dels quals sense cap innovació. L'any 2003 el nombre total va ser de 30, amb 11 sense innovació; i l'any

2004, el nombre total va disminuir dràsticament a 19, dels quals set sense innovació (7)(8).

En un àmbit mundial i d'acord amb les dades de la publicació diària per internet *Scip Daily News Alert*, de 01.02.05 (9), l'any 2004 es van comercialitzar 23 nous productes (18 entitats químiques i 5 biològiques). Aquesta xifra mostra una disminució si se la relaciona amb les de l'any 2003, 31 i 2002, 29, any que fins aquell moment havia estat el de menor nombre de nous fàrmacs des de 1993. Durant la dècada dels 90 es va considerar raonable comercialitzar 40 fàrmacs nous per any, però ara s'ha pogut veure que el nombre habitual per a la nostra dècada serà de 25 a 30. D'altra banda, el 2004 va ser un any pobre, no només en quantitat sinó també en qualitat. Només quatre fàrmacs van ser considerats innovadors:

- Tysabri® (natalizumab), un anticòs monoclonal que inhibeix la producció d'antigen 4 molt tardà (anti-very late antigen 4 monoclonal antibody: anti-VLA-4 MAb), per a esclerosi múltiple, comercialitzat per primera vegada als Estats Units al març,
- Avastin® (bevacizumab), un anticòs monoclonal inhibidor de l'activitat biològica del factor del creixement endotelial vascular (anti-VEGF MAb: anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody), de Genentech/Roche, per a càncer colonorectal, comercialitzat per primera vegada als Estats Units al març,
- Exanta® (ximelagatran), un inhibidor directe de la trombina, d'Astra-Zeneca, per a trombosi venosa, comercialitzat per primera vegada a Alemanya al juny; i
- Tarceva® (erlotinib), un inhibidor del factor epidèrmic de creixement del receptor cinasa, d'OSI Pharmaceuticals, per al càncer de pulmó de cèl·lula no petita, comercialitzat per primera vegada als Estats Units al novembre.

Aquest nombre representa un descens clar respecte als vuit fàrmacs innovadors introduïts el 2003 (9).

El fet que durant els darrers 30 anys el nombre de nous medicaments disponibles en el mercat hagi anat disminuint fa pensar en la possibilitat que les companyies més importants estiguin mancades de noves idees i metodologies. Alguns experts han suggerit que la indústria farmacèutica pateix un dèficit d'innovació. Creuen que està produint un elevat nombre de nous fàrmacs similars entre ells i que ofereixen pocs avantatges terapèutics sobre aquells que ja hi ha al mercat (2).

En aquesta línia, la Comissió Europea va encarregar un informe encaminat a esbrinar si la innovació farmacèutica estava en crisi. D'aquest informe es desprèn la conclusió que la present disminució en les autoritzacions és més aviat una situació temporal que una tendència, però que són necessàries accions a llarg termini per mantenir la innovació i l'aprovació de nous fàrmacs (10).

El número esmentat d'*Scrip Daily News Alert* de 01.02.05 (9) comenta que les vendes globals farmacèutiques del 2004 van mostrar una caiguda en el creixement respecte a la dècada anterior i considera els estats com els responsables més importants d'aquest fet. No obstant això, els autors opinen que la ràpida expansió de la indústria biotecnològica ofereix una gran esperança per al futur. Dels 10 primers mercats mundials, Espanya ocupa el 7è lloc i el seu creixement per al 2004 (10 %) supera la mitjana (9,4 %).

El medicament més venut mundialment l'any 2004 ha estat, com va ser l'any 2003, el Cardyl , atorvastatina, fàrmac anticolsterolèmic de la companyia Pfizer, amb vendes que van superar els 750 milions de dòlars. El segueixen Zocor , simvastatina, de Merck Sharp & Dohme; l'inhibidor de la bomba de protons Nexium , esomeprazol, d'Astra-Zeneca; Plavix , clopidogrel, el fàrmac antitrombòtic de Sanofi-Aventis i Bristol-Myers-Squibb i el fàrmac cardiovascular Norvasc , amlodipina, també de Pfizer (9).

1.3. Elevat risc de fracàs en alguna de les fases de recerca

Un altre aspecte important que condiona la investigació tradicional és l'elevada taxa de fracàs, principalment durant la fase clínica. D'acord amb les dades del Tufts CSDD només assoleix l'aprovació el 21,5 % dels fàrmacs que entren a la fase clínica I, fase inicial que avalua farmacocinèticament el fàrmac en voluntaris sans. En el mateix sentit el Centre per a la Recerca de Medicaments estima que només el 15 % dels nous fàrmacs arriba al mercat. Encara que les possibilitats d'arribar al mercat s'incrementen en cada etapa d'R+D, el percentatge de fracàs en les etapes finals de desenvolupament es manté elevat. Les possibilitats d'èxit des de la fase clínica II fins a arribar al mercat són del 50 al 70 % (2).

Aquest alt risc de fracàs de l'R+D de l'àmbit farmacèutic queda perfectament reflectit en els resultats de l'any 2004. Molts productes innovadors van fracassar en alguna de les fases clíniques.

Astra-Zeneca va ser una de les companyies més perjudicades. A l'octubre, l'FDA va denegar l'aprovació del seu producte inhibidor directe de la trombina, Exanta (ximelagatran), el qual ja es comercialitzava a Alemanya, perquè considerava que causava toxicitat hepàtica.

L'FDA, preocupada pels efectes adversos dels tractaments prolongats, no va aprovar el sistema transdèrmic de testosterona de Procter & Gamble, Intrinsic , per al tractament del trastorn de desig sexual hipoactiu (HSDD) en dones menopàusiques que reben estrògens, i va reclamar més estudis (11) (12).

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development va aturar el desenvolupament d'una formulació d'alliberació controlada de topiramina per a pacients obesos amb diabetis tipus 2. Les dades dels assaigs clínics de fase II mostraven que aquesta formulació d'alliberació controlada, que havia estat desenvolupa-

da específicament per a aquesta població de pacients, no produïa cap benefici comparada amb el producte d'alliberació immediata. L'any 2002 Johnson & Johnson ja havia tingut uns resultats decebedors quan un estudi clínic de fase III d'una forma d'alliberació immediata de topiramina en pacients obesos es va haver d'aturar pels efectes adversos a dosis elevades. El desenvolupament de la forma d'alliberació controlada tenia com a objectiu evitar aquest problema mitjançant la simplificació de la posologia i la millora del perfil d'alliberació (13).

A la taula 1 s'indiquen alguns dels productes que el 2004 van fallar durant els assaigs clínics o no van ser autoritzats per determinades administracions (14).

El 80 % dels fàrmacs de recerca química fallen a la fase clínica I a causa de la seva elevada hidrofobicitat o estabilitat deficient. D'altra banda, molts fàrmacs biotecnològics no han pogut ser explotats comercialment de forma adient perquè s'han d'administrar per via parenteral atesa la curta vida mitjana que tenen. Els sistemes d'alliberació modificada i de vectorització poden oferir solucions a aquests problemes de la moderna investigació farmacèutica.

2. Aportació del desenvolupament galènic

Davant els condicionants esmentats de la investigació tradicional, les companyies apliquen el desenvolupament galènic com a sistema de poder rendibilitzar esforços. Hi ha diferents camps d'aplicació:

- *Aportació per aconseguir noves formulacions per als productes ja existents.*
- *Aportació per aconseguir formulacions per als productes genèrics.*
- *Requeriments de les noves molècules.*

Taula 1. Alguns dels productes que el 2004 van fallar durant els assaigs clínics o no van ser autoritzats per determinades administracions (14).

Producte	Indicació	Estat	Companyia
GDNF Recombinant	Malaltia de Parkinson	Fracàs en fase II	Amgen
pentumomab	Càncer d'ovari	Fracàs en fase III	Antisoma/Roche
Exanta (ximelagatran)	Inhibidor de la trombina	No aprovació per l'FDA	Astra-Zeneca
Aricept (donepezil HCl)	Demència d'origen vascular	No aprovació per l'agència europea(EMEA)	Eisai/Pfizer
Genarensen (oblimersen sòdic)	Melanoma	No aprovació per l'FDA	Genta
Topiglan (alprostadil)	Disfunció erèctil	Fracàs en fase III	Macro Chem
gepirone ER	Depressió	No aprovació per l'FDA	Organon
CP-122721	Depressió	Fracàs en fase II	Pfizer
Intrinsa (sistema transdèrmic de testosterona)	Hipoactivitat sexual	No aprovació per l'FDA per al trastorn del desig sexual	Procter & Gamble
RG 1068	Autisme	Fracàs en fase II	Repligen

2.1. Aportació per aconseguir noves formulacions per als productes ja existents

Les grans companyies farmacèutiques busquen amb l'aplicació del desenvolupament galènic als seus productes *blockbuster*, és a dir a aquells productes estrella que tenen unes vendes anuals de més de mil milions de dòlars, l'extensió del seu monopoli mitjançant patents secundàries (de formulació) i retardar d'aquesta manera la competència dels genèrics després que caduqui la patent bàsica de producte.

Un gran nombre de patents bàsiques de productes *blockbuster* caducaran entre 2006 i 2010. Per exemple, l'any 2002 les 40 companyies farmacèutiques mundials més importants tenien 43 productes *blockbuster*, les patents dels quals caducaran cap al 2010 (15) (16).

Un exemple és el constituït per l'atorvastatina càlcica, ja esmentat anteriorment com el fàrmac més venut al món, sota el nom de Lipitor® als Estats Units i Cardyl a Espanya. Encara que la patent bàsica de l'atorvastatina, que protegeix el producte *per se*, caduca als Estats Units l'any 2009, Pfizer ha obtingut dues patents de formulació que caduquen el 2013 i el 2014, respectivament (16).

Un altre exemple important és el cas del fàrmac alendronat. La primera patent va ser per a l'empresa Gentili el 1986; mentre que la patent de formulació va ser sol·licitada per Merck, Sharp & Dohme el 1993.

El nombre de patents de formes farmacèutiques no ha parat de créixer en els darrers anys, amb el que això representa d'actiu per a la indústria del sector. Si l'any 1993 es van publicar unes 14.000 patents de formulació, aquest nombre representava el 2004 unes 40.000.

El cost de desenvolupament d'una nova forma farmacèutica per a una molècula ja existent és molt més baix que el necessari per a una molècula nova. Aproximadament es calcula entre 10 i 50 milions de dòlars i aquest cost reduït se suma a l'avantatge d'un temps necessari molt més curt.

I és que el fet de comercialitzar una forma d'alliberació modificada pot revitalitzar de manera destacada un producte ja existent en el mercat. El cas del Cardiazem (nitrendipina) es pot considerar molt significatiu. La forma instantània va començar a ser comercialitzada el novembre de 1982, i l'any següent va assolir unes ven-

des mundials de 46,3 milions de dòlars. El 1989 va ser introduïda la forma d'alliberació sostinguda, cosa que va permetre que aquell any vengués 60 milions de dòlars, que es van afegir als 500 milions de dòlars de la forma instantània. El 1992 va ser introduïda la forma d'alliberació controlada i aquell any va vendre 230 milions de dòlars, la qual cosa sumada a les vendes de la forma instantània (360 milions de dòlars) i les de la forma d'alliberació sostinguda (270 milions), fa un total de 860 milions de dòlars (17).

2.2. Aportació per aconseguir formulacions per als productes genèrics

Si el desenvolupament galènic és actualment molt important per a les multinacionals en un intent d'estendre temporalment el monopoli dels seus productes *blockbuster*, no ho és menys per a les companyies de medicaments genèrics, que han de trobar noves formulacions que no infringeixin les patents que han aconseguit les companyies multinacionals.

Un exemple de com les companyies que desenvolupen genèrics poden fer front a les patents existents el tenim en el cas de les formulacions de diltiazem. Existeix una patent europea de Hoechst-Marion-Roussel que protegeix una formulació de pèllets d'alliberació retardada d'aquest fàrmac que es pot administrar una vegada al dia, basada en el fet que aquests pèllets contenen diltiazem en el nucli central. La companyia Andrx Corporation va desenvolupar una segona formulació basada en pèllets amb un nucli inert i un recobriment que conté el diltiazem. D'aquesta manera la nova formulació no va infringir la patent original i va poder ser comercialitzada.

El foment pels governs del consum de genèrics beneficia en gran manera les empreses que s'hi dediquen. A més, malgrat les dificultats de desenvolupament de medicaments, les vendes mundials no paren de créixer i s'ofereixen incentius per a les companyies genèriques que fan a més una R+D innovadora.

Una d'aquestes companyies és la croata Pliva, la qual té una cartera d'aproximadament 60 molècules genèriques a punt d'arribar al desenvolupament clínic. Aquesta companyia va ser responsable del descobriment de l'antibiòtic de gran èxit azitromicina, comercialitzat mundialment per Pfizer. Pliva ha utilitzat el creixement financer causat pels beneficis d'aquest descobriment per crear un negoci amb un 72 % de la seva recerca orientada cap als genèrics i la resta cap a l'R+D de noves entitats químiques. El 2003 sis noves entitats químiques es trobaven en diverses etapes clíniques de desenvolupament en aquesta empresa (2).

Moltes altres companyies actuen de la mateixa manera que Pliva. Destaquen, entre altres, Teva, Hexal, Rambaxy o Cipla (2).

La companyia alemanya Hexal tenia l'any 2003 127 molècules en desenvolupament, comptant 67 noves substàncies. A més de medicaments clàssics, aquesta companyia desenvolupa noves formes de dosificació en sistemes transdèrmics, formes parenterals d'alliberació sostinguda i prolongada i formes orals d'alliberació modificada (2).

Per a Rambaxy va constituir una fita important el desenvolupament d'una formulació de dosi diària de ciprofloxacina, la qual és comercialitzada internacionalment per Bayer (2).

Hi ha empreses que busquen noves perspectives a productes ja existents, com per exemple, la companyia americana de desenvolupament Solapharm. Aquesta companyia busca un sector en el mercat basat en noves formes per a productes cardiovasculars que estan fora de patent o la tenen a punt d'expirar, però que encara es poden beneficiar dels tres anys d'exclusivitat que l'FDA garanteix després de l'aprovació (18). Moltes petites companyies de desenvolupament actuen de la mateixa manera, tant als Estats Units com a la Unió Europea. Treballen en el desenvolupament

galènic de fàrmacs antics, que interessin molt poc a les grans companyies, però que encara poden ser importants per a elles tenint en compte el seu volum de negoci. Busquen algun tipus de millora en l'administració que representi algun avantatge per al pacient, encara que també poden treballar en el camp dels medicaments orfes o fins i tot buscar altres usos eficaços a fàrmacs ja coneguts.

2.3. Requeriments de les noves molècules

Tot i l'increment de l'ús dels genèrics, el mercat dels medicaments innovadors s'incrementa any rere any per fer front a les noves teràpies. El desenvolupament de les noves medicines és essencial, ja que encara hi ha àrees de necessitats mèdiques que no queden cobertes i trastorns crònics per als quals els tractaments actuals són millorables. D'altra banda, tot i que la indústria farmacèutica ha introduït al voltant de 1.400 entitats químiques noves al llarg dels darrers 30 anys, encara queden objectius per a la innovació. Per exemple s'ha suggerit que només la genòmica podria proveir fins a 25.000 noves dianes moleculars. Fins i tot si només el 25 % d'aquestes dianes tinguessin alguna significació per a la creació de teràpies, aquest percentatge representaria un increment de 14 vegades el nombre de dianes explorades per la indústria farmacèutica fins ara (2).

Revisant els diferents fàrmacs en fase de recerca cal destacar que per a alguns nous medicaments ja es pensa en formes modificades. Així, Astra Zeneca està investigant una forma d'alliberació sostinguda per al seu nou antidepressiu Seroquel . L'abril de 2005, el producte de Bristol-Myers-Squibb Baraclude (entecavir) va ser aprovat per l'FDA. Es tracta d'una teràpia antiviral en comprimits de dosi diària per al tractament de l'hepatitis B. Glaxo-SmithKline té molts fàrmacs en desenvolupament, entre els quals destaquen Coreg CR, un antihipertensiu d'alliberació controlada en una dosi diària i ReQuio CR, per a la malaltia de Parkinson, també d'alliberació controlada en dosi diària.

3. Canvis en la normativa legal

Un altre dels motius de l'increment de les activitats de desenvolupament galènic radica en els canvis que s'han produït en la normativa legal, que ha fet que cada cop s'hi doni més importància dintre dels estudis necessaris per sol·licitar l'autorització d'una nova especialitat farmacèutica.

En aquest sentit el nou dossier de Registre europeu (Common Technical Documentation: CTD) fa que el sol·licitant hagi de descriure totes les activitats dutes a terme en el desenvolupament. Dins del punt 3.2.P de producte acabat, hi ha el punt 3.2.P.2 de desenvolupament farmacèutic, que inclou apartats per al principi actiu, excipients, desenvolupament de la formulació, sobredosificació, propietats fisicoquímiques i biològiques, desenvolupament del procés de fabricació, material de condicionament del producte acabat, atributs microbiològics i estudis de compatibilitat.

També ha estat molt important per al desenvolupament galènic l'elaboració en els darrers anys d'un conjunt de guies (Guidelines) que regulen els estudis necessaris per a l'autorització dels medicaments. Aquestes guies són elaborades dins l'àmbit de la Conferència Internacional d'Harmonització (International Conference of Harmonization: ICH). L'ICH és un projecte conjunt entre les autoritats reguladores d'Europa, Japó i Estats Units, i els experts de la indústria farmacèutica en aquestes tres parts del món. La finalitat és discutir els aspectes científics i tècnics per preparar la documentació de Registre i aconseguir harmonitzar els estudis necessaris.

L'ICH s'articula en un Comitè Executiu (Steering Committee) que marca els temes que han de treballar els diversos grups de treball formats per representants de les tres parts. Els resultats d'harmonització obtinguts són comunicats en les ICH, conferències que tenen lloc periòdicament en diferents ciutats de les tres regions i en les quals pot participar una audiència àmplia.

En l'ICH de juliol de 2003, que va tenir lloc a Brussel·les, es va definir un sistema de qualitat farmacèutica com a sistema aplicable a tot el cicle de vida del producte. En l'ICH 6, de novembre del mateix any a Osaka, aquest sistema va ser acceptat per totes les parts. Es tracta d'una nova orientació per aconseguir la qualitat mitjançant el desenvolupament dels fàrmacs, el qual ha quedat definit en la Guia ICH Q8 (19) (20), de títol *Nota per a la Guia sobre desenvolupament farmacèutic*, operativa des de maig de 2006. A més de descriure els continguts del punt de desenvolupament farmacèutic del format CTD, la Guia considera el desenvolupament farmacèutic com la base de coneixement per dissenyar un producte de qualitat i el seu procés de fabricació. La informació aconseguida en els estudis de desenvolupament permet establir l'anomenat espai de disseny o combinació i interacció de variables i paràmetres de procés per als quals s'ha demostrat una qualitat amb garantia. Es poden fer canvis dintre de l'espai de disseny sense comunicar-ho a les autoritats. A més, els estudis de desenvolupament constitueixen els fonaments del que s'anomena gestió de risc de falta de qualitat, desenvolupat en la Guia ICH Q9 (21), de títol *Nota per a la Guia de gestió de riscos de falta de qualitat*, encara en fase d'esborrany. Defineix la gestió de risc de tenir problemes en l'àmbit de qualitat com un procés sistemàtic per a l'establiment, control, comunicació i revisió dels riscos de falta de qualitat del producte al llarg de tot el seu cicle de vida.

4. Aparició en el mercat de nous sistemes d'alliberació modificada i de vectorització

És evident que el motiu més important per al canvi d'actitud respecte al desenvolupament galènic es basa en la importància cada cop més gran dels nous sistemes d'alliberació modificada i de vectorització de fàrmacs. Això queda reflectit en l'increment del nombre d'aquestes formes que ja han estat comercialitzades.

Sobre el conjunt de processos dinàmics d'un medicament dins de l'organisme, els galènics podem influir bé en l'absorció (més apropiadament sobre el procés d'alliberació del fàrmac) obtenint formes d'alliberació modificada, o bé sobre la distribució, orientant el fàrmac de forma preferent cap al seu punt d'acció i obtenint les anomenades formes vectoritzades.

4.1. Formes d'alliberació modificada

Les formes d'alliberació modificada van sorgir de la necessitat d'administrar fàrmacs caracteritzats per una durada breu dels efectes, cosa que obligava a una repetició de la dosi durant el dia. Aquest problema planteja la dificultat que el pacient segueixi el tractament de forma correcta.

Però si la durada breu dels efectes de determinats fàrmacs és un aspecte de gran transcendència, no és menys cert que la baixa selectivitat que presenten alguns fa que es requereixi l'ús de dosis elevades a fi d'aconseguir unes concentracions efectives en els seus receptors específics.

En els darrers anys s'ha fet un gran esforç per tal d'obtenir noves formes d'alliberació modificada, les quals en la majoria dels casos han començat a ser desenvolupades en l'àmbit universitari. Aquestes noves formes han anat passant a poc a poc a l'àmbit industrial i finalment han pogut sortir al mercat aplicades a determinats principis actius.

A continuació es descriuen les formes d'administració modificada més importants actualment d'acord amb la via d'administració.

4.1.1. Via oral

La via oral és la més utilitzada per a l'administració de fàrmacs, principalment per la comoditat que suposa per al pacient.

4.1.1.1. Sistemes osmòtics

Per aquesta via un dels sistemes que ha obtingut un èxit més gran és el sistema OROS® (Oral Release Osmotic System), creat per la companyia americana Alza Corporation. Aquest sistema (figura 2) està constituït per un comprimit que conté un reservori de principi actiu amb bona solubilitat en aigua, en forma de nucli sòlid. Junt amb el principi actiu hi ha excipients osmòticament actius, com el clorur sòdic o potàssic, manitol, etc. L'element de control de l'alliberació és una membrana semipermeable que permet el pas de l'aigua procedent de l'exterior del sistema, constituïda per un polímer a base d'alcohol polivinílic, acetat de cel·lulosa, substàncies hidrosolubles, etc. L'àrea d'alliberació està formada per un orifici calibrat existent en la membrana semipermeable, a través del qual es produeix la sortida del fàrmac al medi extern quan prèviament ha penetrat aigua a través de la membrana porosa i s'ha produït la dissolució dels components del nucli osmòtic. Mentre queda una certa quantitat de fàrmac no dissolt en el nucli, les velocitats d'entrada i de sortida de líquid es mantenen constants, la qual cosa fa que l'alliberació es caracteritzi per una cinètica d'ordre zero després del període de latència corresponent.

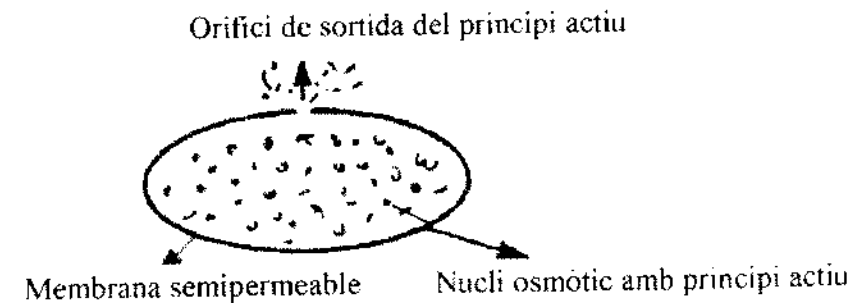


Figura 2. Esquema d'un comprimit de tipus OROS®.

En el cas que el fàrmac sigui poc soluble és millor utilitzar una variant del sistema coneguda com OROS push-pull®. Aquest sistema (figura 3) es diferencia del sistema OROS clàssic pel fet que el nucli conté dos compartiments: un de superior a prop de

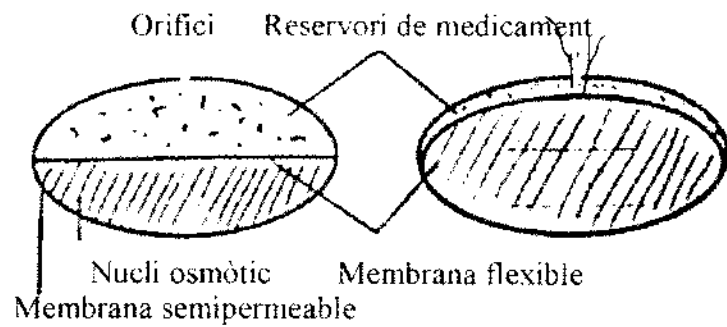


Figura 3. Esquema d'un comprimint Oros push-pull[®].

l'orifici, que conté el reservori de principi actiu, i un compartiment inferior, que actua com a nucli osmòtic. Per efecte osmòtic, el medi extern aquós penetra en el compartiment superior i dispersa el fàrmac, mentre que en el compartiment inferior es crea una pressió sobre la capa superior, la qual cosa provoca la sortida del fàrmac a través de l'orifici corresponent. Aquest sistema ha estat aplicat a la nifedipina, un antagonista del calci, amb un gran èxit comercial (per exemple, Adalat OROS[®], de Bayer a Espanya i Procardia XL[®], de Pfizer als Estats Units). Després de la seva administració, les concentracions plasmàtiques de nifedipina s'incrementen progressivament fins a assolir un màxim entre les 6 i 8 hores. Els nivells es mantenen amb tendència lleugerament descendent fins a les 24 hores.

4.1.1.2. Sistemes matricials de geometria modificada

Un altre sistema interessant per a l'administració oral de fàrmacs és el que aplica la tecnologia denominada Geomatrix[®], de Skyepharma (figura 4), que permet una alliberació constant de principi actiu independent de la seva solubilitat i de les condicions de pH del tracte gastrointestinal. Aquest sistema està basat en un nucli reservori d'una determinada forma geomètrica que conté a més del principi actiu un polímer compatible susceptible d'inflar-se en contacte amb l'aigua. Recobrint part d'aquest nucli principal hi ha una capa polimèrica insoluble en líquids aquosos



Figura 4. Diferents tipus de comprimints obtinguts mitjançant la tècnica Geomatrix[®].

que impedeix l'alliberació de fàrmac. Depenent de la forma geomètrica del comprimint, del lloc de les parts externes que estan recobertes, de la superfície i de la matriu del nucli, es poden aconseguir diferents perfils d'alliberació. Aquesta tecnologia ha estat aplicada al principi actiu alfuzosina, un bloquejador alfaadrenèrgic utilitzat en el tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Xatral XL[®]).

4.1.1.3. Sistemes de dispersió ràpida

Un sistema de gran èxit és el de comprimints de dispersió ràpida. Presenta les característiques següents:

- Dispersió molt ràpida a la llengua (< 3 s).
- No és necessari prendre aigua.
- Modifiquen el lloc d'absorció.
- Incrementen la biodisponibilitat.
- Incrementen l'eficàcia terapèutica.

Destaquen, entre altres, els Liotabs, que es fabriquen a partir de solucions/suspensions aquoses de principi actiu que es dosifiquen en blísters preformats. Després se segueix amb un procés de liofilització, que elimina la humitat romanent per sublimació. Finalment els blísters se segellen en un procés que requereix una zona d'humitat controlada.

Seguint aquesta tecnologia, a Espanya es comercialitza el producte Feldene Flas[®], de Nefox Pharma, del grup Pfizer, aplicat al piroxicam.

El sistema Flashtab[®], d'Ethypharm, no utilitza aquesta tècnica. Es tracta de comprimits que contenen micropèl·lets amb excipients especials que provoquen una disgregació ràpida en posar-se en contacte amb la saliva.

4.1.1.4. *Sistemes flotants*

Tots els sistemes descrits anteriorment estan limitats per les condicions del tracte gastrointestinal i particularment pel temps de permanència a l'aparell digestiu, que en el millor dels casos no supera les 24 hores. Sota aquesta perspectiva s'han desenvolupat sistemes en els quals es tracta d'incrementar el temps de permanència, basant-se en una flotació en la massa líquida de l'estómac. Un d'aquests sistemes és el que s'aplica al producte Valrelease[®], de Roche, que conté diazepam en càpsules flotants denominades càpsules HB (Hydrodynamically Balanced Capsules). Les càpsules contenen un hidrocol·loide amb el principi actiu, el qual en contacte amb el suc gàstric produeix una barrera que augmenta el volum i modula l'alliberació del fàrmac. Una càpsula diària de Valrelease[®], amb 15 mg de principi actiu, equival a tres càpsules diàries no flotants de 5 mg i té l'avantatge de produir variacions plasmàtiques menys acusades.

4.1.1.5. *Sistemes bioadhesius*

Els sistemes bioadhesius són formes que s'adhereixen a diferents mucoses i que alliberen el fàrmac de manera lenta. En un inici es van utilitzar per a l'aplicació local, especialment a la boca, i posteriorment s'han administrat per via oral, de forma que el fàrmac s'absorbeixi a nivell intestinal.

Un sistema bioadhesiu dissenyat per al tractament de les afetes buccals amb triamcinolona consisteix en un comprimit bicaapa. Una capa és bioadhesiva i conté la triamcinolona i una barreja d'hidroxiopropilcel·lulosa i carbòmer (àcid poliàcrilic). La hidroxiopropilcel·lulosa és el polímer modulador de l'alliberació

i el carbòmer, el polímer bioadhesiu. L'altra capa conté lactosa i hidroxiopropilcel·lulosa. Amb un dit humitejat lleugerament s'adhereix el comprimit per la coberta superior i es col·loca directament sobre l'afeta. Fent que coincideixi la capa adhesiva i pressionant uns segons es fa que es produeixi la bioadhesió. La capa superior es disgrega ràpidament i queda només la capa bioadhesiva, de la qual s'allibera lentament la triamcinolona.

L'especialitat Striant és un comprimit mucoadhesiu bucal que conté 30 mg de testosterona. Va ser aprovat el 2003 als Estats Units i el 2004 al Regne Unit.

La companyia 3M va desenvolupar el sistema Cydot[®], dissenyat inicialment per ser aplicat a la geniva superior, però que també es pot utilitzar amb diferents velocitats d'alliberació per ser aplicat a la galta interior o al llavi superior. El disseny més simple és un sistema matricial que conté el fàrmac, un polímer bioadhesiu, un elastòmer polimèric i una coberta inerta. En la majoria de casos no són necessaris promotors de l'absorció. També existeix un tipus reservori per al cas de molècules difícils d'alliberar. Els resultats dels estudis clínics són excel·lents per al cas de la morfina, bupremorfina i melatonina.

4.1.1.6. *Sistemes d'absorció colònica*

Encara que el budell prim podria semblar el lloc preferent per a l'absorció de sistemes polipeptídics, conté elevades proporcions d'enzims degradatius, cosa que el fa inviable per a aquesta administració. La regió colònica és la millor part del tracte, ja que en conté una proporció més baixa. Si s'utilitzen formulacions convencionals l'absorció es molt reduïda, però si s'utilitzen agents promotors de l'absorció i inhibidors proteics, es pot aconseguir una absorció d'entre el 5 i el 10 %.

La sulfasalazina, ipsalazina i olsalazina han estat desenvolupades en sistemes d'alliberació colonoespecífics per al tractament

de la malaltia inflamatòria del budell (Inflammatory Bowel Disease: IBD).

A més de recobriments convencionals que permeten l'alliberació segons el pH del medi, es poden utilitzar recobriments de polisacàrids i d'azopolimers, que es mantenen íntegres a l'estómac i al budell prim però que són degradats pels bacteris colònics i permeten d'aquesta manera que s'alliberi el fàrmac i pugui ser absorbit en aquesta zona del budell.

4.1.1.7. *Microemulsions*

Les microemulsions són solucions col·loïdals, transparents, termodinàmicament estables, en les quals poden coexistir quantitats equivalents de líquids no miscibles, com per exemple aigua i un solvent no polar, a causa de la presència d'un o diversos components tensioactius amb un balanç hidròfil-lipòfil (HLB) adequat.

Les microemulsions es formen en una gran varietat de concentracions de tensioactius, de proporcions aigua/solvent lipòfil, de límits de temperatura, etc., i presenten una variabilitat estructural molt àmplia. Inicialment, per similitud amb les emulsions, van ser descrites com a sistemes en què una de les fases està dispersa en l'altra formant microgotetes d'una dimensió entre 10 i 100 nm. Encara que se les anomeni d'aquesta manera, les microemulsions no formen part del grup de les emulsions. Investigacions posteriors van posar de manifest que a més de les microemulsions formades per microgotetes d'aigua (del tipus A/O) o de solvent lipòfil (de tipus O/A), existeixen també microemulsions amb estructura bicontínua, en les quals tant la fase aquosa com l'oliosa presenten continuïtat microscòpica.

Les microemulsions presenten molts avantatges:

- Elevada capacitat de solubilització. Poden solubilitzar fàrmacs hidrofílics i lipofílics en la mateixa formulació.

- Poden afavorir la penetració cutània d'alguns fàrmacs.
- Poden actuar com a reservoris de fàrmacs hidrofílics (microemulsions A/O) i lipofílics (microemulsions O/A).
- Poden incrementar l'estabilitat de fàrmacs fàcilment oxidables o hidrolitzables.
- Manifesten estabilitat termodinàmica. No se separen en fases.
- Com que la seva mida de gota és tan petita podrien esterilitzar-se per filtració.
- Són transparents i molt fluides.

Per al principi actiu ciclosporina existeix una especialitat comercialitzada en forma de microemulsió, que s'administra per via oral en el tractament immunosupressor (Sandimmun Neoral[®] càpsules de gelatina tova i Sandimmun Neoral[®] solució oral, de Novartis). Aquesta forma presenta en relació amb la forma tradicional (Sandimmun[®] càpsules i Sandimmun[®] solució oral) una superior biodisponibilitat i una menor variabilitat interindividual. Hi ha pacients que presenten una nul·la absorció de Sandimmun[®] amb la forma tradicional, però en canvi manifesten una absorció efectiva amb la forma de microemulsió.

4.1.1.8. *Complexos amb ciclodextrines*

Un altre sistema galènic prometedor és el format pels complexos de determinats principis actius amb ciclodextrines.

Les ciclodextrines (figura 5) són oligosacàrids cíclics que s'obtenen com a productes d'hidròlisi del midó per l'enzim ciclodextrin-glucosil-transferasa. Són compostos cíclics de diferents mesures formats per unitats de glucopiranososa amb enllaços α -1,4. Les que s'utilitzen més habitualment són l' α , β i γ -ciclodextrina (figura 6), segons que l'anell estigui format per 6, 7 o 8 unitats de glucopiranososa, respectivament. L'estructura és tal que deixen una cavitat interior que pot incloure molècules de diferents principis actius mitjançant la formació de complexos.

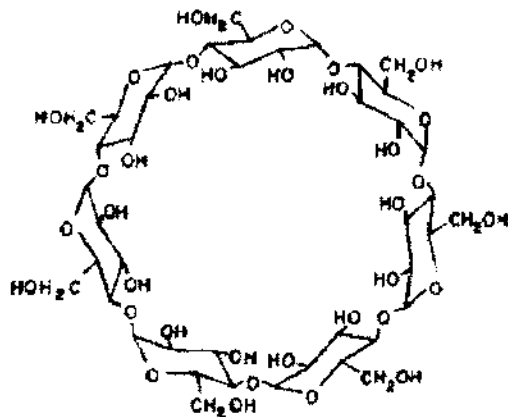


Figura 5. Estructura de la β -ciclodextrina.

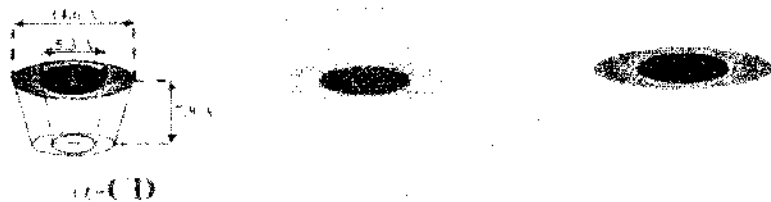


Figura 6. Esquemes dimensionals de l' α -, β - i γ -ciclodextrina.

Les propietats fisicoquímiques del complex resultant són diferents de les del principi actiu.

Un dels complexos comercialitzats de més èxit és el piroxicam- β -ciclodextrina. El piroxicam és un fàrmac poc soluble en aigua i la seva inclusió en la ciclodextrina incrementa la solubilitat 50 vegades respecte a la del piroxicam base. Això fa que també s'incrementi la seva biodisponibilitat i, en conseqüència, que l'efecte antiinflamatori aparegui més ràpidament. Durant la primera hora, la inhibició de l'edema és amb el complex del 58 %, mentre que amb el piroxicam base resulta del 39 %. La dosi eficaç del complex és d'1,2 a 3,5 vegades més baixa que la del piroxicam base durant les hores immediates a l'administració.

També l'efecte analgèsic del complex és més ràpid que el del piroxicam. L'efecte màxim és del 99 % i es manifesta al cap de cinc minuts després d'haver-lo administrat oralment, mentre que en el cas del piroxicam en aquest temps només es veu un efecte del 78 %.

Els estudis farmacocinètics mostren que el t_{max} del complex és de 30-60 minuts, mentre que el del piroxicam base és de 2-4 hores. La inclusió molecular no modifica la distribució, el metabolisme ni l'eliminació de piroxicam.

Una altra característica que es modifica és la tolerància al fàrmac. Està demostrat que el complex redueix en un 50 % la incidència dels efectes indesitjables gastrointestinals en comparació del piroxicam, ja que com que s'absorbeix a gran velocitat, el contacte amb la mucosa és mínim.

La β -ciclodextrina no s'absorbeix, es metabolitza en el còlon i passa a dextrina lineal, maltosa i glucosa.

A Espanya les especialitats de piroxicam- β -ciclodextrina contenen 191,2 mg de complex, cosa que correspon a 20 mg de piroxicam, i són comercialitzades per Chiesi España. Es pot trobar en comprimits o sobres (Brexinil, Cycladol) o en comprimits efervescents (Cycladol Dref).

4.1.2. Sistemes transdèrmics

Una via que ha obtingut un gran èxit per a l'administració de fàrmacs en formes d'alliberació modificada és la via percutània. Els fàrmacs administrats per aquesta via s'anomenen en general sistemes transdèrmics i, contràriament a les formes tòpiques clàssiques, permeten un control de la posologia i el manteniment de l'alliberació en quantitat constant durant el temps d'aplicació. Són molt interessants per a tractaments de llarga durada, en els quals és suficient mantenir un nivell plasmàtic de principi actiu

baix però constant. Principalment un sistema transdèrmic està constituït per una sèrie d'elements (figura 7):

- Una pel·lícula protectora externa, impermeable a l'aigua i als components del sistema.
- Un reservori o una matriu que conté el principi actiu.
- Una membrana (facultativa) porosa que controla l'alliberació del principi actiu.
- Una capa adhesiva hipoal·lèrgica que pot recobrir tota la superfície del sistema o només l'extrem. Aquesta capa pot ser que no existeixi en el cas dels sistemes reservoris, en els quals aquests mateixos poden tenir propietats de bioadhesió cutània.
- Una làmina protectora interna que es retira abans de l'aplicació del sistema.

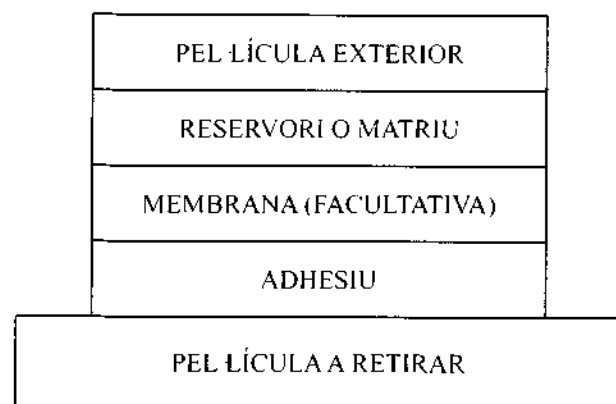


Figura 7. Esquema d'un sistema transdèrmic.

Segons l'existència o no d'una membrana d'alliberació, el sistema és de tipus reservori o matricial. En el primer cas, l'alliberació *in vitro* del principi actiu és constant en el temps i aquests sistemes són a priori més interessants per obtenir una alliberació contínua del fàrmac. En el segon cas, no hi ha membrana i l'alliberació *in vitro* del principi actiu no és constant en el temps.

Els sistemes transdèrmics de tipus reservori van ser desenvolupats per la companyia Alza Corporation i molts estan actualment comercialitzats.

El primer sistema transdèrmic comercialitzat als Estats Units va ser l'Scopoderm[®], de Ciba Geigy (actualment Transderm Scop[®], de Novartis) per a l'escopolamina. Aquest principi actiu és un potent antiemètic, però presenta un marge terapèutic petit i una vida mitjana curta. El sistema permet alliberar 1,0 mg de fàrmac durant tres dies i per aconseguir el mateix efecte terapèutic serien necessàries injeccions intramusculars de 0,2 mg d'escopolamina cada sis hores, cosa que equivaldria a 2,4 mg en els tres dies.

Un sistema similar a l'anterior és el que s'utilitza per a l'antihipertensiu clonidina clorhidrat (Catapres-TTS[®], de Boehringer Ingelheim, als Estats Units), dissenyat per alliberar una dosi constant durant 7 dies.

La comercialització d'un sistema transdèrmic de nitroglicerina per a la prevenció de l'angina de pit va constituir un dels èxits comercials més grans d'un producte farmacèutic. El sistema va ser introduït per Ciba Geigy als Estats Units (Nitriderm[®], actualment Transderm-Nitro[®], de Novartis; Nitroderm[®] TTS, a Espanya). L'aplicació més habitual és intermitent amb una administració durant 12 hores, seguida de 8-12 hores sense aplicació.

Un sistema semblant és el que s'aplica per a l'estradiol (Vivelle[®] i Vivelle-Dot[®], de Novartis als Estats Units; Estradot[®], a Espanya), el qual s'utilitza com a teràpia de substitució per compensar el dèficit hormonal que es produeix a la dona durant la menopausa. Encara que hi ha diversos tipus de posologia, el més habitual consisteix a mantenir el sistema durant tres o quatre dies en forma de cicles de tres setmanes amb una setmana de repòs. Les dosis d'estradiol administrades d'aquesta manera són de 20 a 40 vegades inferiors a les utilitzades per via oral.

Hi ha també sistemes matricials comercialitzats per a la nitroglicerina, com són el Nitrodur[®] (Key, Shering Plough) o el Deponit[®] (Schwartz). El sistema Nitradisc[®] (Pharmacia) conté la nitroglicerina adsorbida sobre lactosa i posada en suspensió en una barreja de polietilenglicol 400-aigua 40:60. Aquesta suspensió conté també una barreja de palmitat d'isopropil, oli mineral i una silicona que polimeritza a 60 °C en presència d'un agent de reticulació, amb la qual cosa s'origina una massa constituïda per compartiments de 10 a 40 micres de diàmetre que contenen la fase hidròfila i la major part de la nitroglicerina adsorbida sobre la lactosa. L'alliberació implica una dispersió i difusió ràpides de la nitroglicerina en la fase hidròfila i un repartiment cap a la fase polimèrica, en la qual la difusió del principi actiu es veu afavorida pel plastificant palmitat d'isobutil.

Un sistema transdèrmic matricial amb molt èxit és el que s'utilitza per a l'administració de nicotina, dintre d'un programa de desintoxicació per deixar de fumar. El més conegut és l'Habitrol[®], comercialitzat als Estats Units per Novartis; a Espanya, Nicotinell[®]. El sistema pot administrar nicotina durant 24 hores.

El fentanil també és aplicat amb el sistema transdèrmic. El producte Duragesic[®], de Johnson & Johnson (a Espanya Durogesic[®]), s'utilitza per al dolor crònic a dosis de 25, 50, 75 i 100 mg per hora. La tecnologia és d'Alza Corporation.

S'han fet moltes modificacions dels transdèrmics de més èxit. Així la companyia 3M va sortir al mercat americà el 1989 amb el Minitrans[®], que té la nitroglicerina conservada directament a l'adhesiu. A més, va ser el primer transdèrmic transparent de nitroglicerina que va sortir al mercat.

Utilitzant aquesta mateixa tecnologia aplicada a l'estradiol, 3M va desenvolupar Climara[®], en cooperació amb Belex Laboratories Inc., subsidiària de Schering A.G. Va ser introduït als Estats Units el 1995 per al tractament dels símptomes de la menopausa.

Va ser el primer estradiol transdèrmic que administrava l'estrogen durant una setmana i al mateix temps presenta una excel·lent adhesió a la pell (50). El 1999 Climara[®], a una dosi més baixa, va ser aprovat per l'FDA per a la prevenció de l'osteoporosi (51).

Un dels sistemes transdèrmics més nous és el que aplica la tecnologia de la iontoforesi. La iontoforesi és una tècnica no invasiva que facilita i controla la transferència de la molècula a través de la pell aplicant un corrent elèctric a molt baixa intensitat ($< 0,5 \text{ mA/cm}^2$). S'aconsegueix mantenir els nivells plasmàtics en estat estacionari fins que s'atura l'aplicació de corrent. A diferència dels sistemes transdèrmics clàssics, la iontoforesi pot ser aplicada a un gran nombre de fàrmacs, fins i tot a alguns pèptids i proteïnes. D'altra banda, es tracta d'un sistema indolor, segur i discret, compatible amb molts estats de la vida, i que pot alliberar el fàrmac amb diferents velocitats d'acord amb les necessitats.

El LidoSite[®] (Vyteris Inc.) utilitza aquesta tècnica i allibera lidocaïna amb la finalitat de produir una anestèsia local ràpida. Va ser aprovat per l'FDA el 2004 (22).

Alza Corp espera l'aprovació durant el 2006 als Estats Units i a Europa del seu sistema iontoforètic de fentanil clorhidrat, Ionsys[®], aplicat en el tractament del dolor postoperatori agut. Aquest sistema pot programar-ne l'alliberació amb una cinètica d'ordre zero, pulsativa o d'acord amb qualsevol altra segons demanda (22).

4.1.3. Via nasal

Aquesta via pot ser utilitzada tant per a molècules lipòfiles com hidròfiles. En el primer cas l'absorció a través de la mucosa nasal es fa per un mecanisme transcel·lular, mentre que en el segon es fa per un mecanisme paracel·lular, a través dels porus o espais de les unions intercel·lulars.

Els fàrmacs administrats per via nasal presenten les característiques següents:

- Són absorbits a través de la mucosa nasal via plexes nasals, d'elevada vascularització, i entren directament a la circulació sistèmica. Comparant-la amb la via oral, l'administració nasal presenta per als fàrmacs una absorció més ràpida, cosa que comporta nivells plasmàtics més elevats, similars a la via parenteral.
- Eviten el pas pel tracte digestiu, per la qual cosa la seva absorció no es veu afectada pel medi àcid ni els enzims digestius.
- Eviten l'efecte del primer pas, per la qual cosa no es veuen sotmesos a una metabolització extensiva al fetge.
- Poden passar, després de ser absorbits a través de la mucosa olfactiva, directament al sistema nerviós central.

Un exemple de fàrmac que s'administra per via nasal és el mesilat de dihidroergotamina, utilitzat en el tractament agut de la crisi de migranya (Migranal[®], als Estats Units, comercialitzat per Valeant). Aquest fàrmac s'absorbeix molt poc per via oral, però per via nasal presenta una biodisponibilitat del 32 %.

La via nasal, per les característiques ja esmentades, podria semblar una bona via per a productes polipeptídics. Però realment l'absorció de polipèptids per aquesta via és baixa, com demostren els sistemes nasals comercialitzats per a la calcitonina, oxitocina o per als anàlegs de la gonadorelina (Follicle stimulating hormone-releasing factor). Es pot incrementar l'absorció utilitzant tècniques de bioadhesió. Amb molècules de baix pes molecular, com la insulina o calcitonina, és possible millorar la biodisponibilitat a més del 10 % utilitzant microesferes bioadhesives elaborades amb midó o materials similars combinats amb un polímer bioadhesiu, com per exemple quitosan.

En el seu informe d'R+D de finals de 2004, Pfizer va anunciar que durant el 2005 presentaria el Registre als Estats Units d'un

producte per inhalació pulmonar que conté insulina, Exubera, en desenvolupament amb Sanofi-Aventis i Nektar Therapeutics. Un cop presentat, l'autorització s'ha anat endarrerint perquè les administracions han demanat estudis de seguretat pulmonar. Els resultats d'aquests estudis han mostrat una bona seguretat pulmonar i tant l'FDA com l'Agència Europea van autoritzar el mes de gener de 2006 la comercialització d'aquest nou medicament, la qual va començar a Alemanya i Irlanda durant el mes de maig, i en el qual els diabètics han dipositat tantes esperances. (23-27).

4.2. Sistemes de vectorització

4.2.1. Liposomes

Els liposomes (figura 8) són vesícules esfèriques col·loïdals d'una mida que pot anar de 20 nm a centenars de μ m, constituïdes per una o diverses bicapes lipídiques unilaminars o multilaminars que envolten un espai intern aquós susceptible d'englobar medicaments. Les membranes o capes dobles estan compostes per fosfolípids purs o en combinació amb altres molècules amfipàtiques com esterols o àcids o bases de cadena llarga.

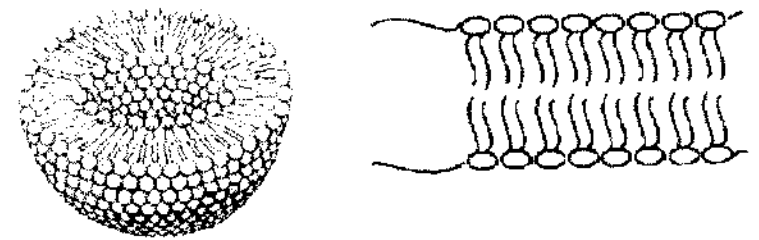


Figura 8. Esquema d'un liposoma.

Aquestes vesícules poden contenir substàncies hidrosolubles a l'espai aquós central o en els corresponents espais aquosos interbilaminars, o bé substàncies liposolubles que es poden inserir a la paret lipídica o fins i tot substàncies amfifíliques en les quals

la part hidròfila s'orienta cap a la fase aquosa i la lipòfila, cap a la part lipídica.

Els liposomes constitueixen un sistema de vectorització que fa més de 20 anys semblava que passaria de l'ambient universitari a l'aplicació pràctica industrial. Les perspectives, però, no es van complir i van quedar relegats a l'ambient cosmètic. Això va ser causat principalment per dos motius. El primer era que es metabolitzen en el fetge pel sistema reticuloendotelial, la qual cosa frustrava la possibilitat pràctica d'utilitzar-los com a transportadors de fàrmacs a altres òrgans i teixits. El segon motiu era la seva poca estabilitat, que no permetia obtenir productes amb un període de validesa raonable per poder ser comercialitzats.

Però les millores, tant en la puresa dels lípids que s'utilitzen en la composició com en els processos d'obtenció dels liposomes, els nous productes coadjuvants i certes tècniques de vectorització, han fet que els liposomes siguin avui en dia una realitat més pràctica en l'àmbit farmacèutic, cosa que fa preveure un futur d'èxit per a aquestes formes de vectorització.

Quan s'administren per la via intramuscular els liposomes poden prolongar la retenció del fàrmac en el lloc d'aplicació, i si la seva mida és inferior a 100 nm poden passar al sistema limfàtic i acumular-se intactes en els nòduls limfàtics, especialment si presenten càrrega superficial negativa.

La via més important per als liposomes és la intravenosa. Quan s'administren per aquesta via els liposomes interactuen fortament amb les proteïnes plasmàtiques a causa de la gran superfície específica que desenvolupen (diverses desenes de m^2/g). Aquesta afavoreix la creació d'interaccions hidròfobes fortes entre la superfície del vector i de determinades proteïnes sèriques anomenades opsonines (immunoglobulines del grup g: IgG, elements del complement, fibronectina, etc), les quals són reconegudes per receptors específics localitzats als macròfags del sis-

tema dels fagòcits mononuclears (fetge, melsa, moll de l'os). Els vectors recoberts d'opsonines que circulen a la sang són captats principalment per les cèl·lules de Kupffer (macròfags del fetge) i pels macròfags de la zona marginal de la melsa, els quals tenen receptors específics per a les opsonines. Després d'haver interactuat amb el receptor macrofàgic, els vectors passen a l'interior de la cèl·lula per endocitosi i acaben en els lisosomes, on poden ser degradats pels seus enzims. Aquesta distribució hepatoesplènica és afavorida per l'estructura histològica de l'endoteli vascular, el qual, a nivell d'aquests teixits, presenta un caràcter discontinu, i permet el pas dels liposomes.

La distribució a l'organisme dels liposomes s'ha aprofitat per vectoritzar molècules d'interès terapèutic a nivell d'aquests teixits i tractar diverses patologies, principalment el càncer hepàtic. És el que s'anomena vectors de primera generació. A més, en determinats casos, ha permès reduir la perillositat de certs medicaments, apartant-los dels teixits on podrien exercir la seva toxicitat. D'aquesta manera, per exemple, la toxicitat cardíaca de la doxorubicina s'ha pogut reduir després de la capsulació en liposomes.

Però l'acumulació principalment hepàtica dels liposomes pot representar un greu inconvenient quan l'objectiu de vectorització és un altre òrgan o teixit. Aquest problema s'ha pogut solucionar amb els anomenats vectors de segona generació. En aquests vectors s'aplica el concepte fisicoquímic de repulsió estèrica. El recobriment dels liposomes amb polímers hidròfils i flexibles, com el polietilenglicol (PEG), diversos tipus de poloxàmer, poloxamines o polisacàrids, impedeix les opsonines d'adsorbir-se a la seva superfície. Aquesta propietat es veu afavorida si a més s'estableixen unions covalents d'aquests polímers amb copolímers amfífils (àcid polilàctic, policaprolactona, policianoacrilat). Després de l'administració intravenosa, aquests liposomes pegilats es caracteritzen per una semivida plasmàtica prolongada i una captura hepàtica reduïda. El caràcter "furtiu" (absència de reconeixement per part dels macròfags) és més pronunciat si els liposomes són de mida petita.

Els agents antitumorals més habituals no diferencien entre cèl·lules canceroses i cèl·lules normals, i en conseqüència produeixen toxicitat sistèmica i efectes adversos. Conseqüentment, l'administració sistèmica d'aquests fàrmacs causa efectes secundaris en altres teixits, com són supressió de la medulla òssia, cardiomiopatia i neurotoxicitat, la qual cosa limita la màxima dosi permesa. A més, la ràpida eliminació i àmplia distribució en òrgans i teixits no desitjats requereix l'administració de grans quantitats de fàrmacs, poc econòmica i freqüentment complicada a causa de la toxicitat inespecífica.

La tècnica de pegilació esmentada s'aplica als liposomes de l'especialitat Caelix (figura 9), comercialitzada a Espanya per Schering Plough, la qual conté un complex de citrat de doxorubicina corresponent a 50 mg de doxorubicina clorhidrat, encapsulada en liposomes recoberts amb radicals metoxipolietilenglicol. Es tracta d'un producte que aporta la dosificació necessària per al tractament d'algunes setmanes. S'administra per via intravenosa per al tractament del sarcoma de Kaposi, càncer de mama i càncer d'ovari. La mida dels liposomes és suficientment petita (100 nm

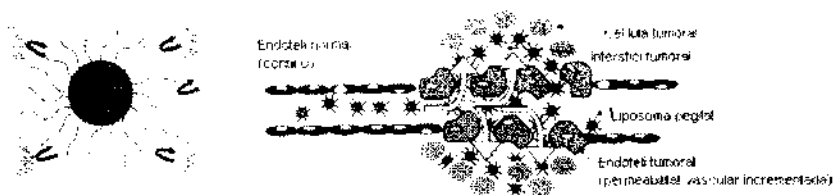
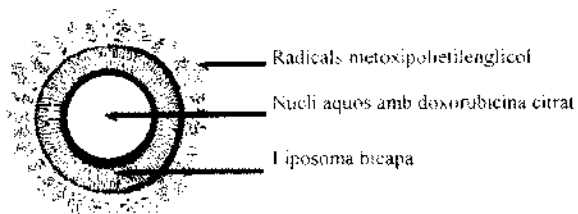


Figura 9. Representació d'un liposoma pegilat de doxorubicina (Caelix[®]) i de la vectorització a les cèl·lules tumorals.

de mitjana) per difondre selectivament a través de l'endoteli vascular tumoral, el qual té la permeabilitat vascular incrementada. La doxorubicina es fa disponible en el moment que els liposomes extravasen i penetren en el compartiment tissular.

Moltes universitats i companyies privades estan desenvolupant noves tècniques de vectorització de liposomes per a productes anticancerosos, en el que s'anomena vectors de tercera generació, i en aquest cas també és la doxorubicina el fàrmac més utilitzat.

La idea és la incorporació d'anticossos a la superfície del liposoma contra antigens sobreexpressats existents a les cèl·lules canceroses (figura 10). Les proteïnes involucrades en els processos d'adhesió cel·lular, com per exemple la laminina, constitueixen un bon exemple i representen unes dianes clau en l'aplicació d'aquesta tècnica.

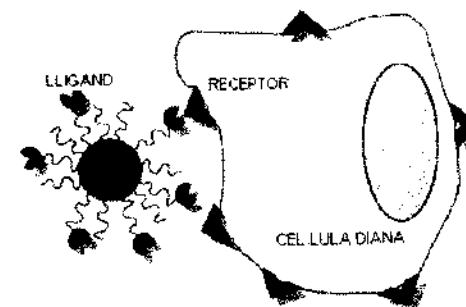


Figura 10. Representació esquemàtica de la vectorització d'un liposoma a una cèl·lula diana gràcies a un lligand de reconeixement.

Primer se sintetitzen fragments peptídics presents en el centre actiu de la laminina i actius davant el receptor cel·lular d'aquesta proteïna, els quals posteriorment es derivatitzen per poder ser ancorats a la superfície dels liposomes. A la darrera etapa es preparen liposomes de mida petita que contenen doxorubicina i que presenten el fragment peptídic a la superfície.

D'aquesta manera s'aconsegueix que els liposomes tinguin tendència a adherir-se a les cèl·lules tumorals i alliberin el principi actiu, que actuarà directament en el lloc d'acció. Així els nivells de doxorubicina en el teixit tumoral es poden mantenir més de 24 hores, cosa que no succeeix quan s'administra la mateixa dosi de doxorubicina lliure.

Un altre camp en el qual els liposomes estan adquirint una bona posició és el tractament del dolor. Així, per exemple, Endo Pharmaceuticals va comercialitzar als Estats Units el producte DepoDur, una injecció de liposomes d'alliberació prolongada que conté sulfat de morfina, per al tractament del dolor després de cirurgia major. Es tracta de la primera injecció epidural de dosi única que produeix 48 hores de control del dolor. El producte, antigament conegut com a DepoMorphine, llicència de Skye-pharma, va ser aprovat als Estats Units al maig de 2004 (58) i al Regne Unit el mes d'abril de 2006 (28) (29).

Inex Pharmaceuticals i Enzon Pharmaceuticals (abans Onco TS) han desenvolupat uns liposomes de vincristina, Marquibo, per al tractament del limfoma de Hodgkin; producte que es va presentar a l'FDA perquè s'aprovés de manera accelerada. Encara que l'Administració americana ha demanat altres estudis clínics de fase III i no ha acceptat l'aprovació accelerada, les companyies confien a tenir el producte aprovat en un període raonable de temps (30).

Altres liposomes ja comercialitzats són els següents:

- Daunoxome, de Gilead Sciences, format per liposomes de daunorubicina, per al tractament del sarcoma de Kaposi en SIDA avançada. S'administra una dosi cada dues setmanes.
- Depocyt, de Skyepharma, format per liposomes de citarabina, per al tractament de meningitis limfomatosa, que s'administra per via intratecal en forma d'una injecció cada dues setmanes.

4.2.2. Nanopartícules

Les nanopartícules es poden definir, de forma general, com a sistemes sòlids col·loïdals amb una mida de partícula entre 10 i 100 nm, en els quals el principi actiu està dissolt, atrapat, encapsulat i/o adsorbit en una matriu polimèrica que forma el vehicle portador o vector. Els polímers poden ser biodegradables i els més utilitzats són els naturals: alginats, pectines, col·lagen i sobretot quitosan, que a més té propietats bioadhesives. També es poden utilitzar polímers sintètics biodegradables i els més utilitzats són els polièsters de l'àcid làctic i/o glicòlic.

Segons l'estructura física de les nanopartícules (figura 11), es poden classificar en nanoesferes, partícules compactes de polímer que engloben la substància utilitzada, que és alliberada per simple difusió des de la matriu cap a l'exterior o després de la degradació del polímer, i nanocàpsules, partícules formades per una càpsula de polímer que conté un volum intern que actua com a reservori, lipídic o no, on està dissolt el principi actiu.

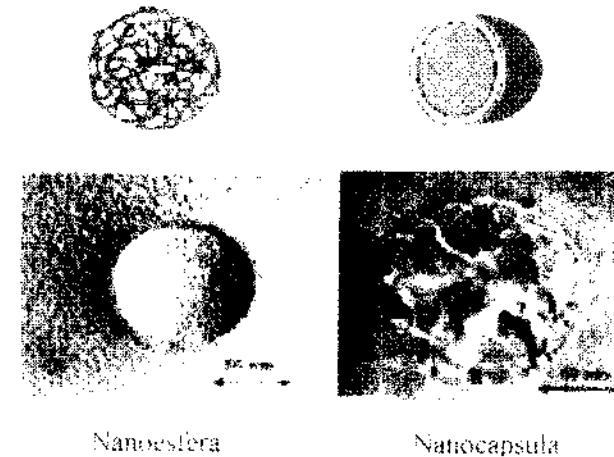


Figura 11. Estructura i microfotografia d'una nanoesfera i una nanocapsula.

La utilització de les nanopartícules s'està generalitzant a tots els àmbits comercials, fins i tot el farmacèutic, i constitueix el que

s'ha anomenat revolució nanotecnològica. Aquesta revolució ha estat possible en gran mesura gràcies al progrés en les tècniques de visualització i caracterització dels sistemes nanomètrics i, en definitiva, a un millor coneixement dels materials d'aplicació biològica. Els extraordinaris descobriments en el camp de la biologia cel·lular i molecular i el naixement de la genòmica i de la proteòmica han permès avançar molt en els mecanismes d'interacció dels nanomaterials amb les cèl·lules i el seu entorn biològic.

Una de les fites més significatives en l'àrea de les denominades nanobiotecnologies ha estat, sens dubte, el disseny de nanosistemes altament especialitzats en l'alliberament controlat i selectiu de fàrmacs. Aquests sistemes han adquirit recentment la denominació de nanomedicines o nanomedicaments. La definició debatuda a la Fundació Europea de les Ciències (European Science Foundation: ESF) del terme nanomedicina o nanomedicaments conclou que són sistemes complexos de mida nanomètrica, constituïts com a mínim per dos components, un dels quals és un principi actiu, de manera que el conjunt s'utilitza per prevenir, pal·liar, curar o diagnosticar malalties. L'altre o els altres components formen una nanoestructura amb la funció de resoldre els problemes intrínsecs dels fàrmacs, com són l'escassa solubilitat, baixa permeabilitat, inestabilitat en fluids biològics i inadequada biodistribució. Així la nanomedicina representa un procés de formulació avançat que aporta beneficis rellevants als fàrmacs, tals com permetre l'administració de macromolècules d'origen biotecnològic (pèptids, proteïnes, vacunes i plasmidis) per vies alternatives a les parenterals, com la via oral, nasal o sublingual; millorar l'estabilitat dels fàrmacs en els fluids biològics; prolongar el seu temps de residència en el torrent sanguini, i modificar el perfil de biodistribució.

En un informe de mercat publicat per Kalorama Information (New York, USA), titulat *Nanotecnologia Molecular en Medicina*, es diu "el mercat mèdic potencial per a la nanotecnologia molecular es gairebé il·limitat". L'estudi prediu un increment en

l'aplicació de la nanotecnologia molecular a les indústries farmacèutiques i biotecnològiques, amb una punta de creixement entre el 2001 i el 2020. El mercat per a la nanotecnologia molecular tindrà un increment en l'aplicació a les indústries farmacèutiques i biotecnològiques, en totes les etapes del desenvolupament dels medicaments, des de les formulacions per a una òptima alliberació dels fàrmacs fins a l'alliberació intracel·lular en els mitjans de diagnòstic utilitzats en clínica (31).

Un gran camp d'aplicació és el desenvolupament de nanopartícules per alliberar fàrmacs anticancerosos de baix pes molecular i pèptids tumorespecífics. L'informe preveu que el mercat d'alliberació de medicaments per a la teràpia del càncer creixerà de més de mil milions de dòlars el 2004 a més de 2.300 milions el 2010, i que els productes nanotecnològics representaran el 2010 entre l'u i el dos per cent de tots els medicaments (31).

D'acord amb l'informe *L'impacte de la nanotecnologia en el descobriment de fàrmacs: desenvolupaments globals, anàlisis de mercat i previsions futures*, elaborat per la consultora americana NanoMarkets, les nanomedicines generaran beneficis de 1.300 milions d'euros el 2009 i de 2.500 milions el 2012 (32).

Tot el que s'ha explicat de la distribució i metabolització dels liposomes es també vàlid per a les nanopartícules. D'aquesta manera amb nanopartícules també poden obtenir-se vectors de primera, segona i tercera generació. A la figura 12 es pot veure l'esquema d'una nanopartícula de tercera generació bioconjugada amb diferents lligands.

La companyia suïssa Debiopharm ha signat un acord per aplicar la tecnologia de nanopartícules d'alliberació de fàrmacs desenvolupada per la companyia japonesa Nano Carrier a un nou compost anticancerós de platí, el DACH-platí-PEG-àcid poliglutàmic (Medicelle DACH platí), per al qual les dades preclíniques suggereixen una millora de la selectivitat, eficàcia i toxicitat mit-

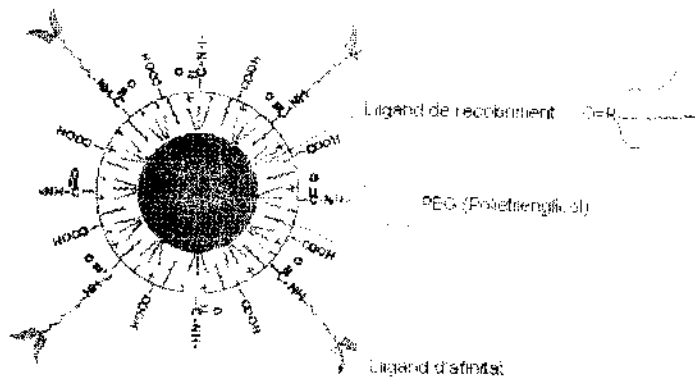


Figura 12. Esquema d'una nanopartícula bioconjugada amb diferents lligands.

jançant l'increment de la retenció del principi actiu per part del tumor (33).

El paclitaxel és un fàrmac anticancerós efectiu per al tractament de carcinoma d'ovari, mama, còlon i pulmó. A causa de la baixa solubilitat, el producte disponible en el mercat és una solució del principi actiu en Cremophor EL (oli de ricí polioxietilènat) i etanol, anomenada Taxol, de Bristol Myers Squibb. La formulació utilitzada en el desenvolupament de la nova especialitat Abraxane, d'American BioScience, aprovada per l'FDA per al tractament de càncer de mama metastàtic al gener de 2005, és una suspensió de nanopartícules d'albúmina que contenen paclitaxel. A més d'eliminar els efectes secundaris causats per l'elevada toxicitat de la formulació de Cremophor EL, que abasten reaccions d'hipersensibilitat, nefrotoxicitat i neurotoxicitat, té l'avantatge de poder accedir als receptors d'albúmina presents a la superfície de les cèl·lules canceroses, la qual cosa millora substancialment l'alliberació del fàrmac. (34-36)

Molts càncers humans sobreexpressen receptors o antigens que permeten l'absorció eficaç de fàrmac via endocitosis mitjan-

çant un receptor. Tenint en compte que les glucoproteïnes no poden bombejar fora els conjugats de polímer-fàrmac que han entrat a la cèl·lula, aquesta vectorització activa té l'avantatge potencial de vèncer la múltiple resistència a l'entrada del fàrmac. Per exemple, el receptor de superfície cel·lular per al folat és inaccessible en el cas de cèl·lules sanes, però es troba sobreexpressat en la superfície de cèl·lules canceroses. Estudis de ressonància plasmàtica de superfície van revelar que nanopartícules de cianoacrilat pegilades folat-conjugades tenien 10 vegades més afinitat pel receptor folat que el folat lliure. La microscòpia confocal va demostrar que existeix una absorció selectiva i endocitosis de nanopartícules folat-conjugades per part de les cèl·lules tumorals amb receptors de folat (34).

L'angiogènesi, és a dir la vascularització de tumors, pot constituir un bon objectiu per a la vectorització de fàrmacs. Un nombre ampli d'agents inhibidors de l'angiogènesi estan actualment en fase d'assaig clínic. La teràpia antiangiogènica pot prevenir la neovascularització mitjançant la inhibició de la proliferació, migració i diferenciació de les cèl·lules endotelials. Un dels marcadors més específics que diferencien capil·lars formats recentment a partir dels seus duplicats madurs és la Integrina $\alpha_v\beta_3$. Encara que totes les cèl·lules endotelials utilitzen receptors integrina per adherir-se a les submatrius extraluminals, només durant l'angiogènesi es troba un únic receptor integrina $\alpha_v\beta_3$ sobre la superfície luminal de la cèl·lula endotelial. Lligands selectius $\alpha_v\beta_3$ d'alta afinitat, com el Arg-Gly-Asp (RGD), han estat identificats gràcies a estudis d'exposició de fags. La forma cíclica que conté un RGD forçat conformacionalment té més elevada afinitat d'unió que la forma lineal. Actualment s'estan estudiant nanopartícules pegilades conjugades amb RGD cíclic que contenen doxorubicina. D'aquesta manera es poden adherir selectivament a aquestes cèl·lules i alliberar el fàrmac al lloc d'acció (34).

Existeixen altres conjugats de polímer-proteïna:

- Pegasys , de Roche, format per nanopartícules d'Interferó α -2a pegilat, per al tractament de l'hepatitis C.
- PEG-Intron , de Shering Plough, format per nanopartícules d'Interferó α -2b pegilat, per al tractament de l'hepatitis C.
- Adagen , d'Enzon, format per nanopartícules d'adenosina-deaminasa (ADA) pegilada per a ús pediàtric en immunodeficiències congènites.
- Oncaspar (pegaspargasa), d'Enzon, format per nanopartícules de L-asparaginasa pegilada per al tractament de leucèmia en pacients al·lèrgics a L-asparaginasa.

La importància de la nanotecnologia aplicada als diferents àmbits no ha estat infravalorada pels governs dels diversos països, que la consideren un camp estratègic. En aquesta línia, el BOE n.º. 231, del 24 de setembre de 2004, feia pública l'Ordre del Ministeri d'Educació i Ciència del 10 de setembre per la qual s'estableixen les bases de concessió i es fa pública la convocatòria per a l'any 2005 d'ajuts per a la realització de projectes d'investigació corresponents a l'Acció Estratègica de Nanociència i Nanotecnologia en el marc del Pla Nacional de Recerca Científica, Desenvolupament i Recerca Tecnològica 2004–2007. Aquests ajuts són per a centres d'R+D públics i privats sense ànim de lucre (37).

D'altra banda, aquesta Ordre deia el següent: *En conseqüència, i tenint en compte que la nanotecnologia pot ser considerada com a part d'una nova revolució que es projectarà en nombrosos àmbits de la vida quotidiana, es donarà prioritat a projectes concrets d'elevat caràcter innovador...* Posteriorment menciona els objectius prioritaris, entre els quals hi ha la biotecnologia, biomedicina, nanodispositius i nanobiosensors, per a la detecció i identificació de substàncies i biomolècules.

En aquesta línia Espanya crearà durant 2006 un centre de recerca en bioenginyeria, biomaterials i nanomedicina, dintre dels set centres de recerca biomèdica coneguts amb el nom de CIBER, centres amb entitat jurídica però sense ubicació física

única. L'objectiu d'aquests nous centres, que juntament amb les RETICS ("Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria") conformaran les estructures de recerca en la xarxa del Sistema Nacional de Salut, és donar prioritat a determinades àrees d'interès especial per a la població (38) (39).

D'altra banda el CSIC i la Generalitat van acordar la creació d'un nou Centre de Recerca en Nanociència i Nanotecnologia ("Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología": CIN2) en la Universitat Autònoma de Barcelona. La Generalitat aportarà 8 mil·lions d'euros per a l'equipament i el CSIC 8 més per a la construcció de l'edifici de 6.500 m², que ha de quedar finalitzat durant 2008.(40)

La nanotecnologia també va ser definida com una revolució industrial en l'article de *La Vanguardia* en la secció de tecnologia, de diumenge 8 de maig de 2005, segons el qual aquest sector emergent va moure en el món l'any 2004 uns 6.700 milions d'euros, hi van treballar als Estats Units 20.000 investigadors, i es van aprovar 5.818 patents. En van quedar 1.717 pendents d'aprovació (41).

Actualment a Espanya hi ha el grup Nanospain constituït en xarxa informàtica (www.nanospain.org) que el mes de març de 2006 va fer la seva tercera trobada anual. En l'àmbit europeu existeix el projecte Nano2Life, xarxa d'excel·lència tecnològica que pretén superar amb polítiques comunes la fragmentació que es dona a Europa en l'R+D de nanotecnologies aplicades a la medicina. Està enquadrada en el VI Programa Marc d'R+D de la Unió Europea. De les 23 entitats (d'onze països diferents) que conformen Nano2Life, el laboratori de nanobioenginyeria del Parc Tecnològic de Barcelona és l'únic representant espanyol. La seva tasca és coordinar la relació entre la investigació i les indústries i impulsar les relacions amb la indústria biotecnològica i farmacèutica a escala europea. La branca espanyola de Nano2Life rep el nom de Nanomed Spain. Per al VII Programa marc de la UE, s'ha inclòs un substancial increment dels recursos per a la

que és avui, segons *La Vanguardia*, la tecnologia industrial més avançada entre les avançades.

Nanomed Spain, constituïda com a plataforma espanyola de nanomedicina (www.nanomedspain.net), està formada per 70 organismes entre empreses, centres de recerca, centres tecnològics, hospitals i representants de l'Administració pública. Aquesta plataforma opina que en Espanya la nanomedicina es troba en estat embrionari i que cal un enfortiment d'un sector industrial que faci possible que les trobades científiques i tècniques puguin ser transferides en aplicacions concretes dintre del sistema sanitari. (42).

Des del punt de vista industrial, set companyies farmacèutiques espanyoles han creat el consorci Nanofarma: Pharmamar, Neuropharma i Genómica, del grup Zeltia, juntament amb Rovi, Faes Farma, Dendrico i Lipotec. El Consorci, finançat el 46 % pels programes Cenit del Ministeri d'Indústria, té com objectiu l'ús de la nanotecnologia per obtenir nous sistemes d'alliberació de determinades molècules per via oral i parenteral (43) (44).

Una indicació del futur que pot tenir la nanotecnologia ve donada perquè tant l'agència europea com l'americana han començat a formar avaluadors experts en aquest tema, pensant que el nombre de registres basats en aquesta tècnica s'incrementaran substancialment en els propers anys. (45) (46).

4.2.3. Micropartícules

Les micropartícules són en tot semblants a les nanopartícules, de les quals es diferencien perquè tenen una mida superior. Així les microesferes solen tenir una mida entre 0,1 i 50 μm , mentre que les microcàpsules poden fins i tot superar 1 mm.

El laboratori Tanabe ha comercialitzat al Japó un producte basat en una formulació diària de sulfat de morfina d'alliberació sostinguda, que s'anomena P-guard. El producte utilitza vesícules de

difusió controlada desenvolupades per Watson Pharmaceuticals, que comprèn micropartícules hidrosolubles dintre d'un polímer insoluble que recobreix el principi actiu per donar una dissolució controlada. Tanabe ja comercialitzava al Japó injectables de clorhidrat de morfina, per al tractament del dolor causat per càncer (47).

El mes de juny de 2005 l'FDA va aprovar una formulació unidosi d'azitromicina de la companyia Pfizer. Es tracta d'una formulació de microesferes, que s'administra en una dosi única de 2 g que s'allibera lentament a l'intestí. En el darrer congrés de l'ICAAC (Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy), que es va dur a terme l'octubre de 2004, es van presentar tres estudis comparatius entre les microesferes i altres tractaments prescrits freqüentment. Els resultats mostren que l'azitromicina a dosi única subministra tractament suficient per al curs complet d'una teràpia antibacteriana (48).

Existeixen dues especialitats ja comercialitzades a Espanya en forma de microcàpsules:

- Decapeptyl[®], d'Ipsen. És un sistema de micropartícules de triptorelina que tenen combinació d'àcids làctic i glicòlic com a polímer. Tenen una mida inferior a 200 μm i permeten l'administració mensual i trimestral del fàrmac, segons la proporció làctic-glicòlic, 1/1 (mensual) i 60/40 (trimestral).
- Procrin[®], d'Abbot-Takeda. És un sistema molt semblant a l'anterior, però aplicable al principi actiu leuprorelina. En aquest cas la proporció mensual també és 1/1, però la trimestral és 75/25.

5. Exit de les petites companyies de desenvolupament

La importància de les formes d'alliberació modificada i de vectorització fa que petites companyies dedicades al desenvolupament

pament tinguin un gran èxit i que grans companyies multinacionals estiguin establint aliances estratègiques amb elles.

Aquestes petites companyies ofereixen, en front de les seves germanes grans, unes estructures més reduïdes i amb una eficàcia més gran.

Per exemple, Glaxo-SmithKline va establir el 2003 un acord amb la companyia americana Flamel Technologies per desenvolupar una formulació diària de carvedilol, un betabloquejador utilitzat com a antihipertensiu. Actualment GSK ha cobert els costos d'aquesta companyia perquè li subministri quantitats comercials (49).

Un altre exemple d'aliança és la que relaciona Bayer i la companyia holandesa Zilip-Pharma. Desenvoluparà una formulació de dosi setmanal del seu factor VIII recombinant Kogenate . El treball amb Zilip-Pharma es centrarà en la formulació del producte utilitzant una tecnologia de liposomes pegilats. Actualment les formulacions actuals d'aquest producte s'han d'administrar entre cada 6 i cada 24 hores (50).

La companyia Emisphere ha signat un acord amb Novartis per desenvolupar una formulació oral de PTH utilitzant la tecnologia Eligen , la qual usa transportadors sintètics que transporten les micromolècules terapèutiques a través de les membranes biològiques, com la del tracte gastrointestinal, sense alterar la forma química de la molècula ni la seva integritat biològica (51). També ha establert un acord amb Roche per aplicar la mateixa tecnologia a compostos de baix pes molecular aprovats per a les malalties relacionades amb els ossos, com per exemple, l'ibandronat (52).

6. Reflexió final

El desenvolupament galènic viu un moment molt dolç gràcies a la importància que ha adquirit dintre de les diferents etapes

d'R+D. Encara que actualment aquesta tasca és realitzada per equips pluridisciplinaris, el farmacèutic, per la seva formació rebuda durant els estudis de la llicenciatura i la seva visió global com a especialista del medicament, gaudeix d'una posició privilegiada per liderar aquests grups. És a les nostres mans saber aprofitar-ho.

7. Bibliografia

1. Van der Haak, M., Karmeni, F. Lowest number of launches. *Drug Development 2001. CMR International*: 4-5.
2. Kermani, F. Generic companies: Aspirin to innovate. *Journal of Generic Medicines*. 1 (4): 336-346 (2004).
3. Pharmafocus. R&D Handbook. 4-7 p. 18-31 p. 2005. Wiley Pharmafile Ltd., London.
4. *Diario Médico*. Miércoles 25 de mayo de 2005: 16-18, 26-32, 34-38, 40-50.
5. Los Veinticinco aprueban un programa marco de I+D que aún está sin presupuesto. *El Global*. 5 al 11 de diciembre de 2005: 7.
6. Urzay, J. La Plataforma Innovadora, un impulso para la I+D. *Farmacia & Industria*. Septiembre 2006: 14.
7. *Panorama Actual del Medicamento*. Número extraordinario 25 aniversario: 33 (2001).
8. Revisión (PAM 280). *El Farmacéutico*. 297: 56 (2005).
9. Does lack of launches spell end of expansion. *Scrip Daily News Alert*. 01.02.2005. Ref. 14214.
10. Is pharmaceutical innovation in crisis? *Scrip Daily News Alert*. 08.12.2004. Ref. 57409.
11. Procter&Gamble withdraws Intrinsa NDA. *Scrip Daily News Alert*. 23.12.2004. Ref. 59401.
12. FDA panel rejects P&G Intrinsa. *Scrip Daily News Alert*. 03.12.2004. Ref. 56501.
13. J&J drops controlled-release Topiramate. *Scrip Daily News Alert*. 07.12.2004. Ref. 57203.
14. Late-stage failures cause headaches in 2004. *Scrip Daily News Alert*. 01.02.2005. Ref. 14215.
15. Blockbuster product patent expiry. *Journal of Generic Medicines*. 1 (3): 273-280 (2004).

16. Hutchins, M. Extending the monopoly- How "secondary patents" can be used to delay or prevent generic competition upon expiry of the basic product patent. *Journal of Generic Medicines*. 1 (1): 57-71 (2003).
17. Successfully exploiting the commercial potential of drug delivery systems. *IIR Conference*. London. 30-31 June 1994.
18. Solapharm aims for new uses for Cardiovasculars. *Scrip Daily News Alert*. 26.11.2004. Ref. 55505.
19. Note for Guidance on Drug Development. *ICH Q8*. London. 1 December 2004.
20. Moreno, M. A. ICH Q8 Drug Development. Quality by design. La nueva forma de desarrollo de productos y procesos. *XXV Symposium AEFI*. Barcelona. 3-4 octubre 2005.
21. Quality Risk Management. *ICH Q9*. London. 20 May 2005.
22. Guy, R. H. Campos de aplicación y fabricación de los sistemas de liberación modificada. *XXIV Symposium AEFI*. Córdoba, 18-19 de noviembre de 2004.
23. Pfizer reveals US Exubera filing plans. *Scrip Daily News Alert*. 02.12.2004. Ref. 56404.
24. FDA panel to review Pfizer's Exubera and BMS's Pargluva. *Scrip*. 27.07.05. No. 3075.
25. Exubera wins EU positive opinion. *Scrip Daily News Alert*. 14.10.05. Ref. 50591.
26. US FDA delays Exubera decision. *Scrip*. 02.11.05. No. 3103.
27. Exubera's US launch faces training delays. Exubera dosing schedule poses risk of serious errors, US safety group claims. *Scrip*. 26.06.06. No. 3177.
28. Endo launches Depodur in the US. *Scrip Daily News Alert*. 08.12.2004. Ref. 57303.
29. Skyepharma's Depodur gets UK approval. *Scrip*. 03-05.05.2006. N° 3153/54
30. FDA advisors reject Inex's Marquibo. *Scrip Daily News Alert*. 02.12.2004. Ref. 56401.
31. Molecular Nanotechnology Markets gain Momentum. *Pharmaceutical Discovery*. 4 (9): 14-15 (2004).
32. Nano-enabled drug market to reach \$ 2.5 Billion. *Scrip Daily News Alert*. 18.03.2005. Ref. 20523.
33. Debiopharm to use nanocarrier technology. *Scrip Daily News Alert*. 25.04.2005. Ref. 26118.
34. Nie, S., Kim, G.J. Cancer nanotechnology, bioconjugate nanoparticles for targeted drug delivery. *Screening trends in Drug Discovery*. 6 (2): 14-16 (2005).
35. Taiho gains Japanese rights to paclitaxel formulation. *Scrip*. 23.10.05. No. 3109.
36. AstraZeneca to co-promote albumin-bound taxane. *Scrip*. 03-05.05.2006. N° 3153/54.
37. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*. n. 231. Ref. 16572, Viernes 24 de septiembre de 2004: 31823-31828.
38. Spain to promote nanomedicine as new research area. *Scrip Daily News Alert*. 04.09.2006. Ref. 45107
39. Instituto de Salud Carlos III. Nota de Prensa. <http://www.isciii.es/htdocs>.
40. Ambrojo, J.C. El CSIC y la Generalitat invertiran 16 millones en un centro de nanociencia. *El País. Cataluña*. 19.07.06.
41. Gallego, N. El despegue de la Nanotecnología. *La Vanguardia*. Dinero. 8 de mayo de 2005: 5.
42. Spanish Pharma Companies to develop Nanotechnology. *Scrip Daily News Alert*. 14.03.2006. Ref. 20220.
43. Nanofarma, a la vanguardia en la liberación de fármacos. *Correo Farmacéutico*. 05-11.06.2006.
44. La Plataforma de la Nanotecnología anima a impulsar la investigación. *La Vanguardia, Economía*. Domingo. 24 de Septiembre 2006: 79.
45. "Nanomedicines" to be a challenge for regulators. *Scrip*. 16.08.06. No. 3183.
46. US FDA sets up nanotechnology task force. *Scrip*. 18.08.06. No. 3184.
47. Tanabe launches sustained-release oral Morphine in Japan. *Scrip Daily News Alert*. 07.03.2005. Ref. 19120.
48. Pfizer files breakthrough single-dose Azithromycin. *Scrip Daily News Alert*. 10.11.2004. Ref. 33305.
49. Flamel signs Carvedilol supply deal with GSK. *Scrip Daily News Alert*. 04.01.2005. Ref. 10228.
50. Bayer signs \$100 Million deal for long-acting Kogenate. *Scrip Daily News Alert* 23.11.2004. Ref. 55213.
51. Emisphere lines up new PTH Partner. *Scrip Daily News Alert*. 02.12.2004. Ref. 56405.
52. Emisphere and Roche in oral formulation agreement. *Scrip Daily News Alert*. 19.11.2004. Ref. 54506
53. Shallard, S. Great expectations. *European Pharmaceutical Executive*. May-June: 18-21 (2005).

54. GPHA blames FDA as biogenerics lose steam in US. *Scrip Daily News Alert*. 17.11.2004. Ref. 54310.
55. Anchen seek generic version of Wellbutrin XL. *Scrip Daily News Alert*. 19.11.2004. Ref. 54512.
56. Cemeli, J. Entorno tecnológico del medicamento. *Discurso leído en el acto de recepción del Académico Electo Prof. Dr. José Cemeli Pons en la Academia de Farmacia de Barcelona*. 7 de mayo de 1987.
57. Transdermal and buccal drug delivery offer new opportunities in treatment of cancer pain. *3M Delivery*. 15 (June): 2-5 (2000).
58. Developing a new 3M Latitude transdermal system for Testosterone. *3M Delivery*. 15 (June): 6-7 (2000).
59. Sales & marketing pricing through the pharmaceutical product life-cycle. *URCH publishing*. <http://www.urchpublishing.com/resources/cycle.html>
60. Kermani, F., Findlay, G. The true status of the drug delivery systems. The Drug Delivery Companies Report 2001. 66-68 p. PharmaVentures Ltd. 2000.
61. Peterson, T.A. Factors influencing delivery from multilaminate transdermal patch systems. *3M Delivery*. 4 (Nov.): 8-9 (1994).
62. Industria Farmacéutica en cifras. *Informe Farmaindustria*. Madrid. 2004.
63. Profarma II: Promoción de la I+D+i en la Industria Farmacéutica y Veterinaria. Información General. Convocatoria 2004. www.mityc.es
64. European Commission adopts proposal to double area's research spending. *Monitor*. 33 (5): 1-2 (2005).
65. Fernández, C. La Administración pública es la primera responsable en I+D. *Diario Médico*. Jueves, 30 de junio de 2005: 4.
66. Fernández, C. El sector teme los efectos de la nueva política farmacéutica en innovación. *Diario Médico*. Jueves, 30 de junio de 2005: 4.
67. Gallego, N. Las empresas españolas no llegarán a la media europea de I+D hasta el 2020. *La Vanguardia, Economía*. Domingo, 7 de agosto 2005: 51.
68. López, J. M. Las medidas de Sanidad retraerán la I+D en España, alerta la Efpia. *Correo Farmacéutico*. Semana del 18 al 24 de julio de 2005: 40.
69. Latest news. Innovation on the wane. *CMR International*. <http://www.cmr.org/news.asp>
70. Growth, in moderation. *Scrip Daily News Alert*. 01.02.2005. Ref. 14216.
71. Segura, P. Patentabilidad de formas galénicas, combinaciones y bioprecursores. *Industria Farmacéutica*. 4 (2): 83-91 (1989).
72. Mandi, A. Protection and challenge of pharmaceutical patents. *Journal of Generic Medicines*, 1 (1): 72-82 (2003).
73. Rao, S. K. Rising to the Challenge. *Scrip Daily News Alert*. 06.03.2006. Ref. 19117.
74. Seminario GMP Quality Systems. Implicaciones en el Desarrollo Farmacéutico. *AEFI*. Barcelona, 26 d'octubre de 2004.
75. Conte, U., Maggi, L. Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. *Biomaterials*. 17 (9): 889-896 (1996).
76. Lastres, J. L. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia*. 1 (Nov.): 63-71 (2002).
77. Modulación del ADME por medios galénicos: ¿por qué elegimos una determinada forma farmacéutica? *Curs Les Heures*. Fundació Bosch i Gimpera. Barcelona. 14 de desembre 2004.
78. Kocova El-Arini, S., Clas, S. D. Evaluation of disintegration testing of different fast dissolving tablets using the texture analyzer. *Pharmaceutical Development and Technology*. 7 (1): 361-371 (2002).
79. Gutiérrez-Roca, J., Omidian, H.; Shah, K. Progresses in Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Briefing Pharmatech 2003*: 152-156.
80. Sherrer, R. A., Scholz, M. J., McQuinn, R. L. *et al.* A transmucosal drug delivery system based on polyisobutylene and polyacrylic acid. *American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting*, November 15-19. San Antonio, Texas, 1992.
81. Benes, L., Degrande, G., Horriere, F., *et al.* A new buccal delivery system for an indole derivative. *Proceed Intern. Symp. Control Rel. Bioact. Mater.* 19 p. (1992).
82. Guo, J. H. Investigating the bioadhesive properties of polymer patches for buccal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 28: 272-273 (1994).
83. Reddy, S. M. (*et al.*) Novel oral colon-specific drug delivery systems for pharmacotherapy of peptides and nonpeptide drugs. *Drugs of Today*. 35 (7): 537 (1999).
84. Sistemas galénicos de liberación controlada de medicamentos: diseño experimental, valoración y optimización de los mismos. *Curs de Formació Les Heures*. Fundació Bosch i Gimpera. Barcelona. 13 de maig 1997.
85. US approval for once-monthly Boniva. *Scrip Daily News Alert*. 29.03.2005. Ref. 22203.

86. Brexin .Vidal 2003. Le Dictionnaire. 252-256 p. 79 ed. 2003. Vidal, Paris.
87. Transmucosal Drug Delivery gaining increasing global interest. *3M Delivery*: 9 (June): 8 (1997).
88. Technology & teamwork for the competitive edge. 3M Pharmaceuticals. 1992.
89. 3M Latitude transdermal system: Customized design for patent preferences. *3M Delivery*. 14 (November): 10-12 (1999).
90. Custom affinity adhesives offer new opportunities in Transdermal Drug Delivery. *3M Delivery*. 9 (June): 4 (1997).
91. Adhesive customization of a Drug in a adhesive system enables prolonged transdermal drug delivery. *3M Delivery*. 8 (October):. 6-8 (1996).
92. FDA approves Climara (estradiol transdermal system) for osteoporosis prevention; new low dose also approved. *3M Delivery*: 13 (June): 6 (1999).
93. Mylan launches first-generic Duragesic in the US. *Scrip Daily News Alert*. 01.02.2005. Ref. 14206.
94. 3M DDS investigations use of MDI's to deliver proteins and peptides. *3M Delivery*. 15 (June): 12-13 (2000).
95. Blanco, M. La nanotecnología aplicada a las nanomedicinas. *Curs Formació Les Heures*. Fundació Bosch i Gimpera. Barcelona. 20 de setembre 2005.
96. Final Draft Roadmap Report on Nanotechnology in Health and Medical Systems. VDI/VDE. Innovation und Technik GmbH. Nanoroadmap Project. November, 2005.
97. Oncaspar adds first-line use to US label. *Scrip*. 28.07.06. No. 3178.
98. Plaza, J. A. Las políticas autonómicas de I+D son compatibles con las europeas. *Diario Médico*. Martes, 27 de septiembre de 2005: 4.
99. Calanchi, M., Ghanta, S. Taste masking of oral formulations. Informe tècnic Eurand International. 1996.