

# **INNOVACIONS DE LA TECNOLOGIA FARMACÈUTICA PER A LA MILLORA EN L'ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS**

## **DISCURS**

Llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Joaquim Amela Navarro**

Celebrat el dia 25 de març de 2026

## **DISCURS DE CONTESTACIÓ**

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

**Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Maria Suñé Negre**

Barcelona

2026

***Excel·lentíssim Senyor President,  
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,  
Distingides autoritats acadèmiques i professionals  
Estimats familiars i amics,***

Abans de procedir a l'imperatiu reglamentari de llegir el meu discurs d'ingrés com a Acadèmic Numerari, voldria expressar la meua felicitat i el meu agraïment a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya pel gran honor que m'han concedit en acollir-me en aquesta prestigiosa institució. La majoria dels seus membres han estat professors meus a la Facultat i molts d'ells són companys destacats de la Indústria i, per a mi, constitueixen unes referències clares en l'àmbit professional. Espero correspondre a aquesta confiança en les tasques que se'm demanin.

També vull personalitzar aquesta gratitud en els Excel·lentíssims Srs. Acadèmics que han presentat la meua candidatura d'ingrés:

Al Dr. Ramon Salazar, qui va ser professor meu a la Facultat de Farmàcia i a qui m'he sentit molt unit en la meua trajectòria universitària i professional. Va ser codirector de la meua tesi doctoral i he col·laborat amb ell en diverses publicacions d'interès farmacèutic. Juntament amb altres companys, organitzem les Tertúlies de la Facultat de Farmàcia, que es porten a terme des de fa 20 anys.

Al Dr. Josep Ramon Ticó, a qui conec des de fa molts anys, amb qui he col·laborat en multitud de tasques docents i de qui he rebut tants bons consells professionals.

Al Dr. Josep Maria Suñé Negre, Catedràtic de Tecnologia Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, qui va ser company meu de promoció. 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.

Vull incloure en els meus agraïments al Dr. Ramon Canela, anterior posseïdor de la medalla número 11, que jo intentaré portar a partir d'ara amb la dignitat que ell ho ha fet. Per a mi, ha estat una gran referència, ja que a més de ser també professor meu, va desenvolupar la seva tasca professional a la Indústria i recordo especialment el seu pas per l'Administració de l'Estat com a Sotsdirector General de Control Farmacèutic. La seva trajectòria i dedicació a l'Acadèmia constituirà per a mi el gran revulsiu per intentar arribar al nivell que ell ha deixat tan alt.

Permetin-me tenir un record entranyable d'agraïment per Acadèmics que ja només viuen als nostres cors i que han deixat en mi una empremta inesborrable. A la Dra. Carme de la Torre, que a més de donar-me l'oportunitat de fer la tesina, em va recomanar per a la meua primera feina, a Inquifasa, per a la qual es va posar una nota d'oferta al tauler d'anuncis del Departament de Bromatologia. Al Dr. Josep Maria Suñé Arbussà, el meu primer cap, ja que ho va ser mentre era becari de la biblioteca de la Facultat. I al Dr. Josep Cemeli Pons, codirector de la meua tesi doctoral i de qui vaig rebre molts consells personals i professionals. De tots tres he de destacar el seu gran rigor professional, justícia i generositat.

En la intimitat dels meus pensaments, vull dedicar un especial record i agraïment a tota la meua família, especialment a la meua mare, qui va lluitar molt dur per mi i que no va deixar mai d'encoratjar-me dient que aconseguiria el que em proposés.

Tinc la gran sort de compartir la vida amb la M<sup>a</sup> Pilar, la meua dona, de qui podria elogiar innombrables virtuts i amb la qual a més comparteixo inquietuds professionals. El seu amor, 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, l'Albert i la 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 estímul de superació en els moments difícils.

Fa més de 41 anys que treballo a la Indústria Farmacèutica i he tingut l'honor de fer-ho a empreses que han permès que em desenvolupi com a persona i com a professional. El contacte amb companys a tot el món, tant a l'àmbit universitari com al industrial, m'ha servit per omplir la meva ment i buscar solucions que no resultaven obvies en el primer moment. La majoria d'ells són ara, de fet, amics pels quals sento un veritable afecte.

Encara que els darrers anys les meves responsabilitats s'han decantat cap a la Qualitat, no he deixat mai de banda el Desenvolupament Farmacèutic. La meva primera feina va ser com a galènic i en aquell moment vaig descobrir un camp professional que ha constituït una de les meves passions durant més de 40 anys. He de recordar totes les empreses en les quals he treballat: Inquifasa, Uriach, Boehringer Mannheim, Kern Pharma, Bioinicia, Latac, Farmaprojects. Totes elles han deixant una empremta inesborrable en la meva persona, però també penso que jo he deixat en elles una part de mi, aportant el meu gra de sorra perquè poguessin assolir els seus objectius i aconseguir els seus èxits.

Un agraïment especial a Mesoesthetic Pharma Group, empresa en la qual treballo des de fa cinc anys. M'ha fet descobrir un món que mai havia vist, el dels productes sanitaris, materialitzat en els implants intradèrmics d'àcid hialurònic. A més, participo en el desenvolupament de medicaments injectables, alguns d'ells completament nous per a mi i que em fan gaudir d'un aprenentatge que ja no esperava. Gràcies per fer que la meva vida professional segueixi tenint reptes.

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

Quan el novembre de 2006 vaig llegir el meu discurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponent titulat "Desenvolupament Galènic: una aposta de futur per a la indústria farmacèutica", comentava que aquesta disciplina havia passat de ser una part de la recerca gairebé sense transcendència, a ser una part important i de llarg recorregut a tota la vida del medicament. Afegeia, a més, que esperava que continués sent així en el futur. Com veurem en el meu discurs; després de 20 anys, el Desenvolupament Farmacèutic constitueix una part tan important de la recerca, que resulta imprescindible perquè els nous fàrmacs puguin ser administrats amb comoditat per tractar o millorar el tractament de malalties molt importants. Em sento orgullós de formar part, encara que des d'una posició molt humil, del grup de professionals galènics, sense els quals això no seria possible.

# Índex

<b>1. Introducció</b> .....	6
<b>2. Via oral</b> .....	6
<b>2.1. Formes d'alliberament modificat</b> .....	6
2.1.1. Comprimits OROS® .....	6
2.1.2. Sistemes multiparticulars .....	7
<b>2.2. Increment de la biodisponibilitat</b> .....	9
2.2.1. Reducció de la mida de partícula .....	9
2.2.2. Dispersions sòlides .....	11
2.2.3. Complexos amb ciclodextrines .....	13
2.2.4. Sistemes autoemulsionables .....	15
2.2.5. Medicaments obtinguts per impressió 3D .....	15
2.2.6. Comprimits orodispersables (ODT) .....	17
2.2.7. Pel·licules orodispersables (OTF) .....	18
2.2.8. Promotors de l'absorció .....	18
<b>3. Via sublingual i bucal</b> .....	21
<b>4. Sistemes transdèrmics</b> .....	23
<b>5. Via nasal</b> .....	30
<b>6. Via pulmonar</b> .....	34
<b>7. Via parenteral</b> .....	37
<b>7.1. Hialuronidasa com a promotor de l'absorció</b> .....	37
<b>7.2. Injectables vectoritzats</b> .....	39
7.2.1. Liposomes .....	39
7.2.2. Nanopartícules .....	42
7.2.3. Altres nanomaterials .....	44
7.2.4. Radiolligands .....	45
<b>7.3. Injectables d'acció prolongada (Long-acting injectables)</b> .....	46
7.3.1. Formes olioses .....	47
7.3.2. Suspensions .....	48
7.3.3. Liposomes .....	50
7.3.4. Micropartícules .....	51
7.3.5. Implants .....	55
7.3.6. Conjugats .....	58
7.3.7. Modificacions moleculars .....	61
<b>7.4. Teràpies basades en RNA</b> .....	61
<b>7.5. Teràpia gènica vectoritzada per virus</b> .....	66

<b>8. Reflexió final</b> .....	<b>67</b>
<b>9. Bibliografia</b> .....	<b>68</b>

## **1. Introducció**

En els darrers anys s'ha vist com les innovacions de la tecnologia farmacèutica han permès o millorat l'administració de determinats fàrmacs. Aquestes millores representen avantatges clars per als pacients, com, per exemple, poden ser l'increment de la biodisponibilitat oral, la qual cosa redueix la dosi administrada i, per tant, els efectes adversos; o canvis de la via d'administració, com per exemple de la via parenteral a la sublingual, o de la via intravenosa a la subcutània.

En aquest treball, s'ha passat revista a aquestes innovacions, en algunes de les quals hi he treballat en el desenvolupament de genèrics i de genèrics plus, destacant les que es consideren més interessants, així com les que penso que poden tenir més influència en el futur.

## **2. Via oral**

La via oral és la més freqüent per a l'administració de medicaments, ja que resulta ser la més confortable per als pacients. Malgrat això, presenta certs desavantatges, el més destacat és que resulta molt difícil que la duració d'acció del fàrmac administrat per aquesta via superi les 24 hores i que molts fàrmacs s'han d'administrar dos o més cops al dia per mantenir la seva eficàcia. A més, molts principis actius mostren una molt baixa biodisponibilitat oral, aquesta resulta ser erràtica o amb una gran diferència interindividual.

Moltes innovacions de la tecnologia farmacèutica s'han aplicat al llarg dels anys per intentar eliminar o, si més no, reduir aquests desavantatges.

### **2.1. Formes d'alliberament modificat**

Una de les tasques més importants d'un especialista en desenvolupament galènic es la formulació de formes sòlides orals d'alliberament modificat, de manera que es pugui reduir les administracions durant el dia amb l'objectiu d'obtenir una única administració diària. Moltes tècniques estan a l'abast per aconseguir aquesta fita, com poden ser l'ús de matrius o recobriments polimèrics, però m'agradaria destacar dues: el sistema OROS® y els sistemes multiparticulars.

#### **2.1.1. Comprimits OROS®**

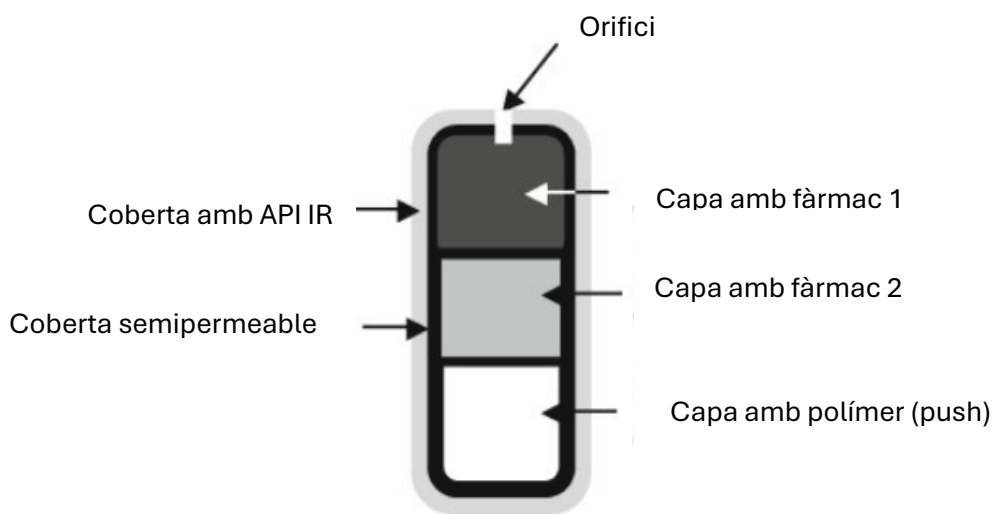
La companyia Alza Corporation va ser fundada el 1968 i es pot considerar pionera en el desenvolupament de plataformes d'alliberament de fàrmacs molt innovadores. Va portar al mercat més de 20 productes de prescripció i hi van treballar uns 10000 empleats per més de 20 anys (1). L'any 2001, Alza Corporation va ser adquirida per Johnson & Johnson per 10500 milions de dòlars (2)

Una de les plataformes de més èxit per a Alza Corporation és la de la tecnologia OROS® (Osmotic-controlled Release Oral delivery System) aplicada principalment a comprimits, la qual aconsegueix que el principi actiu prolongui la seva durada i s'alliberi de manera controlada amb una cinètica d'ordre zero, és a dir que l'alliberament resulti constant per un temps prolongat independent de la quantitat de fàrmac que queda al comprimit. Es tracta de comprimits recoberts per una coberta semipermeable, la qual permet que entri l'aigua al seu interior, però que no en surti. La pressió osmòtica que es genera a l'interior del comprimit empeny al principi actiu dissolt a través d'un orifici que es troba a la coberta, el qual s'ha fet amb una dimensió determinada mitjançant làser.

El sistema OROS® original va ser modificat a un comprimit multicapa o "push-pull osmòtic pump" (PPOP®), que conté dues capes o compartiments: una amb material osmòtic i un polímer hidròfil, que té

la capacitat d'inflar-se i expandir-se amb l'aigua, i l'altra amb el material osmòtic i el principi actiu. Quan entra el medi aquós a través de la coberta semi-permeable, el polímer l'absorbeix i s'expandeix, empenyent el principi actiu incorporat en el medi, que ara no cal que estigui dissolt, a través de l'orifici. Aquest sistema és el que s'usa per al fàrmac Nifedipina (Adalat Oros®).

El sistema va ser novament modificat per ser aplicat al fàrmac Metilfenidat. Aquest fàrmac, utilitzat per tractar el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH), té una vida mitjana molt curta, fet que fa que s'hagi d'administrar diversos cops al dia. En aquest cas, el comprimit conté principi actiu a la coberta, el qual s'allibera de manera instantània (IR). La estructura del comprimit consta de tres capes o compartiments, dues amb diferents concentracions de principi actiu i la tercera amb el polímer hidròfil. Aquest disseny va ser anomenat Push-Stick Osmotic Pump (PSOP) (3,4). El medicament de Metilfenidat amb aquest tipus de comprimits es comercialitza sota el nom de Concerta® (figura 1).



**Figura 1:** Disseny d'un comprimit PSOP de Concerta® Font: Connor DF, Steingarnd R (5), traduït.

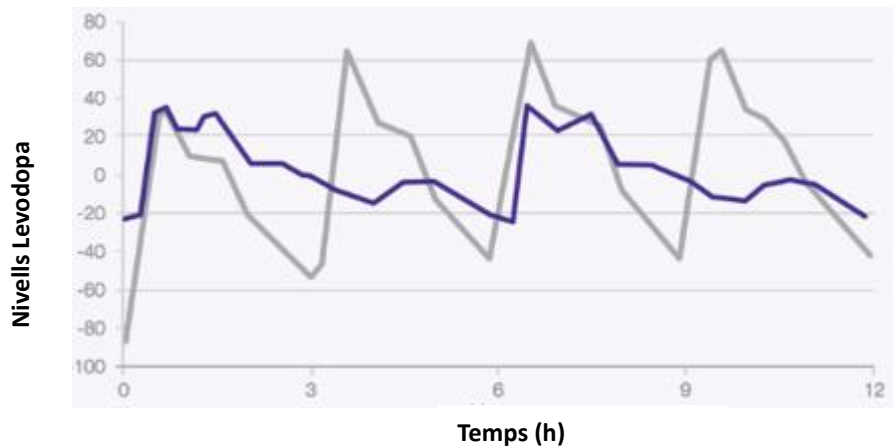
Concerta® és un dels medicaments amb més vendes al món. En el cas d'Espanya, va ser el medicament que va patir el 2024 problemes de subministrament més greus, degut al fet que Janssen-Cilag, titular de la comercialització i que té un 80 % de quota de mercat, va posar en el mercat espanyol un 12,6 % menys d'unitats que el 2023 (6).

### 2.1.2. Sistemes multiparticulars

Els sistemes multiparticulars, principalment pèl·lets, ofereixen molts avantatges per a ser usats com a formes d'alliberament modificat en càpsules o comprimits. El fet d'aconseguir el mateix perfil d'alliberament per a cada pèl·let individual ofereix l'avantatge de poder obtenir perfils similars per a les diferents dosis, simplement afegint un nombre o pes proporcionals de pèl·lets. Aquestes formes d'alliberament modificat no presenten o presenten molt poc efecte de l'elevat pic plasmàtic inicial (burst effect) i el fet de poder barrejar pèl·lets amb diferents perfils permet d'ajustar molt bé l'alliberament desitjat.

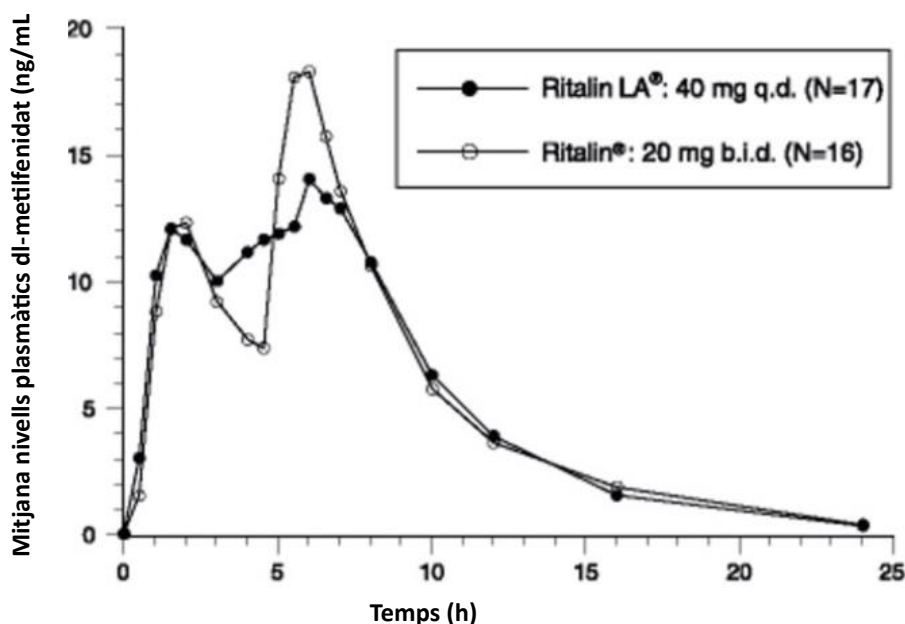
El producte Rytary® es tracta d'una formulació de carbidopa-levodopa en càpsules que es comercialitza per Amneal Pharmaceuticals als Estats Units per al tractament de la malaltia de Parkinson. Combina pèl·lets d'alliberament instantani (1/3 part) amb pèl·lets d'alliberament retardat (2/3 parts), aconseguint uns nivells plasmàtics sense PTF (peak-to-trough fluctuations) (figura 2). Els pèl·lets contenen àcid tartàric

com a modificador del pH, per incrementar un inici ràpid de l'efecte, ja que facilita l'absorció de la levodopa (7).



**Figura 2:** Nivells de Levodopa en Rytary® cada 6 hores (línia blava) respecte a un comprimit d'alliberament instantani cada 3 hores (línia gris) Font: Amneal Pharmaceuticals (7), traduït.

La companyia Elan® (ara Alkermes®) va desenvolupar el sistema SODAS® (Spheroidal Oral Drug Absorption System). Es basa en la producció de pèl·lets de 1-2 mm, que contenen el fàrmac amb excipients recoberts amb polímers d'alliberament controlat. Pot permetre un alliberament pulsatiu. Aquest sistema s'ha aplicat als productes Avinza® (King Pharmaceuticals), amb Morfina sulfat, que és d'administració diària enlloc dels sis cops per dia de la formulació habitual, i per al producte Ritalin® LA (Novartis), que allibera Metilfenidat amb un perfil bi-modal (figura3). Ambdós productes es comercialitzen als Estats Units (8,9).



**Figura 3:** Perfil concentració mitjana en plasma-temps de Metilfenidat després d'una administració simple de Ritalin® LA 40 mg i Ritalin® 20 mg en dos dosis cada 4 hores. Font: Dailymed (9), traduït.

La tecnologia CODAS® (Chronotherapeutic Oral Drug Absorption System), també va ser desenvolupada per Elan® i s'aplica per alliberar el fàrmac de manera programada un temps després de la seva administració. Aquesta tecnologia s'aplica al producte Verelan® PM, que conté Verapamil i es comercialitza per Lannet Company als Estats Units. Les càpsules amb pèl·lets s'administren en el

moment d'anar al llit, però l'alliberament es produeix després de 4 – 5 hores per la combinació de polímers hidrosolubles, compostos formadors de porus i polímers insolubles en aigua. Després de la dissolució del polímer soluble, el polímer insoluble actua com una barrera i controla l'alliberament del Verapamil. El perfil de dissolució és independent del pH o de l'administració conjunta amb aliments (10).

El producte Salofalk<sup>®</sup>, de Dr. Falk Farma, s'administra en forma d'un granulat d'alliberament prolongat en sobres que contenen de 0,5 a 3 g de Mesalazina, per al tractament de la colitis ulcerosa. Gràcies a que conté com a components dos tipus de polímers diferents derivats de l'àcid metacrílic, el fàrmac comença a alliberar-se a partir d'un pH de 6 i de manera prolongada. Conseqüentment, el 80 % de Mesalazina, aproximadament, està disponible al còlon, còlon sigmoide i recte, on realitza la seva acció (11)

## 2.2. Increment de la biodisponibilitat

Una altre de les tasques bàsiques d'un galènic de formes sòlides és l'increment de la biodisponibilitat de fàrmacs que tenen una baixa solubilitat i/o baixa permeabilitat, cosa que dificulta la seva absorció al tracte gastrointestinal. Molts dels fàrmacs actuals precisen que s'apliqui la tecnologia galènica per poder ser administrats per via oral. Les més senzilles són la reducció de la mida de partícula o l'addició de tensioactius, però hi ha tecnologies més complicades, com poden ser l'obtenció de solucions/dispersions sòlides, de sistemes autoemulsionables o de complexos amb ciclodextrines.

### 2.2.1. Reducció de la mida de partícula

La reducció de la mida de partícula és la tecnologia més clàssica per incrementar la solubilitat o velocitat de dissolució d'un principi actiu i, amb això, millorar la seva biodisponibilitat oral, ja que incrementa la superfície específica de la partícula posant-la més en contacte amb el medi solvent.

Molts fàrmacs s'han beneficiat de la disminució de la mida de partícula, majoritàriament per micronització. Un cas molt particular que ha representat un increment substancial de la biodisponibilitat oral i la reducció de la variabilitat en ser administrat amb aliments és el constituït per l'Abiraterona.

L' Abiraterona acetat és un fàrmac important en el tractament del càncer de pròstata metastàtic. Generalment, es troba en forma de comprimits que en contenen 500 mg o 250 mg (Zytiga<sup>®</sup>, comercialitzat per Janssen) i la posologia és de 2 o 4 comprimits, respectivament, en una única dosi diària, per aconseguir administrar 1000 mg. A més, els comprimits s'han de prendre sencers amb aigua i sense aliments; ja que si no, es pot incrementar l'absorció de manera no controlada. L'administració amb aliments, augmenta fins a 10 cops l'AUC i fins a 17 cops la  $C_{max}$ , amb una gran variabilitat depenent del tipus de menjar. A la seva fitxa tècnica i prospecte es recomana que l'administració es faci amb l'estómac buit, com a mínim dues hores després d'haver menjat i no es poden ingerir aliments com a mínim fins a una hora després de l'administració (12) . Aquests condicionants fan que l'administració dels comprimits d'Abiraterona acetat no sigui gaire confortable per als pacients.

Als Estats Units existeix un comprimit diferent d'Abiraterona acetat. Es tracta de Yonsa<sup>®</sup>, comercialitzat per Sun Pharma, el qual conté 125 mg i s'administra amb una posologia de quatre comprimits en una única dosi diària. Es a dir, que una dosi de 500 mg de Yonsa<sup>®</sup> equival a 1000 mg de Zytiga<sup>®</sup>. També s'han de prendre sencers, però en aquest cas es pot fer amb o sense aliments (13). Yonsa<sup>®</sup> va ser aprovat el 2018 per la FDA (14).

L'Abiraterona acetat és un compost de classe IV en la classificació biofarmacèutica BCS, es a dir que te una baixa solubilitat i una baixa permeabilitat. La seva baixa solubilitat (< 0,5 µg/mL) causa la reduïda i

incompleta dissolució d'aquesta substància cristal·lina a l'intestí i condueix a una baixa absorció i, per tant, a una baixa biodisponibilitat oral, que s'estima inferior al 10 %. Els comprimits de Zytiga<sup>®</sup> contenen un fàrmac micronitzat amb una mida de partícula entre 3 i 10 µm. També contenen com excipients lactosa, com a diluent; cel·lulosa microcristal·lina i povidona, com a aglutinants, lauril sulfat sòdic, com a tensioactiu; estearat magnèsic, com a lubricant i diòxid de silici col·loidal, com a agent regulador de flux. El tensioactiu s'afegeix per a incrementar la solubilitat i l'absorció del fàrmac.

Yonsa<sup>®</sup> va ser desenvolupat per iCeutica<sup>®</sup> Inc., utilitzant la tecnologia SoluMatrix<sup>®</sup> Fine Particle Technology. Aquesta tecnologia es basa en un procés de molta en sec que converteix el fàrmac en una pols molt fina amb partícules amb una distribució de mida estreta (200-800 nm). Les partícules dissolen molt ràpidament, permetent que més fàrmac sigui absorbit en el duodè i es redueixi l'efecte dels aliments. La combinació de determinats excipients barrejats amb el principi actiu, sobretot tensioactius, ajuda en aquest procés de molta i protegeix les seves partícules de la consegüent aglomeració. Els comprimits contenen lactosa monohidrat, cel·lulosa microcristal·lina, croscarmelosa sòdica, laurilsulfat sòdic, estearilfumarat sòdic, butilhidroxianisol i butilhidroxitoluè (15).

Iceutica<sup>®</sup> va aconseguir el 2014 la patent US-8808751 als Estats Units, la qual protegeix la tecnologia SoluMatrix<sup>®</sup>. A més d'Abiraterona, productes que la utilitzen i van ser aprovats per la FDA són Zorvolex<sup>®</sup> (Diclofenac sòdic càpsules), Tivorbex<sup>®</sup> (Indometacina càpsules) i Vivlodex<sup>®</sup> (Meloxicam) (16-17).

La patent US-8808751 va ser publicada el 2007 i expirarà el 2028. Protegeix la tecnologia per se, la qual per molta en sec produeix solucions o dispersions sòlides per reducció de la mida de partícula del fàrmac a nivell nanoparticular, que és barrejat amb un component auxiliar de polvorització. Es descriuen diversos exemples; entre ells Diclofenac sòdic, Olanzapina i Raloxifé, els quals es barregen i molturen amb clorur sòdic, lactosa o laurilsulfat sòdic com a components auxiliar de polvorització en un molí barrejador de boles (18).

iCeutica va llicenciar aquesta tecnologia per als comprimits d'Abiraterona a Churchill Pharmaceuticals, qui va ser qui va sol·licitar l'autorització a la FDA. Finalment, Churchill Pharmaceuticals va llicenciar el producte a Sun Pharma (14).

A l'orange book de Yonsa<sup>®</sup> s'inclouen dues patents, la patent US-9889144 i la US-10292990, les quals expiraran el 2034 (19).

La patent US-9889144 va ser concedida a Iceutica<sup>®</sup> el 2018 i és una patent d'aplicació de la tecnologia concretament a l'Abiraterona. Es comparen les mides de partícula de dos composicions molt similars i el seu perfil de dissolució amb els resultats per a Zytiga<sup>®</sup>. Es reivindiquen les composicions, les mides de partícula i els paràmetres farmacocinètics (20).

La patent US-10292990 va ser concedida a Sun Pharma el 2019. Es tracta d'una patent d'ús en la que es reivindica l'ús d'unes dosis concretes d'Abiraterona acetat combinades amb metilprednisolona en el tractament del càncer de pròstata (21).

Churchill Pharmaceuticals va sol·licitar l'autorització de Yonsa<sup>®</sup> a la FDA mitjançant un procediment 505(b)2 (22). Aquest procediment híbrid redueix substancialment la documentació a presentar per part del sol·licitant; ja que com succeeix en el cas d'un genèric, la part preclínica i clínica són reduïdes i s'assumeix que són iguals que les del producte de referència (23). En el cas de Yonsa<sup>®</sup>, només es va haver

de fer un estudi clínic de fase I de bioequivalència en front de Zytiga® i un estudi de fase II, que va demostrar que es produïa la mateixa reducció dels nivells de testosterona amb els dos productes (24).

La reducció en la quantitat de principi actiu necessària per dosi fa que els comprimits de Yonsa® siguin més petits i, per tant, l'administració molt més confortable que en el cas de Zytiga®. A més, es redueixen els efectes secundaris i com el cost de l'API baixa a la meitat, el del comprimit final també ho fa.

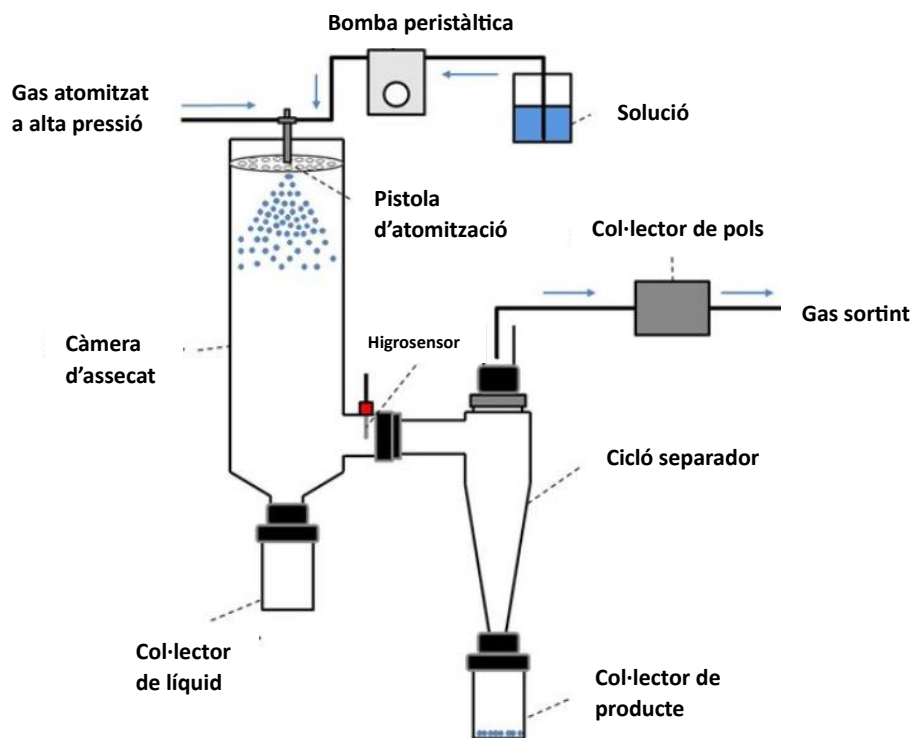
Malgrat que els comprimits de Yonsa® i Zytiga® son bioequivalents, no es consideren genèrics; ja que, per definició, en els genèrics la quantitat de principi actiu ha de ser la mateixa i, es clar, que això no succeeix en aquests dos productes.

### 2.2.2. Dispersions sòlides

Les dispersions sòlides son dispersions d'un o diversos principis actius en un polímer sòlid. Converteixen el fàrmac de la forma cristallina a la forma amorfa i, per tant, fa que s'incrementi la seva solubilitat en aigua. El polímer estabilitza la forma amorfa del principi actiu i produeix un estat sobresaturat, el qual evita la seva precipitació (25).

Dos son els mètodes més utilitzats per obtenir solucions/dispersions sòlides: l'atomització (spray-drying) i la extrusió per fusió (Hot Melt Extrusion: HME).

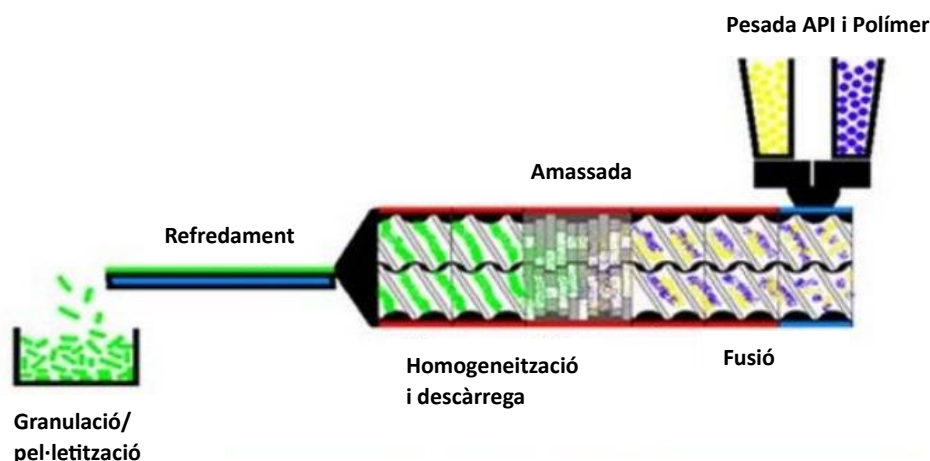
El mètode d'atomització consisteix a dissoldre en un dissolvent tant el principi actiu com el polímer. Aquesta solució és atomitzada gràcies a una pistola sobre un corrent d'aire, la qual cosa produeix l'evaporació del dissolvent i la precipitació en pols de la dispersió sòlida (figura 4). Els polímers més utilitzats són polietilenglicols, sobretot PEG-4000 i PEG-6000, polivinilpirrolidones (PVP), alcohol polivinílic (PVA), crospovidona (PVP-XL), copolímers de polivinilpirrolidona i polivinilacetat (PVP-PVA), hidroxipropilmetilcel·lulosa (HPMC), hidroxipropilcel·lulosa (HPC), carboximetilcel·lulosa (CMEC), hidroxipropilmetilcel·lulosa ftalat (HMCP), poliacrilats i polimetacrilats (25,26).



**Figura 4:** Esquema d'un procés d'atomització (spray drying). Font: Peng T, Zhang X, Huang Y, Zhao Z, Liao Q, Xu L, et al., traduït (27)

Un dels medicaments més interessants formulats en una dispersió sòlida és Kalydeco<sup>®</sup>, comercialitzat per Vertex, el qual consisteix en comprimits o granulats que contenen el principi actiu Ivacaftor i que s'utilitza en el tractament de la fibrosi quística (28). L'Ivacaftor, en la seva forma habitual, és una pols cristallina amb molt baixa solubilitat en aigua. Per això, en Kalydeco<sup>®</sup> s'obté una dispersió sòlida amorfa per atomització (spray drying). El polímer que s'utilitza és l'acetilsuccinat d'hidroxiopropilmetilcel·lulosa (HPMCAS). A més, conté laurilsulfat sòdic, tensioactiu que ajuda a la dissolució. Aquests dos excipients i el principi actiu es dissolen en una solució de metiletilcetona (MEK) i aigua. Un cop dissolt, s'atomitza en un equip atomitzador, de manera que s'obté un granulat que, després de l'addició d'excipients adequats, es pot comprimir (29). El granulat és un producte amorf que ha incrementat la solubilitat en aigua i la biodisponibilitat de l'Ivacaftor. La biodisponibilitat oral en rates de la forma cristallina és del 3-6 %, mentre que per a la dispersió sòlida és del 109-111 %. Aquest fet es deu únicament a l'increment de la solubilitat en aigua, sent de 1.0 µg/mL per a la forma cristallina i de 67,4 µg/mL per a la forma amorfa (30).

Un altre mètode per obtenir dispersions sòlides és l'extrusió per fusió (Hot Melt Extrusion). Per aquest procés s'usen extrusors consistents principalment en un o dos cargols rotatoris i una placa perforada (figura 5). El fàrmac i el polímer passen a través d'un embut alimentador a una part del cargol en moviment, on són fosos conjuntament a una temperatura per sobre del seu punt de fusió. El producte s'amassa i avança al llarg del cargol, gràcies a la seva rotació. En arribar a la placa perforada, és pressionat a través dels orificis. El resultat és un producte amb forma de pèl·lets allargats, els quals es refreden i es poden molturar per obtenir un producte granulat, que pot ser emprat per fabricar comprimits, càpsules o sobres. Com es pot entendre, aquest mètode no es pot utilitzar per a principis actius sensibles a la temperatura i tampoc es poden utilitzar polímers que tinguin un punt de fusió gaire elevat. Aquí els polímers més utilitzats són els polietilenglicols, l'òxid de polietilè (PolyOx<sup>®</sup>), poloxàmer 188 (Lutrol<sup>®</sup> F68), copovidona, poliacrilats i polimetacrilats. L'extrusió per fusió no usa dissolvents orgànics i per això resulta un mètode més adequat per a la conservació del medi ambient que el mètode d'atomització (1,31).



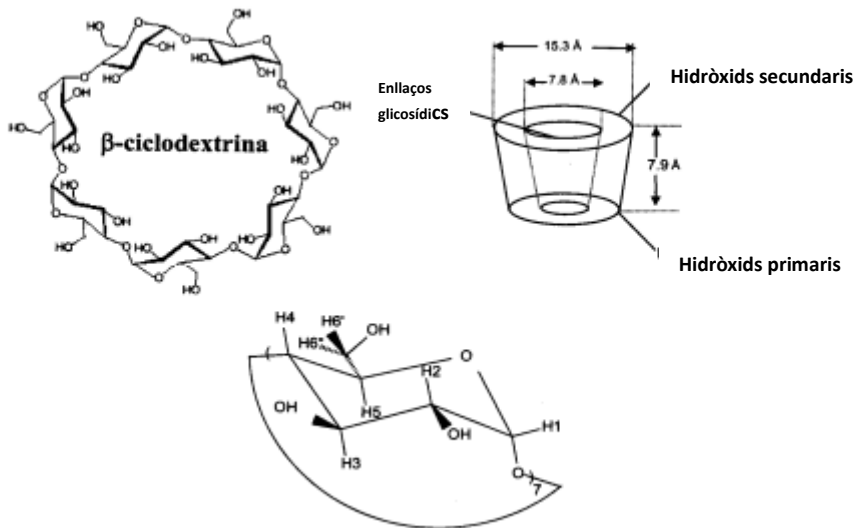
**Figura 5:** Diagrama d'un procés d'extrusió per fusió (Hot Melt Extrusion: HME). Font: Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D, traduït (32).

El producte Kaletra® comprimits, comercialitzat per Abbvie, conté Lopinavir, un fàrmac retro-viral, el qual és co-formulat amb Ritonavir, compost que actua com a potenciador farmacocinètic del Lopinavir, ja que inhibeix la seva metabolització i, per tant, incrementa els seus nivells plasmàtics (9)(33). La formulació original de Lopinavir/Ritonavir era una càpsula de gelatina tova, en la qual el Lopinavir i el Ritonavir es trobaven dissolts en un dissolvent. Aquestes càpsules toves havien de ser conservades en frigorífic, devien administrar-se 6 càpsules tres cops al dia a la dosi habitual d'adult i s'havien de prendre conjuntament amb aliments per incrementar la biodisponibilitat del Lopinavir. La nova formulació obtinguda per extrusió per fusió en forma de comprimits redueix el nombre d'administracions diàries a dos (quatre comprimits) i simplifica els requeriments de conservació, ja que no requereix condicions especials. A més, disminueix l'efecte dels aliments, fent que els comprimits es puguin prendre amb aliments o sense, i es redueix la variabilitat farmacocinètica, minimitzant la probabilitat de tenir uns valors extrems, alts o baixos, en comparació amb la càpsula tova (33,34).

La dispersió sòlida de Kaletra® s'obté mitjançant extrusió per fusió en una extrusora utilitzant una temperatura de 133 °C, a la qual fonen els principis actius i el polímer. El polímer emprat és la copovidona, un copolímer de vinilpirrolidona i acetat de vinil. A més a més, s'incorpora el tensioactiu laurat de sorbità (Span® 20) i sílice col·loidal. De l'extrusió s'obtenen uns pèl·lets de material amorf, que són molturats i, després d'addicionar excipients, el granulats és comprimit i recobert (35).

### 2.2.3. Complexos amb ciclodextrines

Les ciclodextrines són compostos que consisteixen en una sèrie d'oligosacàrids cíclics formats per unitats de glucosa. Les ciclodextrines naturals més utilitzades en farmàcia són les que tenen 6 ( $\alpha$ ), 7 ( $\beta$ ) o 8 ( $\gamma$ ) unitats de  $\alpha$ -D-[1,4] glucosa, que produeixen una estructura molecular toroidal amb nombrosos grups hidroxils sobresortint de la superfície, rígida i amb una cavitat interior amb un volum específic (figura 6). Són hidròfiles i solubles en aigua, sent les més solubles l' $\alpha$  i la  $\gamma$ -ciclodextrina. La cavitat interior de les ciclodextrines és hidròfoba, cosa que fa que aquests compostos puguin contenir molècules hidròfobes més petites i formar complexos, de forma que la molècula hostessa quedi encapsulada per la ciclodextrina. El complex resultant és hidrosoluble, gràcies a la presència d'aquests grups hidroxil exteriors. Com a conseqüència, fàrmacs molt insolubles en aigua poden arribar a ser completament solubles sense que es produeixi cap canvi, ja que el complex no conté cap enllaç covalent entre el fàrmac i la ciclodextrina (36).



**Figura 6:** Estructura química i dimensions aproximades de la  $\beta$ -ciclodextrina. Font: Martinez G, Gomez MA, traduït (36)

Aquests complexos tenen molts avantatges:

- Incrementen la solubilitat del principi actiu.
- Aquest increment de la solubilitat incrementa la biodisponibilitat oral del fàrmac.
- L'efecte és més ràpid que en una forma sòlida convencional.
- Pot haver menys efectes adversos gastrointestinals.
- Pot millorar l'estabilitat del principi actiu.
- Pot amagar el mal gust del principi actiu.

Les ciclodextrines naturals poden ser modificades i obtenir compostos que milloren les seves propietats. Les més destacades són la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, la metil- $\beta$ -ciclodextrina, la sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina i la hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina.

Els complexos de ciclodextrines es troben comercialitzats per diferents vies d'administració. Es poden formular dissolent la ciclodextrina en aigua i incorporant a poc a poc el principi actiu. En el cas de productes sòlids, s'ha de tenir en compte que aquesta aigua s'ha d'eliminar, normalment per assecament o liofilització. En aquests casos, potser resulta més convenient formar el complex reduint la quantitat d'aigua i produir una espècie de pasta amb la ciclodextrina i el principi actiu o utilitzar un mètode d'extrusió per fusió (hot melt extrusion). Durant el desenvolupament s'ha de fixar la proporció entre la ciclodextrina i el principi actiu per aconseguir un increment adequat de la solubilitat del fàrmac.

Un exemple de comprimit formulat amb ciclodextrines és el Mavenclad<sup>®</sup>, que conté el principi actiu Cladribina acomplexat amb 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. S'utilitza per al tractament de l'esclerosi múltiple recurrent i és comercialitzat per Merck. El complex té una biodisponibilitat oral del 40 % (37). Una proporció d'API:ciclodextrina 1:27 p/p incrementa gairebé tres cops la solubilitat de la Cladribina en el complex i millora substancialment la seva estabilitat respecte a la hidròlisi (38).

Un altre exemple el trobem al comprimit de Dexametasona, comercialitzat al Japó per Fujinaga amb el nom de Glymesason<sup>®</sup>. Aquests comprimits contenen un complex estequiomètric 1:1 Dexametasona:  $\beta$ -

ciclodextrina . En aquest cas la solubilitat del principi actiu s'incrementa 33 cops, fet que millora la seva biodisponibilitat i, per tant, es pot reduir la seva dosi, cosa que fa també disminuir els efectes secundaris (39).

#### 2.2.4. Sistemes autoemulsionables

Els sistemes autoemulsionables són formulacions que contenen una barreja amb el principi actiu, un emulgent o tensioactiu, un cosolvent i un excipient lipídic. Quan són administrats, es produeix la incorporació d'aigua des del lumen gastrointestinal i es forma espontàniament una emulsió o microemulsió d'oli amb aigua amb gotetes molt petites.

Un dels millors exemples de sistema autoemulsionable és el producte Sandimmun Neoral<sup>®</sup>, el qual conté Ciclosporina A i es comercialitza per Novartis en càpsules toves i solució. Està indicat per a la prevenció del rebuig després d'un transplantament, principalment. Com a components hi ha mono, di i triglicèrids d'oli de blat de moro, com a fase lipídica; oli de ricí hidrogenat PEG40 (Cremophor<sup>®</sup> RH40), com a tensioactiu; propilenglicol i etanol, com a cosolvents i  $\alpha$ -tocoferol, com a antioxidant (40). Un cop administrat, en presència d'aigua, es forma una microemulsió termodinàmicament estable amb gotetes de mida de partícula inferior a 0,15  $\mu\text{m}$  (41), fet que resulta en un increment de la biodisponibilitat oral del 29 % respecte a la fórmula no autoemulsionable (Sandimmun<sup>®</sup>), millora la linealitat de la dosi i produeix un perfil d'absorció més uniforme, amb una influència menor de la ingesta concomitant d'aliments i del ritme diürn (41).

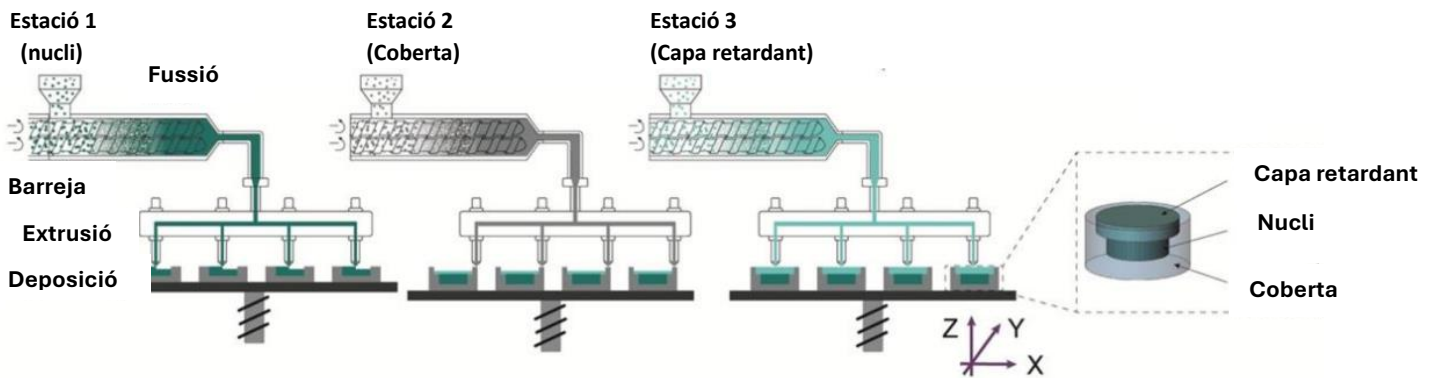
#### 2.2.5. Medicaments obtinguts per impressió 3D

A la tecnologia d'impressió 3D, els models són construïts utilitzant un software de disseny, el qual governa una impressora que construeix el producte 3D capa per capa.

L'any 2015, Spritam<sup>®</sup> va ser el primer medicament aprovat per la FDA obtingut per impressió 3D. El pseudocomprimat conté l'antiepilèptic Levetiracetam i és comercialitzat per la companyia Aprelia Pharmaceuticals als Estats Units. Va ser desenvolupat segons la tecnologia ZipDose<sup>®</sup>, la qual produeix un pseudocomprimat porós que es desintegra ràpidament amb un got d'aigua o quan es posa sobre la llengua i es pren una petita quantitat de líquid (42).

Una altre companyia que es dedica al desenvolupament i fabricació de productes per impressió 3D és la xinesa Triastek, fundada l'any 2015. A l'any 2021 va obtenir l'aprovació d'IND per al seu producte T19, el qual es una formulació d'alliberament controlat de Tofacitinib dissenyat per al ritme circadià de l'artritis reumatoide. Els pacients prenen la medicació quan van al llit i els pics de concentració plasmàtica es produeixen al matí següent, que és quan es produeixen els símptomes més severs, mantenint les concentracions plasmàtiques tot el dia (43).

La tecnologia de Triastek, MED 3D, combina l'extrusió per fusió i deposició capa per capa. Consisteix en uns equips clàssics d'extrusió per fusió, amb mòduls d'alimentació, barreja i fusió, i d'estacions múltiples d'impressió, imprimint cadascuna amb un material diferent provinent de cada extrusora (figura 7) (43).



**Figura 7:** Tecnologia MED 3D de Triastek per obtenir comprimits d'alliberament retardat. Font: Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al., traduït (43).

Triastek va iniciar aquesta tecnologia l'any 2018 i l'ha industrialitzat amb una capacitat de 50 milions de comprimits per any. Amb aquesta tecnologia, ha pogut desenvolupar una gran varietat de comprimits amb diferents tipus d'alliberament, utilitzant excipients d'alliberament modificat depenent del pH i variant l'àrea superficial de la capa amb principi actiu o la capa d'alliberament modificat. Una de les seves plataformes consisteix en microestructures 3D que alliberen el principi actiu al còlon, on poden tenir una acció local o s'absorbeixen i s'obté una acció sistèmica. Aquestes microestructures estan formades per un nucli amb el principi actiu sobre el que es troba una coberta d'alliberament prolongat, la qual fa que l'API s'alliberi al còlon de manera constant; i a sobre d'aquesta, una coberta entèrica, que permet que el comprimí es mantingui intacte quan travessa l'estómac i l'intestí prim. Triastek també ha desenvolupat microestructures 3D que es retenen a l'estómac per un període llarg de temps. L'estructura es divideix en dues parts. Una part és una base de polímer que s'infla a l'estómac i fa que el sistema es mantingui retingut. L'altra part està formada per quatre braços que contenen el principi actiu amb excipients adequats (figura 8). Tot aquest sistema està inclòs en una càpsula, que quan arriba a l'estómac es dissol, quedant disponible l'estructura, que desplega els braços i no sent capaç de passar el pílor, queda retinguda i allibera el principi actiu de manera prolongada o pulsativa. Un cop alliberat el principi actiu, el sistema es trenca i degrada, passant el pílor i essent eliminat (43,44).

#### Base



#### Braços amb principi actiu    Sistema desplegat a l'estómac

**Figura 8:** Microestructures 3D de Triastesik per a retenció a l'estómac (3D $\mu$ S<sup>®</sup>-GR) Font: Triastek, traduït (44).

Triastek ha aplicat aquesta darrera plataforma per desenvolupar el seu producte T20G, un anticoagulant oral no-vitamina K antagonista (NOAC), el qual va ser aprovat per la FDA com nou fàrmac en recerca (IND: Investigational New Drug) el febrer de 2025. Aquest sistema permet una administració diària, enlloc del producte existent al mercat, el qual precisa de dues administracions al dia.

Triastek ha establert col·laboracions amb diferents companyies per aplicar les seves aplicacions innovadores. Així, el juliol de 2024, va establir una col·laboració de R&D amb la companyia BioNTech, amb l'objectiu de desenvolupar teràpies de RNA per a via oral que obtinguin a la vegada una minimització de la seva degradació al tracte gastrointestinal amb una optimització del seu alliberament. Aquesta col·laboració s'uneix a les establertes el 2023 amb Boehringer Ingelheim i l'any 2022 amb Eli Lilly, amb l'objectiu de millorar la biodisponibilitat oral mitjançant un programa d'alliberament a parts específiques de l'intestí per a diferents principis actius (44).

Resulta difícil de pensar que la tecnologia d'impressió 3D pugui competir amb la tecnologia clàssica de compressió. Aprecia és capaç de fabricar 100.000 pseudocomprimits per dia per impressió 3D (2,43), mentre que són corrents màquines de comprimir clàssiques capaces de produir 500.000 comprimits per hora. Però en el cas de tecnologies molt innovadores de valor afegit, com succeeix en el cas de Triastik, s'ha de concloure que aquesta tecnologia pot tenir una gran oportunitat.

D'altra banda, la impressió 3D s'està posicionant molt bé en la medicina personalitzada, ja que resulta una tecnologia de gran interès per a pacients amb malalties rares, malalties amb diferents fases o amb situacions que precisen de dosis concretes amb funció de l'edat, degut a la seva elevada flexibilitat. Ja s'ha començat a implantar a farmàcies d'hospitals a través de companyies com la britànica FabRx®, que comercialitza les impressores amb sistemes d'impressió de tintes que permeten ser utilitzades amb molts principis actius. Aquesta companyia, molt lligada a la Facultat de Farmàcia de Santiago de Compostela, ha establert una start-up a aquesta ciutat (45,46) .

#### 2.2.6. Comprimits orodispersables (ODT)

Els comprimits bucodispersables o orodispersables (Oral Disintegrating Tablets: ODT) són comprimits que es deixen desintegrar a la boca, sense necessitar aigua per a la seva administració. Aquesta comoditat en l'administració ha fet que s'hagin popularitzat molt.

Presenten alguns avantatges respecte als comprimits convencionals:

- Dispersen a la llengua en menys de 3 segons.
- Poden incrementar la biodisponibilitat oral per absorció sublingual i bucal.
- Poden incrementar l'eficàcia terapèutica.

Un dels primers comprimits orodispersables comercialitzats va ser el Feldene Flas®, analgèsic amb Piroxicam. Més que un comprimit, es tracta d'una oblea obtinguda per liofilització, utilitzant la tecnologia Liotabs®. Que sigui una forma liofilitzada fa que aquest pseudocomprimit es dissolgui ràpidament a la llengua. Els estudis farmacocinètics han demostrat que aquest comprimit ODT s'absorbeix més ràpidament que la càpsula, tenint una  $C_{max}$  als 15 minuts molt més alta que les càpsules de Piroxicam i una AUC a 1 h 27 % més alta (47). Per tant, l'efecte analgèsic apareix molt abans que en el cas de les càpsules.

Encara que en alguns casos, els comprimits ODT poden també permetre l'absorció per via sublingual, tal com pot succeir en el cas del Piroxicam en el Feldene Flas® (47), la majoria d'ells resulten bioequivalents

amb les formes clàssiques de comprimits, per la qual cosa es pot concloure que la seva absorció es produeix al tracte gastrointestinal. En la majoria de casos no es tracta de liofilitzats, sinó que basen la desintegració ràpida a la boca en una combinació d'excipients adequats que componen la seva formulació. Així podem trobar comprimits ODT contenint Mirtazapina, Ebastina, Ondansetron, Sildenafil, Tadalafil, Lansoprazol, Memantina o Zolmitriptan; molts d'ells avantatjosos per la seva immediatesa d'acció i poder ser utilitzats en el precís moment que són necessaris, ja que eviten la necessitat d'aigua, com sí succeeix en els comprimits clàssics.

### 2.2.7. Pel·lícules orodispersables (OTF)

Les pel·lícules orodispersables (Oral Thin Films: OTF) són sistemes polimèrics basats en pel·lícules flexibles per a administració oral, les quals es posen sobre la llengua i disgreguen o dissolen ràpidament. Per tant, la seva administració resulta similar als comprimits ODT, però aquí la quantitat de principi actiu que poden contenir és relativament petita. Resulten molt atractives per a la població pediàtrica i geriàtrica. En alguns casos, al igual que succeeix als comprimits ODT, és possible que es produeixi absorció bucal o sublingual, amb el consegüent increment de la biodisponibilitat.

L'any 2015, la FDA va aprovar una pel·lícula orodispersable contenint 4 mg i 8 mg d'Ondansetron (Zuplenz®), per prevenir nàusees i vòmits induïts per operacions, quimioteràpia i radioteràpia. És comercialitzat per la companyia Galena Pharma i va ser desenvolupat per Monosol Rx, ara Aquestive Therapeutics, qui va utilitzar la plataforma patentada PharmFilm®, la qual combina polímers amb reguladors de pH i promotors de l'absorció, en funció del principi actiu (48). Aquestive és el líder mundial en pel·lícules orodispersables i ha desenvolupat altres pel·lícules que s'estan comercialitzant actualment, com Kynmobi®, amb Apormorfina, comercialitzada per Bial a Espanya per al tractament dels episodis off de la malaltia de Parkinson i Suboxone®, amb Buprenorfina i Naloxona, comercialitzada per Indivior als Estats Units per al tractament de l'addicció als opioïds; ambdues amb absorció sublingual. També comercialitza, Anaphilm®, una altra pel·lícula d'absorció sublingual, que conté Epinefrina amb la mateixa indicació que les formes parenterals; es a dir, el tractament de les reaccions al·lèrgiques, incloent el xoc anafilàctic (49).

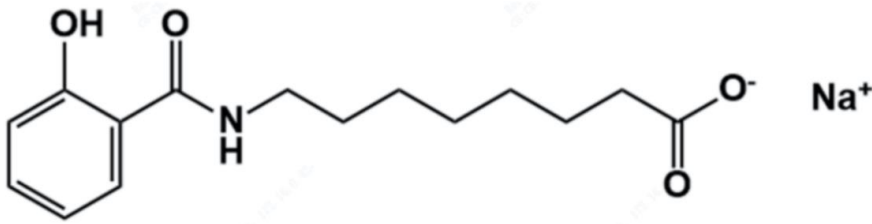
### 2.2.8. Promotors de l'absorció

Una altra possibilitat per incrementar la biodisponibilitat oral és l'ús d'excipients promotors de l'absorció, els quals han adquirit darrerament una gran rellevància per a l'administració de pèptids i proteïnes, que fins ara només s'administraven per via parenteral.

Els fàrmacs agonistes del receptor GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists) tenen una elevada eficàcia com antidiabètics en el tractament de la diabetis de tipus 2. El seu efecte sobre el buidament gàstric i sobre l'apetit els fan també eficaços en el tractament de l'obesitat, el que ha fet que es popularitzin de gran manera a l'actualitat.

Semaglutida, un pèptid d'aquest grup ha estat el primer a ser comercialitzat per via oral en el producte Rybelsus®, de Novo Nordisk, en què s'ha utilitzat l'agent millorant de la permeabilitat (PE: permeation enhancer) SNAC, salcaprozat sòdic.

El SNAC és un aminoàcid N-acetilat sintètic derivat de l'àcid salicílic, desenvolupat per la tecnologia Elligen d'Emisphere els anys 90 (figura 9). Rybelsus® va ser aprovat per la FDA i l'EMA el setembre de 2019 i el març de 2020, respectivament.



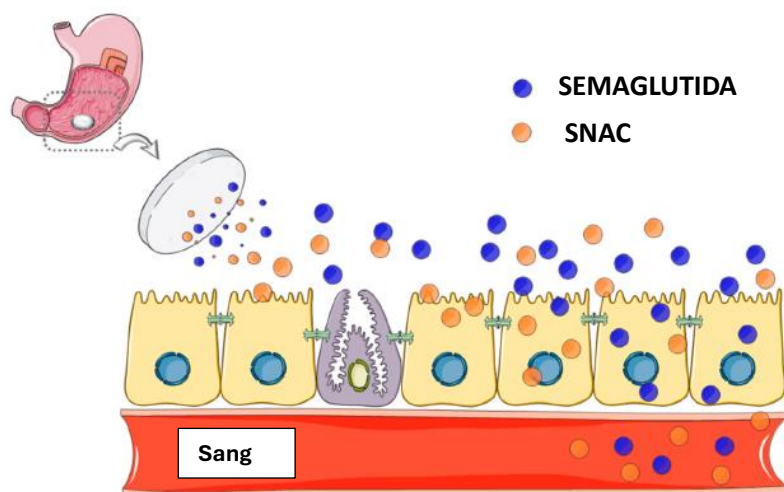
**Figura 9:** Salcaprozat sòdic Font: Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ (50).

La tecnologia Eligen<sup>®</sup> SNAC, propietat de la companyia Emisphere, permet el transport de molècules terapèutiques, entre elles pèptids i proteïnes, a través de membranes biològiques com pot ser el tracte gastrointestinal. Incrementa la hidrofòbia mitjançant les interaccions no covalents amb el principi actiu, la qual cosa fa que s'incrementi l'absorció transcel·lular. Eligen B12 (vitamina B12), aprovat per la FDA com a aliment mèdic el 2015 va ser el primer producte comercialitzant utilitzant SNAC.

Posteriorment, l'any 2017, Novo Nordisk va transferir la tecnologia Eligen<sup>®</sup> d' Emisphere i la va aplicar en el desenvolupament d'un agonista del receptor GLP-1. L'aprovació precedent d'Eligen B12 i la inclusió del SNAC com a excipient GRAS per la FDA, van fer el desenvolupament de Rybelsus<sup>®</sup> molt més fàcil.

Rybelsus<sup>®</sup> consisteix en una formulació de Semaglutida i SNAC, capaç per sí mateixa d'incrustar-se a la membrana cel·lular degut a la seva lipofilia, permetent que la Semaglutida i el SNAC siguin absorbits ràpidament i s'obtingui certa biodisponibilitat oral.

L'absorció de la Semaglutida es deu principalment a l'efecte indirecte del SNAC. Primerament, quan el comprimit és disgregat a l'estómac, el SNAC produeix un increment local del pH, per una acció tamponant, la qual cosa neutralitza el pH àcid i protegeix la Semaglutida de la degradació enzimàtica mitjançant la reducció de la conversió del pepsinogen a pepsina. A més, amb aquest canvi de pH, el SNAC promou la monomerització de la Semaglutida pel canvi de la polaritat de la solució on els comprimits es dissolen, afeblint les interaccions hidrofòbiques que en cas contrari facilitarien la seva oligomerització. D'altra banda, el SNAC s'uneix a la membrana lipídica de les cèl·lules epitelials gàstriques i la fa més fluida sense fer-la malbé, fet que incrementa la seva permeabilitat i permet que la Semaglutida pugui passar a través de l'epiteli gastrointestinal per una via transcel·lular (figura 10). L'absorció de la Semaglutida a Rybelsus<sup>®</sup> es produeix, per tant, a l'estómac, la qual cosa va ser demostrada experimentalment per escintigrafia i per lligadura pilòrica en gossos (50-53).



**Figura 10:** Teoria de l'absorció a l'estómac de la Semaglutida i salcaprozat sòdic Font: Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ, traduït (50)

L'any 2020, Novo Nordisk va adquirir Emisphere i, per tant, la propietat de la tecnologia Eligen SNAC, per 1800 milions de dòlars (54).

La patent de Novo Nordisk US-11033499 que reivindica un comprimit amb GLP-1 i un agent alliberador, com el SNAC és vigent a USA fins a 2033 (55).

Rybelsus<sup>®</sup> es comercialitza en comprimits convencionals no recoberts amb diferents dosis de Semaglutida i va ser aprovat per al tractament de la diabetis tipus II. La seva composició es troba a la seva fitxa tècnica i a la patent mencionada (55,56). A més del principi actiu conté salcaprozat sòdic, povidona K90, cel·lulosa microcristal·lina i estearat magnèsic. Encara que no queda clar a la patent, sembla que el mètode de fabricació es tracta d'una granulació seca per compactació (55). El desembre de 2025, la FDA va aprovar aquest mateix comprimit per a la disminució de pes en el tractament de l'obesitat amb el nom de Wegovi<sup>®</sup> pill (57)

Un altra promotor de l'absorció és el caprilat sòdic (C8), el qual s'utilitza per permetre l'absorció oral de l'Octreotida al producte Mycapssa<sup>®</sup> per al tractament de l'acromegàlia, que va ser autoritzat per la FDA el 2020 i és comercialitzat per Chiesi. A diferència de Rybelsus<sup>®</sup>, en què l'absorció de la Semaglutida es produeix a l'estómac, l'absorció de l'Octreotida a Mycapssa<sup>®</sup> es produeix a l'intestí prim i la forma farmacèutica és una càpsula tova entèrica a fi i efecte de prevenir la degradació de l'Octreotida a l'estómac. Les càpsules de gelatina tova contenen una suspensió oliosa en la qual les partícules hidrofíliques fines d'Octreotida, C8 i polivinilpirrolidona (PVP) se suspensen en un oli que conté glicerol monocaprilat i glicerol tricaprilat. Per prevenir l'agregació en la suspensió, s'afegeix polisorbato 80. El mecanisme del C8 com a millorant de la permeabilitat no està completament elucidat. D'acord amb la companyia Chiesi, que va desenvolupar aquesta tecnologia, C8 exhibeix una millora temporal i reversible de la permeabilitat, induint la reorganització de les proteïnes de les unions estretes i provocant una disminució de la seva integritat entre les cèl·lules epitelials, per la qual cosa es presumeix que el mecanisme d'absorció és paracel·lular (51).

Encara que l'absorció oral d'aquests pèptids ha representat una fita important des del punt de vista farmacotècnic, no sembla que el seu èxit econòmic s'apropi al de les formes injectables, encara que pot resultar una alternativa interessant. La biodisponibilitat oral de la Semaglutida a Rybelsus<sup>®</sup> és únicament

de l'1 %. La dosi inicial de la Semaglutida injectable (Wegovy®) administrada un cop a la setmana és de 0,25 mg i la de manteniment, de 0,5-2 mg, mentre que en el cas de Rybelsus® la dosi inicial es de 3 mg i la de manteniment, de 7 a 14 mg, sempre un comprimit al dia. O sigui, que la quantitat de Semaglutida consumida a la forma oral es 80 cops superior a la de la forma injectable. El mateix es pot veure a Mycapsa®, on 20 mg d'Octreotida oral manifesta paràmetres farmacocinètics similars a la dosi de 0,1 mg de la forma subcutània (51).

L'èxit dels fàrmacs agonistes del receptor GLP-1, sobretot en el tractament de l'obesitat, ha fet que moltes companyies importants estiguin fent grans inversions per obtenir noves molècules. Així, Lilly està obtenint un gran èxit en els assajos clínics de fase III per al fàrmac Orforglipron, un agonista GLP-1 que es tracta d'una molècula petita i no d'un pèptid, que es pot administrar per via oral diàriament sense necessitat d'un promotor de l'absorció. Va ser desenvolupat per Chugai Pharmaceuticals i va ser llicenciat a Lilly el 2018 (58). La biodisponibilitat oral absoluta d'Orforglipron és del 79 %, fet que fa que s'obtingui el mateix efecte amb una dosi molt més baixa que per altres molècules agonistes GLP-1. Aquest fet, unit a la no necessitat de promotor de l'absorció resulta en uns comprimits amb una mida molt més petita i, com a conseqüència, en una administració molt més còmoda. Eli Lilly té previst la sol·licitud de registre durant el 2026 (59-61). Orforglipron, a més, es pot administrar en comprimits un cop al dia sense restriccions del moment del dia ni d'ingestes d'aliments o aigua, fet que contrasta amb el cas de Rybelsus®, amb Semaglutida i esmentat anteriorment, el qual s'ha de prendre en dejú i sense ingerir aliments o aigua 30 minuts després de l'administració, per evitar la seva degradació. Encara que Lilly està molt bé posicionat per ser el primer a llançar una molècula petita anàleg GLP-1, hi ha almenys dos competidors també en fase III: CX11 (també conegut com VCT220) de Corxel Pharmaceuticals i HRS-7535, de Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals i Kailera Therapeutics. N'hi ha molts més en assajos clínics de fase II (62).

En la mateixa línia, Novo Nordisk va anunciar l'agost de 2025 que ha establert una col·laboració amb BioMed X per a la recerca de tècniques per obtenir millores d'alliberaments de pèptids per via oral. El nou projecte, titulat "Retenció prolongada de formulacions de pèptids orals a l'intestí", busca d'obtenir comprimits o càpsules amb retenció prolongada a llocs específics a la part baixa de l'intestí prim. L'objectiu és millorar significativament l'absorció i biodisponibilitat de teràpies basades en pèptids (63).

Pfizer també està en aquesta carrera i ha adquirit la companyia Metsera, en competència, fins i tot als tribunals, amb Novo Nordisk, per 10000 milions de dòlars, aproximadament, per millorar la seva cartera antiobesitat. Metsera té un grup de candidats en fase de R&D, dos d'ells agonistes orals del receptor GLP-1, els quals començaran els assajos clínics en breu (64,65). Es tracta de dos pèptids (MET-224 i MET-097) que s'estan desenvolupant per a la seva administració a dosis més baixes que altres pèptids orals antiobesitat, fet que farà millorar la seva escalabilitat i disminuirà els efectes secundaris. Utilitzen la plataforma d'alliberament per a pèptids Momentum®, que optimitza la seva biodisponibilitat oral (66).

### **3. Via sublingual i bucal**

La via sublingual constitueix una ruta molt interessant, ja que el fàrmac s'absorbeix molt ràpidament i arriba a la circulació general sense patir l'efecte del primer pas; es a dir, la metabolització al fetge que pateixen la majoria dels fàrmacs que s'absorbeixen a nivell gastrointestinal. Per tant, pot constituir una molt bona alternativa a la via parenteral amb una administració molt confortable per a pacients que presenten disfàgia, especialment gent gran i nens, així com en casos de determinades circumstàncies.

L'absorció per via sublingual és de 3 a 10 cops més gran que a la via oral i d'efecte molt més ràpid, però de curta durada. Així succeeix amb la Nitroglicerina, que s'administra normalment en comprimits sublinguals per actuar en el tractament de l'angina de pit. La seva  $C_{max}$  al plasma és de 1-2 minuts, amb una vida mitjana de 3 a 5 minuts, fet que fa que els nivells plasmàtics estiguin per sota del nivell terapèutic en 10-15 minuts.

Existeix evidència científica que la majoria dels fàrmacs que s'absorbeixen per la via sublingual ho fan per una difusió simple, però no tots els fàrmacs es poden absorbir per aquesta via. L'absorció sublingual depèn de la solubilitat, lipofília, ionització i pes molecular del fàrmac (67).

A més de la Nitroglicerina, molts altres fàrmacs estan comercialitzats en formes per a la via sublingual. Entre ells destaquen el Fentanil citrat (Fenticerta<sup>®</sup>, de Sandoz); per al tractament del dolor en càncer i el qual, com la Nitroglicerina, s'administra en forma de comprimits. El Fentanil que conté els comprimits sublinguals de Fenticerta<sup>®</sup> s'absorbeix en 30 minuts i s'ha calculat que la seva biodisponibilitat absoluta és del 54 % (68).

Ja es va esmentar la companyia Aquestive com a líder mundial en pel·lícules orodispersables amb absorció sublingual. Kynmobi<sup>®</sup>, amb Apomorfina, comercialitzat per Bial a Espanya per al tractament dels episodis off de la malaltia de Parkinson i Suboxone<sup>®</sup>, amb Buprenorfina i Naloxona, comercialitzat per Indivior als Estats Units per al tractament de l'addicció als opioïds; són dos productes amb absorció sublingual. Aquestive té una altra pel·lícula orodispersable d'absorció sublingual, Anaphylm<sup>®</sup>, que conté Dibutiepinefrina, una prodroga de la Epinefrina. Anaphylm<sup>®</sup> va ser aprovat per la FDA el 2025 i té la mateixa indicació que les formes parenterals d'Epinefrina; es a dir, el tractament de les reaccions al·lèrgiques, incloent xoc anafilàctic (69).

Hi ha determinats fàrmacs que s'absorbeixen per tota la mucosa bucal. En aquest cas, també s'evita l'efecte del primer pas i, per tant, s'incrementa la biodisponibilitat; però l'absorció és més lenta i variable que l'absorció sublingual. Entre els fàrmacs per absorció bucal destaca la Nicotina, la qual s'administra en el tractament de l'addicció al tabac. La podem trobar en forma de solució per a polvorització bucal (com a Nicorette Bucomist<sup>®</sup>) o en forma de xiclets (com a Nicorette ICE MINT<sup>®</sup>) o comprimits per xuclar (Nicorette Supermint<sup>®</sup>). En el cas de la forma líquida en solució comercialitzada, el principi actiu es dissol en etanol i propilenglicol (3)(68). En el cas dels xiclets, l'absorció de la Nicotina a través de les mucoses s'aconsegueix a pH alcalí i, per això, el fàrmac es troba en forma d'un complex amb una resina intercanviadora (Polacrilex<sup>®</sup>) (70).

El Midazolam HCl és un psicolèptic que es fa servir durant les crisis convulsives de l'epilèpsia. Es comercialitza per Exeltis una solució bucal (Oroxelam<sup>®</sup>), la qual presenta una biodisponibilitat del 75 %, més alta i homogènia que la dels comprimits (30 -70 %) (71).

Als Estats Units hi ha comercialitzats comprimits de Fentanil citrat d'absorció bucal. Un d'ells i força interessant és Fentanyl Buccal<sup>®</sup>, comercialitzat per la companyia Mayne Pharma. Aquests comprimits utilitzen la tecnologia d'alliberament anomenada OraVescent<sup>®</sup>. La seva biodisponibilitat absoluta és del 65 %, presentant una absorció inicial a través de la mucosa bucal que produeix un pic plasmàtic després d'una hora de l'administració. El 50 % de la dosi total administrada, aproximadament, és absorbida per via bucal, i el 50 % restant és ingerida i pateix una absorció més prolongada a nivell gastrointestinal (72).

La tecnologia OraVescent<sup>®</sup> va ser desenvolupada per la companyia americana Cephalon per al Fentanil citrat. El comprimit de Fentanyl Buccal<sup>®</sup> conté bicarbonat sòdic, carbonat sòdic i àcid cítric. Es produeix la reacció efervescent, la qual allibera diòxid de carboni, fet que produeix una baixada inicial del pH al

voltant de 5. Aquest baix pH fa que es produeixi una forma ionitzada del Fentanil, la qual és més hidròfila i, per tant, més soluble a la saliva. Posteriorment, la dissolució del fàrmac i la disminució del diòxid de carboni dissolt, fa que es produeixi un increment del pH (al voltant de 6,5) i, per tant, el Fentanil passa a una forma no-ionitzada, lipòfila i més absorbible (73).

L'agost de 2025 la FDA va aprovar Tomnya®, comprimits sublinguals de Ciclobenzaprida HCl per al tractament de la fibromiàlgia, comercialitzada per Tonix Pharmaceuticals. Es tracta del primer medicament aprovat per la FDA per al tractament de la fibromiàlgia en 15 anys i que té l'avantatge addicional de tenir efectes més ràpids que els tractaments fins aquell moment (74).

Una companyia important que treballa en el desenvolupament de formes sublinguals o d'absorció bucal a partir de formes parenterals és la suïssa Biologus, sobretot en el camp de pèptids i proteïnes en el tractament de malalties cròniques, com diabetis, obesitat i malalties inflamatòries. Així han desenvolupat formes sublinguals de Liraglutida i d' Exenatida, que són agonistes del receptor GLP-1, per al tractament de la diabetis tipus II. En el cas de la immunoteràpia, l'administració sublingual facilita l'alliberament directe al sistema limfàtic i s'han obtingut bons resultats de desenvolupament en artritis, psoriasis, diabetis tipus 1, al·lèrgia i càncer (75).

#### **4. Sistemes transdèrmics**

Els sistemes transdèrmics (Transdermic Delivery Systems: TDDS) s'han popularitzat, sobretot en el cas dels pegats, ja que permeten l'administració per via sistèmica a través de la pell de fàrmacs molt actius a dosis baixes. Presenten molts avantatges respecte a les formes orals:

- Eviten l'efecte del primer pas, degradacions enzimàtiques i les molèsties gastrointestinals.
- Milloren l'absorció i mantenen una concentració plasmàtica de fàrmac de manera constant durant un temps predefinit.
- Com incrementen la biodisponibilitat respecte a la forma oral, redueixen la dosi de fàrmac a administrar.
- Redueix la variabilitat inter- i intraindividual.
- Milloren el compliment per part del pacient.
- Permeten l'administració en pacients inconscients o amb dificultats per a una administració oral.

Però també presenten desavantatges:

- No són factibles per a fàrmacs iònics. Es requereix una certa solubilitat en les fases hidrofíliques i hidrofòbiques i el logP ha d'estar entre 1 i 3.
- Fàrmacs amb una mida molecular major de 500 Daltons no són apropiats.
- No són capaços d'aconseguir grans nivells plasmàtics de fàrmacs.
- Hi ha la possibilitat de produir irritacions, eritema i picor.
- La quantitat de fàrmac que contenen és limitada.

Abans de desenvolupar un sistema transdèrmic s'han de tenir en compte les propietats següents del fàrmac:

- Pes molecular: Ha de ser inferior a 500 Daltons.
- Solubilitat: Afinitat tant a fases hidròfiles com a fases lipòfiles. Superior a 1 mg/mL a pH's entre 5.0 i 9.0.
- Punt de fusió: Ha de ser baix.

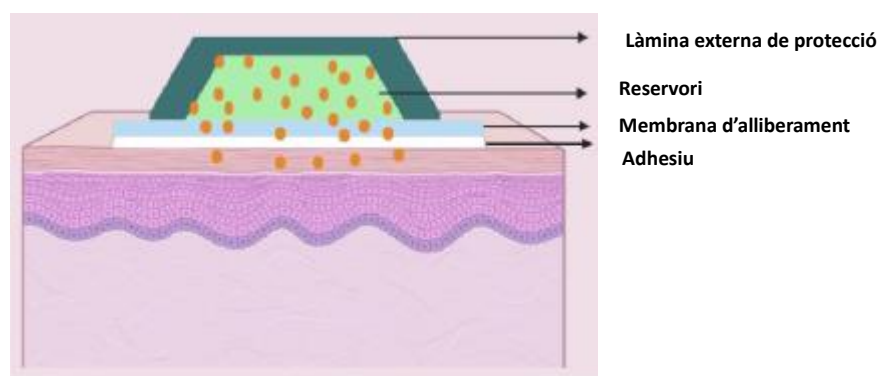
- Dosi diària baixa: Preferentment menys de 20 mg.
- Compatibilitat amb la pell: No ha de ser ni irritant ni produir al·lèrgia.
- LogP: Ha d' estar entre 1 i 3.

Fàrmacs adequats per a un sistema transdèrmic són els que experimenten un elevat efecte de primer pas i alta degradació en el tracte gastrointestinal, que tenen una finestra terapèutica estreta i que presenten una vida mitjana d'eliminació curta (< 2 hores), que resulta en una dosificació freqüent que dificulta el compliment per part del pacient.

L'alliberament del fàrmac a la circulació sistèmica a través de l'estrat corni de la pell es pot fer per un mecanisme intercel·lular (molècules hidròfiles de mida petita) o transcel·lular (molècules lipòfiles petites), però el mecanisme depèn molt de les propietats fisicoquímiques del fàrmac.

Un pegat transdèrmic està format usualment pels següents components (figura 11):

- Làmina aïllant: Es tracta de la làmina de l' envàs primari que es retira abans de l' aplicació. El seu objectiu és garantir la conservació del pegat durant l' emmagatzematge.
- Adhesiu: La capa adhesiva enganxa el pegat a la pell i permet mantenir el contacte amb ella del sistema d' alliberament durant el temps d'aplicació. Ha de ser compatible amb el fàrmac i no afectar la seva permeabilitat. En alguns casos, el principi actiu es troba amb aquesta capa.
- Membrana d' alliberament: Pot existir o no. El fàrmac es pot trobar en aquesta capa formant una dispersió en un polímer, en fase sòlida o líquida, de manera que es crea una matriu polimèrica. Els polímers poden ser naturals (derivats de cel·lulosa, zeïna, gelatina, goma laca, midó, etc.) o sintètics (silicona, polisil·loxà, PVC, PVA, PE, poliamida, etc.). També és possible que aquí no hi hagi fàrmac i es trobi en un reservori que va alliberant a través d'aquesta membrana.
- Reservori amb el fàrmac: En aquest cas, el fàrmac es troba dissolt en un vehicle constituint un reservori i pot o no existir una membrana que controli l'alliberament.
- Làmina externa de protecció: Aquesta làmina és el recobriment que protegeix el sistema de l'ambient un cop aplicat. Ha de ser resistent i compatible amb el fàrmac i els excipients.



**Figura 11:** Esquema d' un pegat transdèrmic. Font: Vaseem RS, D'Cruz A, Shetty S, Hafsa, Vardham A, Shenoy S, et al., traduït (76)

Altres components importants en un pegat transdèrmic són promotors de l' absorció, plastificants, solvents i tensioactius.

Els promotors de l'absorció s'utilitzen a baixes proporcions. Com a millorador de la permeabilitat, un dels més potents és el dimetilsulfòxid (DMSO), però el seu ús es veu limitat per ser irritant i tòxic per a la pell si la concentració és elevada. Els estudis mostren que el DMSO altera les estructures lipídiques i la conformació proteica de la queratina, millorant la permeabilitat del fàrmac. A més, incrementa la solubilitat en la ruta intercel·lular, gràcies al seu pes molecular baix i a que forma ponts d'hidrogen forts amb l'aigua. El límit de la llista d'ingredients inactius de la FDA (FDA iID) de contingut d'aquest promotor és el 45,5 % p/p (77). Hi ha alguns altres promotors d'origen natural, com els olis essencials, glicols i èsters d'àcids grassos, polisacàrids complexos i terpens. Aquests últims es consideren per la FDA com a excipients segurs (GRAS) i tenen propietats que els fan superiors a altres promotors tradicionals (78).

Un dels pocs promotors de l'absorció de la via transdèrmica emprat en un producte que ha estat aprovat és la ciclopentadecalactona o pentadecalactona. Aquest compost, desenvolupat per Bentley Pharmaceuticals i que ara està sent promogut com a CPE-215, per CPEX Pharmaceuticals, una spin-off de Bentley, s'utilitza en el medicament Testim<sup>®</sup>, un gel transdèrmic de Testosterona, comercialitzat als Estats Units per la companyia Auxilium. El gel basat en etanol conté un 8 % del compost (79). Testim<sup>®</sup> s'aplica sobre la pell, la qual actua com a reservori de la Testosterona, passant en 24 hores el 10 % de la dosi administrada a la circulació general (80).

Els plastificants imparteixen elasticitat a la pel·lícula i eviten que es trenqui. A més poden influir en l'alliberament del fàrmac i la seva permeabilitat i estabilitat. Els plastificants més habituals en pegats transdèrmics són els èsters de ftalat, èsters d'àcids grassos i derivats del glicol.

L'ús principal dels dissolvents és millorar la permeabilitat del fàrmac. Els més utilitzats són l'etanol, dimetilformamida, pirrolidones, propilenglicol, glicerol, silicones i palmitat d'isopropil.

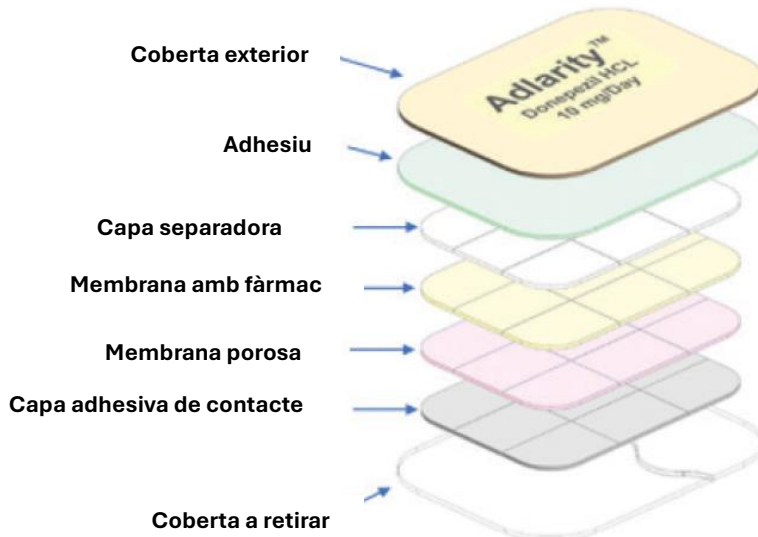
El paper principal dels tensioactius és alterar el camí per a un transport polar a través de la pell, especialment per a molècules hidròfiles. Cal anar en compte, perquè solen ser irritants. Poden ser aniònics (lauril sulfat sòdic, dioctil sulfosuccinat sòdic); no iònics, que són els més usats per ser poc irritants (Pluronic F68, Pluronic F127, tauroglicocolat sòdic, deoxicolat sòdic) o binaris (àcid 1,4-butà diol-linolèic, àcid propilenglicololeic) (76).

Pegats transdèrmics comercialitzats es poden trobar per a tractaments de la demència, com la Rivastigmina (Exelon<sup>®</sup>); per al tractament de l'angina de pit, com la Nitroglicerina (Nitroderm<sup>®</sup>); per al tractament del tabaquisme, com la Nicotina (Nicotinell<sup>®</sup>); o per a la síndrome de les cames cansades, com la Rotigotina (Darlante<sup>®</sup>). En tots aquests casos s'ha d'administrar un pegat cada 24 hores.

Existeixen també pegats de Buprenorfina (Transtec<sup>®</sup>) i de Fentanil (Durogesic<sup>®</sup>), ambdós analgèsics potents, amb una durada de quatre dies en el primer cas i de tres, en el segon. En el cas de l'Estradiol (Estradot<sup>®</sup>), que es fa servir en la teràpia hormonal, els pegats s'administren cada 3-4 dies.

Donepezil és el fàrmac més utilitzat per tractar la demència en el cas de la malaltia d'Alzheimer. Als Estats Units es pot trobar un pegat transdèrmic (Adlarity<sup>®</sup>), comercialitzat per Corium, que s'administra un cop a la setmana. Aquesta durada d'acció resulta molt avantatjosa quan es compara amb el cas dels comprimits (Aricept<sup>®</sup>), els quals s'han d'administrar diàriament (81). Hi ha moltes patents sobre aquest pegat, la més interessant des del punt de vista tecnològic és la US-9993466 (82), la qual caducarà el 2037. A aquesta patent es descriu el pegat, el qual està compost per sis capes (figura 12). La més externa està formada per una coberta i un adhesiu que protegeix el sistema de l'ambient un cop enganxat a la pell, després hi ha una capa separadora, abans de la membrana, que conté el fàrmac. Anant més avall, hi ha una membrana microporosa que controla l'alliberament; una capa adhesiva que enganxa el pegat a la

pell i, finalment, una coberta que es retira en el moment de l'aplicació. La membrana amb el fàrmac conté Donepezil HCl, monolaurat de sorbità, citrat de trietil, laurillactat, glicerina, bicarbonat sòdic, crospovidona i copolímer d'àcid acrílic/acetat de vinil. A més del control d'alliberament del fàrmac durant els 7 dies, és molt important el manteniment del sistema en contacte amb la pell tot aquest temps i, per això la flexibilitat i la resistència de la capa adhesiva son propietats crítiques (82,83).



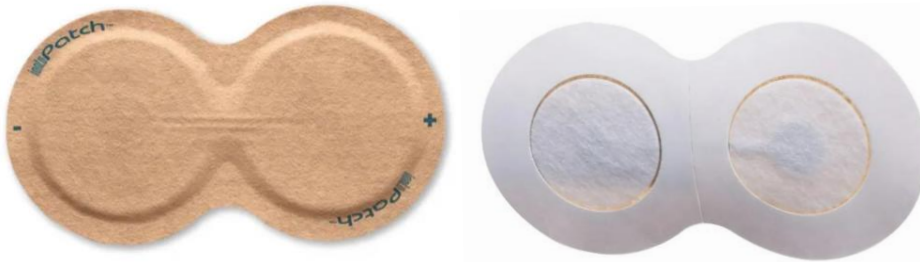
**Figura 12:** Esquema d'un pegat transdèrmic de Adlarity® (Donepezil). Font: Corium innovations, traduït (83)

Moltes tècniques es troben actualment en fase de recerca per tal de millorar l'absorció de fàrmacs a través de la pell. Les més interessants són la iontoforesi i les microagulles (microneedles).

La iontoforesi es basa en l'aplicació d'una càrrega de voltatge baix sobre la pell. Aquest mètode millora la dispersió de partícules carregades o neutres sobre la superfície de la pell i afavoreix l'absorció transdèrmica. Es basa en el principi que una sal soluble pot transportar-se a través de la pell com a part d'un corrent elèctric induït. La quantitat i distribució de fàrmac alliberat depèn de la càrrega iònica, pes molecular, intensitat del corrent elèctric, concentració del fàrmac, àrea superficial de contacte de l'elèctrode i durada del corrent. El primer sistema transdèrmic d'alliberament per iontoforesi aprovat per la FDA va ser l'ontocaine®, el 1995, per la companyia lomed, el qual contenia Lidocaina i Epinefrina per a l'anestèsia local. La seva comercialització va ser discontinuada el 2005 (84,85).

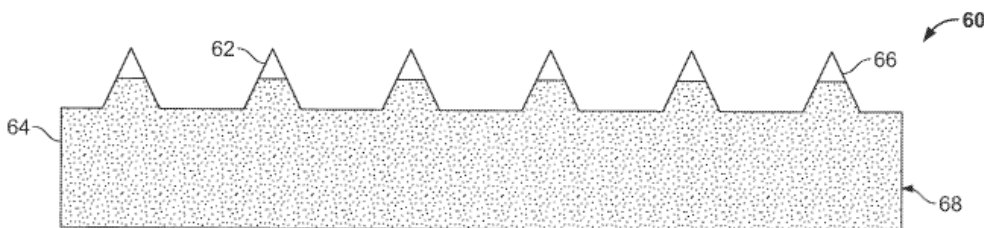
El sistema LidoSite® va ser aprovat per la FDA el 2004 i es va retirar del mercat el 2020. Consistia en un pegat d'un sol ús i un controlador, que era un microprocessador portàtil amb una bateria DC no reemplaçable. El pegat contenia un reservori circular de 5 cm<sup>2</sup>, el qual alliberava Lidocaina i Epinefrina a la pell i un reservori allargat de retorn contenint els electròlits per completar el circuit elèctric. El reservori amb fàrmac contenia 100 mg de Lidocaina HCl i 1,91 mg d'Epinefrina bitartrat i els excipients: clorur sòdic, glicerina, conservants, àcid cítric, edta disòdic i metabisulfit sòdic. El reservori allargat de retorn contenia glicerina, clorur sòdic, conservants i fosfat monosòdic. Els dos reservoris estaven fets d'un hidrogel de polivinilpirrolidona. El tractament s'iniciava prenent el botó ON del controlador. Dos llums LED indicaven l'estat del tractament. L'aparell avisava amb un soroll que l'alliberament havia acabat. Si calia, s'havia de canviar el pegat cada 30 minuts (85).

Un pegat electroforètic de molt èxit als Estats Units és el IontoPatch<sup>®</sup>, de la companyia del mateix nom (figura 13). El defineixen com un sistema de transport de fàrmacs polars a teixits interns a través de la pell. Ho preconitzen com una alternativa a la via injectable en el tractament del dolor. A la seva pàgina web posen com a exemple l'administració de la Dexametasona, la qual com té càrrega negativa s'aplica a la càmera de l'elèctrode negatiu, mentre que en el positiu es col·loca una solució salina. Quan s'aplica sobre la pell, el circuit es tanca i comença l'alliberament de fàrmac. Existeixen pegats diferents en funció de la càrrega (80 mA/min o 120 mA/min) i el volum del reservori (1.0 o 1.3 mL) (86).

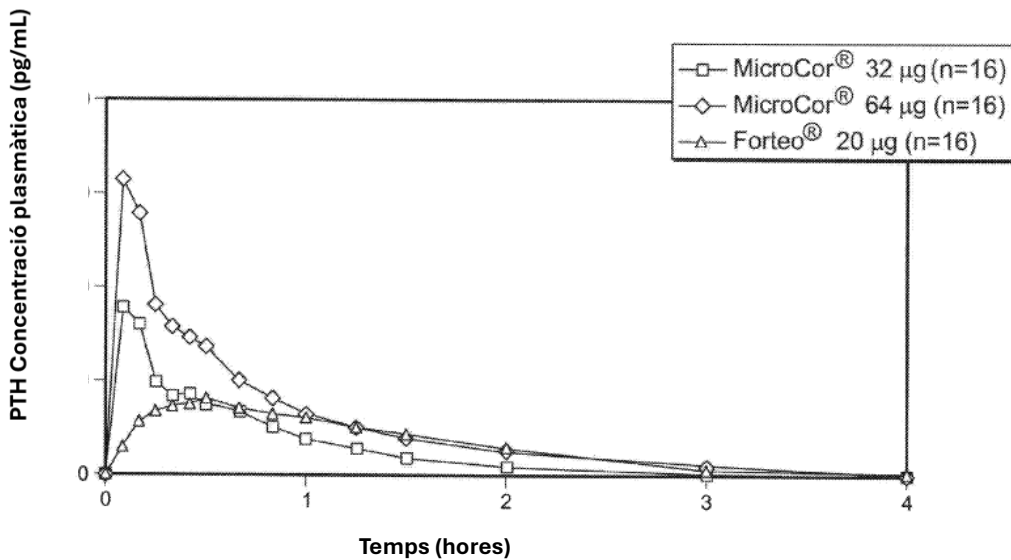


**Figura 13:** IontoPatch<sup>®</sup>. Imatge per sobre i per sota. A la part de sota s'aplica el fàrmac, en funció de la seva càrrega. Font: IontoPatch<sup>®</sup> (86).

Les microagulles són projeccions microscòpiques similars a les agulles que poden penetrar l'estrat corni, promovent l'absorció de molècules grans. Una de les plataformes d'aquesta tecnologia és la MicroCor<sup>®</sup>, de la companyia Corium. Ha estat aplicada per a l'Hormona Paratiroidea (PTH) en el tractament de l'osteoporosi (figura 14, figura 15). Corium va obtenir una patent per a aquesta plataforma als Estats Units i a Europa. La patent americana US-9687641 (87) caducarà el desembre del 2034, mentre que l'europea EP-2566501 (88) ho farà el maig del 2031. Les patents reivindiquen el sistema amb microagulles, la seva aplicació a l'Hormona Paratiroidea, que un mínim del 80 % del contingut del fàrmac es troba a la part final de les microagulles i que la vida mitjana és com a mínim el 20 % més ràpida que l'obtinguda per la via subcutània.

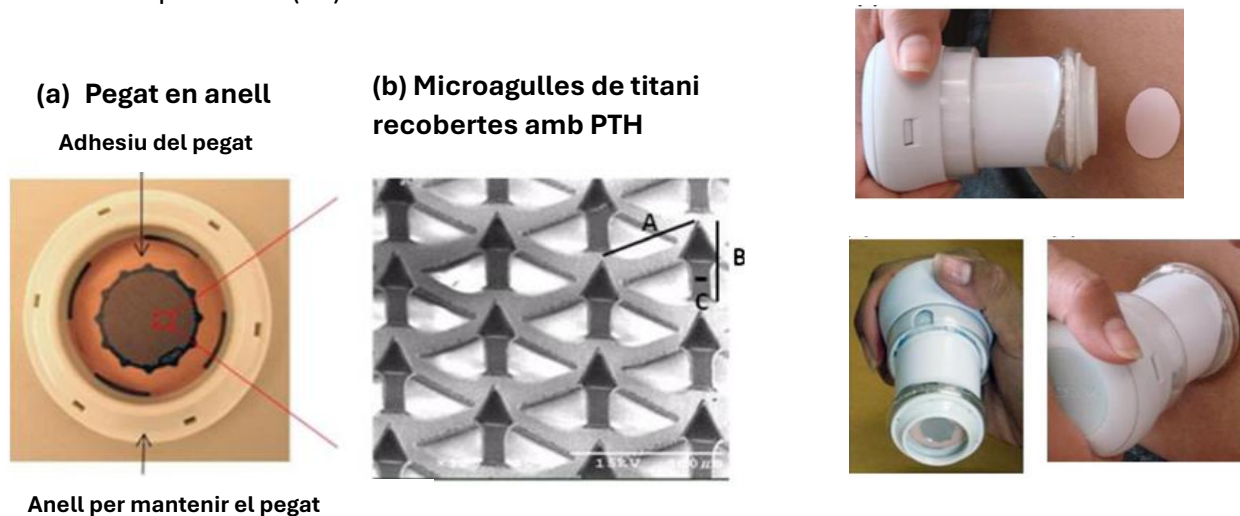


**Figura 14:** MicroCor PTH: Esquema de les microagulles del sistema. Font: US-9687641 (87).



**Figura 15:** MicroCor PTH: Nivells plasmàtics per a l' Hormona Paratiroidea respecte a la forma subcutània (Forteo®). Font: US-9687641 (87).

Zosano Pharma ha desenvolupat també un pegat transdèrmic a base de microagulles amb Hormona Paratiroidea, el ZP-PTH figura 16). El sistema de l'enganxament havia estat desenvolupat per Alza Corp. (Macroflux®) i consisteix en microagulles de titani recobertes amb el fàrmac i un aplicador manual reutilitzable. L'aplicador permet l'alliberament del fàrmac des de les microagulles a la pell, on pot dissoldre ràpidament (89).

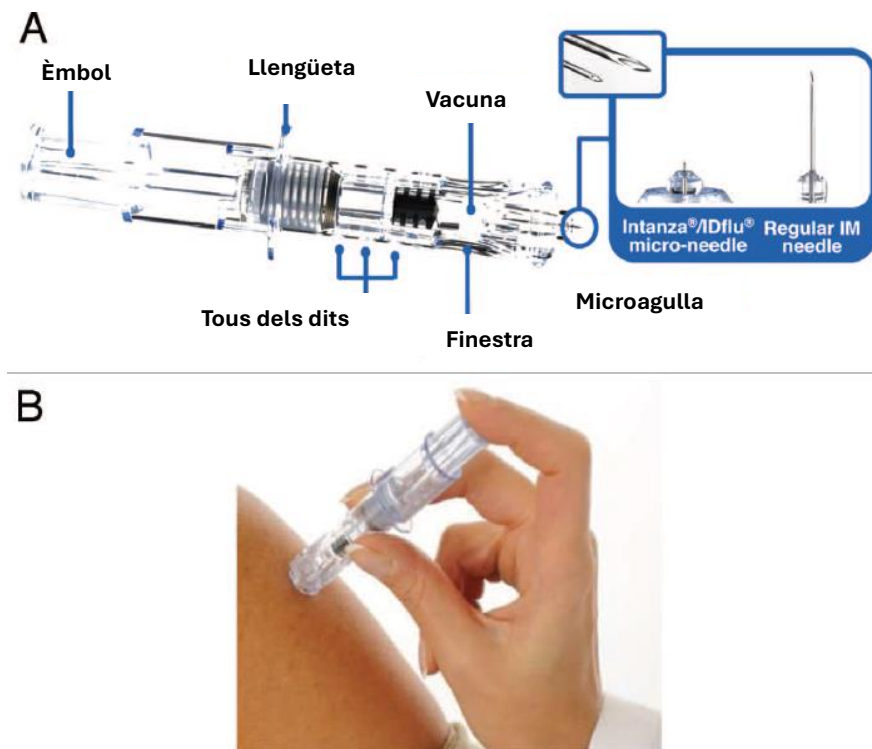


**Figura 16:** a) Sistema transdèrmic ZP-PTH i b) foto SEM del sistema. A: distància entre microagulles: 370 microns, B: longitud de les microagulles: 190 microns C: amplada de les microagulles: 60 microns. Aplicació del pegat. Font: Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, Maa YF, traduït (89).

L'aplicació del pegat durant 30 minuts mostra que l'acció és tres cops més ràpida que en la forma subcutània (Forteo®).

El 2014, Eli Lilly va signar un acord per continuar el desenvolupament del pegat amb Zosano, qui ja havia tingut bons resultats en la fase clínica 2. Amb aquest acord, Lilly adquiria també els drets de comercialització a tot el món (90). Però el 2015, Zosano va anunciar que acabava el desenvolupament i l'acord amb Lilly a causa dels requeriments per part de les autoritats japoneses de nous estudis, cosa que li va fer reprogramar els projectes i prendre una decisió, tot i que estava a punt de reiniciar la fase III dels estudis clínics (91).

Un camp important d'aplicació dels sistemes transdèrmics utilitzant microagulles és el de les vacunes, principalment en el cas de la vacuna de la grip. Moltes companyies estan fent recerca al respecte, ja que representen un gran avantatge respecte a les formes parenterals, principalment per la reducció del dolor i perquè es poden autoadministrar; però encara no s'ha comercialitzat cap vacuna basada en sistemes transdèrmics. Sí que es va comercialitzar una vacuna per a la grip, Intanza® 9 µg, de Sanofi aprovada per l'EMA el 2009, la qual utilitzava el sistema de microinjecció d'un sol ús BD Soluvia®, de Becton Dickinson, que consisteix en una xeringa de vidre precarregada de 0,5 mL amb una microagulla de 30 G, la qual penetra 1,5 mm a la pell (figura 17) (92). La seva comercialització va ser discontinuada el 2018 per raons comercials (93).



**Figura 17:** Intanza® 9 µg. A: Esquema de la microagulla i comparació amb l'agulla IM. B: Aplicació de la microagulla. Font: Leroux-Roels I, Weber F, traduït (92).

Existeixen altres tècniques menys disruptives per incrementar l'absorció de fàrmacs a través de la pell, sent una de les de més futur la que aplica la nanotecnologia. Com que les nanopartícules tenen una mida petita i una gran superfície, poden passar l'estrat corni per via transcel·lular i a través del fol·licle pilós i les glàndules sebàcies sense modificar-los. Entre elles, les nanopartícules lipídiques són les més emprades, per la seva interacció amb els lípids de l'estrat corni. Dins d'aquest grup es troben els liposomes, vesícules lipídiques amb una mida entre 0,01 i 1 µm capaces d'encapsular dins de la seva estructura tant fàrmacs hidrofílics com lipofílics. Però els liposomes tradicionals tenen una capacitat limitada per penetrar la barrera de l'estrat corni. Per reduir aquestes limitacions, s'han desenvolupat una nova generació de liposomes, els etosomes, que s'han modificat amb etanol, fet que permet actuar com a sistemes reservori d'alliberament prolongat. Tant liposomes com etosomes són vesícules fosfolipídiques; però en el cas d'aquests últims, l'etanol, pel seu efecte fluidificant, incrementa significativament la seva flexibilitat i deformabilitat i, per tant, la seva capacitat de penetració per un mecanisme paracel·lular. A més, poden contenir més quantitat de fàrmac, tenen una mida de partícula més petita i una més llarga retenció a la pell. Tots aquests avantatges han fet que els etosomes siguin més utilitzats que els liposomes en el desenvolupament de sistemes transdèrmics (94). Actualment s'està

treballant molt en etosomes amb fàrmacs antifúngics i antibacterians, antipsoriàsics o per a malalties cròniques (95). Un dels camps de més importància és com a vehicles per a fàrmacs oncològics, especialment en el tractament del melanoma (96).

## 5. Via nasal

Tot i que la via nasal es fa servir habitualment per a l'administració local de fàrmacs, principalment antihistamínics i antiinflamatoris, es considera una via molt efectiva per a l'alliberament de fàrmacs per via sistèmica, ja que ofereix molts avantatges sobre les vies extravasculares tradicionals:

- Allibera molt ràpid a la circulació sistèmica.
- Evita l'efecte del primer pas i presenta una elevada biodisponibilitat.
- Permet l'autoadministració.
- Evita la barrera hematoencefàlica, arribant directament al cervell/SNC.

Recentment, s'ha incrementat l'interès per aquesta via, no només per alliberar molècules petites, sinó també molècules grans, com pèptids, proteïnes, vacunes i oligonucleòtids.

La superfície interna del nas representa una barrera múltiple que dificulta l'alliberament de fàrmacs. Aquestes barreres són les següents:

1. **Capa de mucus:** Formada pel polisacàrid mucina, que forma una capa d' hidrogel amb una porositat intrínseca i càrrega negativa que pot actuar disminuint la difusió del fàrmac. Es renova cada 10-20 minuts.
2. **Cilis:** Un cop passada la capa de mucus, hi ha una barrera de cilis, que es mouen 1000 cops per minut.
3. **Epiteli nasal:** Un cop superades les dues barreres anteriors, el fàrmac ha de creuar l'epiteli. Pot existir un transport extracel·lular via difusió paracel·lular. Les juntes són hidrofíliques i generalment impermeables per a molts fàrmacs, especialment si són molt lipofílics o tenen càrrega negativa. L'epiteli permet el pas de molècules fins a 1000 Da, amb menys absorció com més gran és el pes molecular. Les molècules que travessen l'epiteli entren a la làmina pròpia, on poden passar a la circulació vascular. Un altre mecanisme per arribar a la làmina pròpia és el transport intracel·lular, via transcitosi, probablement més apropiada per a fàrmacs biològics grans.

S'accepta que els fàrmacs lipofílics presenten generalment una bona absorció per via nasal amb perfils farmacocinètics molt similars a la via intravenosa i amb una biodisponibilitat propera al 100 % en la majoria dels casos.

Hi ha alguns medicaments comercialitzats que s'administren per via nasal per a una acció no local. La formulació d'aerosols nasals afronta diversos reptes, particularment per a pèptids, productes biològics i altres compostos làbils. S'ha d'assegurar que el fàrmac és suficientment soluble o se suspèn de manera homogènia, de manera que es garanteixi la seva estabilitat durant tota la seva vida útil. Es poden requerir promotors de l'absorció o polímers bioadhesius, que s'han de triar de manera acurada per evitar irritacions o toxicitats. A més se solen usar agents viscositzants, isotonitzants, reguladors de pH i, fins i tot, aromatitzants, que emmascaren el mal gust quan el producte arriba a la gola. Igualment important per a l'èxit dels productes nasals és el disseny del dispositiu d'administració, el qual és primordial per garantir una dosificació precisa i el compliment per part del pacient. Els components dissenyats amb

precisió, com bombes de dosificació, són fonamentals per administrar volums consistents, mentre que el disseny de l'embocadura determina el patró de polvorització que garanteix una cobertura uniforme de la mucosa i minimitza la pèrdua per degoteig o mala direcció.

La Desmopresina, una hormona antidiurètica utilitzada per al tractament de la diabetis insípida, va ser el primer pèptid aprovat per administrar per via nasal. A Espanya és comercialitzat per Ferring (Minurin®). La Calcitonina de salmó, una altra hormona polipeptídica, va ser comercialitzada durant molts anys per via nasal per al tractament de l'osteoporosi postmenopàusica, fins que l'AEMPS la va retirar del mercat el 2013 per causar tumors en tractaments prolongats (97). Altres fàrmacs d'origen peptídic administrats per via nasal són la Nafarelina (Synarel®), de Pfizer, per al tractament de l'endometriosi o com a part d'un programa de fertilitat i el Zavegepant (Zavzpret®), comercialitzat per Pfizer als Estats Units, per al tractament dels atacs aguts de migranya (98).

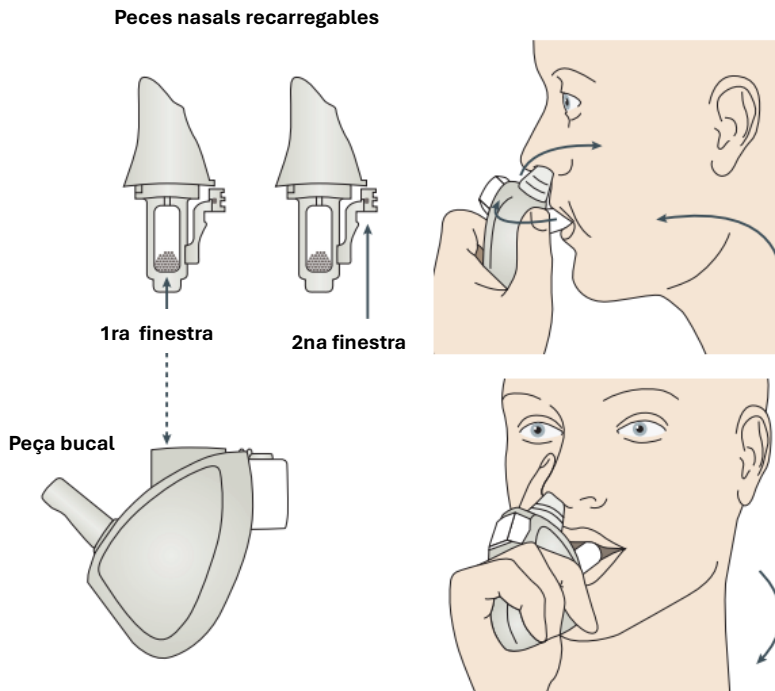
El 2014 la FDA va aprovar per a Endo una Testosterona per via nasal (Natesto®), per al tractament de l'hipogonadisme. Es tracta de la primera formulació per a la via nasal basada en un gel (99).

El Fentanil citrat per via nasal (PecFent®), comercialitzat a Espanya per Grünenthal, utilitza el sistema PecSys® d'administració nasal, que modula l'administració i l'absorció del Fentanil. Aquest sistema permet polvoritzar el producte a la zona frontal de la cavitat nasal en forma de vaporització fina de microgotetes, les quals es gelifiquen gràcies a la combinació de la pectina de la seva composició amb els ions calci presents a la mucosa nasal. El Fentanil es difon des del gel i s'absorbeix a través de la mucosa. Aquesta absorció, modulada pel gel, restringeix el valor màxim de la concentració plasmàtica ( $C_{max}$ ), mentre que permet que s'obtingui ràpidament aquest valor ( $T_{max}$ ), de 15 a 21 minuts, molt més ràpid que en el cas de la forma oral, que té un  $T_{max}$  de 90 minuts. La biodisponibilitat relativa del Fentanil al PecFent® és aproximadament del 120 % en relació amb la forma oral (100,101).

El 2024, la FDA va aprovar Neffy®, comercialitzada per ARS Pharmaceuticals, la primera Epinefrina administrada per via nasal com a tractament d'emergència de les reaccions al·lèrgiques de tipus I, incloent el xoc anafilàctic, en adults i en nens a partir de quatre anys. Les proves farmacocinètiques van demostrar que el producte manifesta una biodisponibilitat similar a la d'una injecció intramuscular (102).

Tot i que medicaments en pols no són habituals que siguin administrats per via nasal, la FDA va aprovar el 2016 el primer medicament en pols per via nasal per acció sistèmica (Onzetra Xsail®: Sumatriptan, de Currax Pharmaceuticals). S'administren 22 mg de Sumatriptan en pols per via nasal (11 mg a cada finestra nasal), utilitzant un aparell especial que té dues peces: una petita càmera amb la pols, la qual s'introdueix a la finestra nasal; i l'altre un tub que se introduceix a la boca, de manera que bufant, impulsa la pols a l'interior del nas (figura 18). El sistema fa que la majoria del producte arribi a la cavitat nasal superior posterior, on hi ha la màxima capacitat d'absorció i s'eviti que el fàrmac entri a la faringe i, per tant, al tracte gastrointestinal. D'aquesta manera, 11 mg de fàrmac són més efectius en el tractament de la migranya que els 100 mg que conté un comprimit, fent desaparèixer la migranya en 15 minuts (103,104).

El 2019 va ser aprovat per la FDA Baqsimi®, medicament amb Glucagon en pols, comercialitzat per Amphastar, el qual resulta tan efectiu com la forma intramuscular (103).



**Figura 18:** Onzetra Xsail® Inhalador i forma d'administració. Font: Schuster NM, Rapoport AM, traduït (104).

El nas conté nervis, el nervi olfatori i el trigemin, que tenen una connexió directa amb el cervell, i per tant permetria l'accés dels fàrmacs a aquest òrgan. El fàrmac pot arribar a les neurones per transport intracel·lular (endocitosi o pinocitosi) i, per la via del nervi olfatori i el trigemin, arribar al sistema nerviós central evitant la barrera hematoencefàlica. El 1991, William Frey II va obtenir la primera patent que introduïa la tècnica d'alliberament a través del nervi olfatori per via nasal. Els fàrmacs que poden utilitzar aquesta via han de tenir un pes molecular inferior a 1000 Da. Sumatriptan (Imigran®) i Zolmitriptan (Zomix®), comercialitzats a Espanya per GSK i Grünenthal, respectivament, per al tractament dels atacs de migranya; Diazepam (Valtoco®), comercialitzat als Estats Units per Neurelis; Midazolam (Nayzilam®), comercialitzat als Estats Units per UCB per al tractament de les convulsions que es produeixen a l'epilèpsia i Esketamina (Spravato®), per a la depressió; són fàrmacs comercialitzats que utilitzen aquesta via.

Molts altres fàrmacs es troben sota una extensiva recerca per ser administrats per via nasal: agents contra la demència, com el Donepezil; contra la síndrome de cames cansades, com la Rotigotina o el Ropinirol i antiparkinsonians, com la Levodopa, són els més estudiats, principalment amb la finalitat d'incrementar la seva biodisponibilitat a nivell del cervell (105).

Una aplicació important de la via nasal és en l'administració de vacunes. Per ser efectives, les vacunes han d'interactuar amb el sistema immune, el qual s'activa a través del teixit limfàtic associat a la nasofaringe. L'estimulació d'aquesta zona mitjançant antigens causa una resposta immune forta, tant del tipus humoral com del cel·lular. Però cal tenir en compte que el sistema immunitari pot ser menys efectiu a mesura que s'incrementa l'edat, per la qual cosa aquestes vacunes intranasals s'apliquen amb límit d'edat. Vacunes importants són les comercialitzades per a diferents tipus de grip. A Espanya està aprovada una vacuna trivalent i una quadrivalent per via nasal, Fluenz®, per a polvorització nasal de tres o quatre soques de virus inactivats, comercialitzada per Astra Zeneca i indicada entre 2 i 18 anys, ja que els estudis clínics es van fer amb individus entre aquestes edats (106). Als Estats Units, hi ha comercialitzada una vacuna també trivalent i quadrivalent, FluMist®, comercialitzada per Medimmune,

indicada entre 2 i 49 anys (106). La limitació d'edat es deu al fet que en els assajos clínics es va veure que la vacuna no era tan efectiva en persones majors de 50 anys, ja que el sistema immune comença a fer-se més feble a partir d'aquesta edat (107). El 2024, la FDA va aprovar FluMist® Home, la primera vacuna nasal per a autoadministració en el mateix grup d'edats que l'anterior (108,109).

Actualment, només hi ha dues vacunes nasals contra la COVID aprovades al món, una a la Xina i l'altra a l'Índia. La primera vacuna aprovada va ser la xinesa Convidecia Air®, de la companyia CanSino. Es tracta d'una vacuna recombinant vectoritzada d'adenovirus amb replicació deficient. CanSino va rebre l'aprovació el març de 2021 després de demostrar que era més eficaç que les vacunes injectades. Posteriorment, l'Índia va anunciar l'aprovació d'una vacuna nasal, Incovacc®, també basada en la mateixa tecnologia que la vacuna xinesa d'adenovirus, que havia estat desenvolupada conjuntament per l'empresa Bharat Biotech i la Universitat Washington de Sant Louis (Estats Units) (110).

Però a més d'aquestes vacunes, molts grups de recerca estan treballant en vacunes nasals a tot el món, ja que es considera que les vacunes nasals han de ser més efectives per a malalties respiratòries que les injectades, ja que aquests virus entren per aquestes vies i és aquí on la immunitat pot actuar amb millors resultats. Des de fa temps, l'equip del CSIC del professor Luís Enjuanes està desenvolupant una vacuna per via nasal que ha demostrat en ratolins la seva protecció davant les variants del virus SARS-Cov2 més recents. Aquesta vacuna produeix una immunitat esterilitzant; és a dir, és capaç de bloquejar per complet la infecció, impedit que el virus es repliqui a l'organisme. La seva tecnologia és completament diferent de les utilitzades en les vacunes actuals, ja que es basa en replicants defectius de RNA, els quals no tenen sis gens importants per a la patogènesi i propagació del virus dins de les cèl·lules, fent-los per tant molt segurs. A més, activen molts tipus de defensa del sistema immunitari, com anticossos, cèl·lules T i memòria immunològica. Amb la segona dosi de la vacuna s'aconsegueix l'eliminació total del virus en les mostres nasals i del pulmó. El fet que els replicants s'autorrepliquin dins de les cèl·lules, fa que la dosi d'aquesta vacuna sigui més baixa que les existents al mercat, cosa que juntament amb els altres avantatges que presenten, esmentats anteriorment, la fa molt convenient per a persones d'edat avançada, per a les quals, com ja s'ha esmentat anteriorment, el sistema immunitari és habitualment més feble (111).

L'any 2023 es va crear el consorci europeu Nosevac, per desenvolupar vacunes nasals, amb una durada de cinc anys, amb un pressupost d'onze milions d'euros i on participen 12 equips de recerca procedents de la Unió Europea, el Regne Unit i Suïssa. Entre aquests grups n'hi ha dos del CIMUS, de la Universitat de Santiago de Compostel·la, els quals són liderats per les professores Noemi Csaba i María José Alonso, respectivament (112,113).

L'aplicació de la nanotecnologia també s'ha estès a la recerca de nous sistemes per a l'administració de fàrmacs per la via nasal i evitar determinades limitacions de les formulacions tradicionals. Els nanotransportadors poden millorar determinades propietats dels fàrmacs, com poden ser incrementar la seva solubilitat; protegir-los de la degradació química o enzimàtica; produir una mucoadhesió o mucopenetració, i així retenir-los de manera prolongada a la cavitat nasal; controlar la seva cinètica d'alliberament; incrementar la seva absorció i, per tant, la seva biodisponibilitat i reduir els efectes adversos. La recerca en el camp de la nanotecnologia per a fàrmacs de via nasal és majoritària per a productes que actuen en el sistema nerviós central i en les vacunes. En el cas de les vacunes, el grup Nanobiofar del CIMUS, liderat per la professora María José Alonso ha desenvolupat una vacuna nasal contra la SIDA, la qual s'ha provat en primats i es troba buscant finançament per a arribar a la fase clínica (114).

Un dels polímers més utilitzats per produir nanopartícules per via nasal és el quitosà i els seus derivats. A més de les seves propietats mucoadhesives, el quitosà pot interactuar i obrir les juntes de l'epiteli. Això ho fa molt recomanable per administrar per via nasal molècules grans, com antígens, pèptids i proteïnes (115). El grup del CIMUS, de la Universitat de Santiago de Compostel·la, liderat per Noemi Csaba, treballa en aquest camp i ha desenvolupat vacunes, com la que actua contra el pneumococ, basada en l'encapsulació de la proteïna PsaA en nanocàpsules de quitosà, amb una mida de partícula al voltant de 270 nm (116).

## 6. Via pulmonar

La via pulmonar ha estat durant molt de temps confinada al tractament de malalties respiratòries, com la fibrosi quística, asma i malaltia pulmonar obstructiva crònica (EPOC, en castellà).

Actualment, la via pulmonar inhalatòria està sent explorada per a l'alliberament sistèmic, ja que constitueix una via ràpida d'absorció degut a la gran superfície pulmonar (uns 100 m<sup>2</sup>) i perquè evita l'efecte de primer pas hepàtic. Però el fàrmac presenta la dificultat d'haver d'arribar als alvèols pulmonars per poder ser absorbit cap al torrent circulatori, cosa que representa un desenvolupament difícil de la formulació. La inhalació, en aquest cas, ha de ser controlada amb molta cura per tal d'assegurar que la persona rep la quantitat justa de fàrmac en un temps determinat. A més, pot ser necessari l'ús d'un dispositiu especialitzat d'administració.

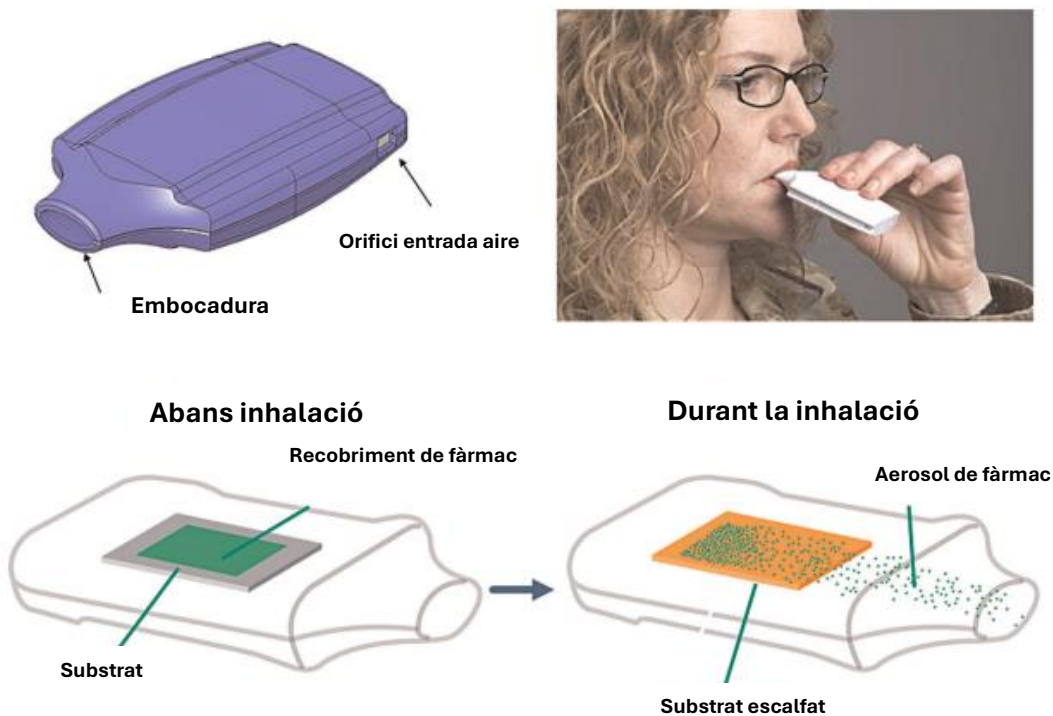
El 2006, la FDA va aprovar Exubera<sup>®</sup>, la primera insulina inhalada comercialitzada al món. Encara que es va retirar del mercat el 2008 per problemes econòmics (117), va demostrar que l'ús de formes inhalatòries per via pulmonar ja no es limitava al tractament de malalties locals. Les restriccions d'ús del producte (per exemple: no es podia usar en fumadors o que havien deixat de fumar feia menys de 6 mesos), així com el fet que s'havia d'administrar utilitzant un inhalador no gaire adequat, van fer que les vendes de Pfizer fossin molt més baixes de les que s'esperaven i la companyia decidís retirar el producte del mercat amb unes gran pèrdues econòmiques.

A l'any 2012, una altra insulina inhalada, Afrezza<sup>®</sup>, va ser aprovada per la FDA, la qual és comercialitzada als Estats Units per Mannkind. El medicament té les mateixes limitacions d'ús que tenia Exubera<sup>®</sup> respecte al fumadors i malalties pulmonars. En aquest producte, la insulina recombinant humana es troba adsorbida sobre partícules transportadores de fumarildicetopiperacina (FDKP) cristal·litzada i polisorbato 80, les quals tenen una mida uniforme de 2 µm aproximadament. Després de la inhalació, les partícules arriben ràpidament als alvèols pulmonars, on es dissolen i alliberen la insulina. L'absorció per via pulmonar és ràpida i la concentració màxima d'insulina en el plasma s'assoleix entre 10 i 20 minuts. La vida mitjana d'eliminació ( $t_{1/2}$ ) és de 120 a 206 minuts. Les partícules transportadores s'eliminen inalterades a l'orina si han estat absorbides pel pulmó i per la femta si han passat al tracte gastrointestinal (118,119). La seva rapidesa d'acció i eliminació fa que Afrezza<sup>®</sup> sigui molt útil per controlar la glucèmia durant els menjars. S'administra a l'inici del menjar i produeix una disminució de la glucosa en sang en menys de 12 minuts, mantenint els nivells entre 1,5 i 4 hores. El fet de tenir un inhalador petit i discret ha contribuït al seu èxit moderat. Aquest inhalador pot contenir tres tipus de cartutxos, amb 4, 8 i 12 unitats (figura 19) (119,120). Afrezza<sup>®</sup> no es troba comercialitzat a Europa.



**Figura 19:** Inhalador Afrezza® amb cartutxos. Font: Afrezza® (120).

Ferrer comercialitza a Espanya el producte Adasuve®, pols per a inhalació amb Loxapina, utilitzat per al control ràpid de l'agitació en pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar, ja que presenta un  $T_{\max}$  de 2 minuts. El producte no conté cap excipient a la seva composició i va ser aprovat a Europa el 2013 per un procediment descentralitzat (121). Utilitza la tecnologia Staccato®, desenvolupada per l'empresa Alexza Pharmaceuticals, companyia que va ser adquirida per Ferrer el 2016. L'inhalador manual Staccato® conté un sistema d'escalfament ràpid que pot assolir temperatures molt altes en tan sols 100 mil·lisegons, de manera que vaporitza el fàrmac que es troba depositat en una fina pel·lícula sobre un substrat d'acer inoxidable. Quan el pacient col·loca l'equip dins els seus llavis i inhala, es posa en marxa, de manera que la superfície del substrat d'acer inoxidable s'escalfa instantàniament, creant partícules de fàrmac en aerosol. El producte en forma d'aerosol es dispersa dins del corrent d'aire creat pel pacient a través de l'embocadura, que inhala aquestes partícules, les quals tenen una mida d'entre 1 i 5  $\mu\text{m}$ , la dimensió òptima per arribar a les zones més profundes i vascularitzades del pulmó (figura 20). Ferrer està desenvolupant dos productes utilitzant aquesta plataforma: FNP 150, per al tractament d'episodis OFF en pacients amb Parkinson i FNP 010, per al tractament d'episodis de vòmits cíclics (122-125). UCB està aplicant la tecnologia de l'equip Staccato® per al fàrmac Alprazolam, el qual s'usa per al tractament de les convulsions epilèptiques, que es troba actualment en fase clínica III (126). Lee's Pharmaceuticals també està desenvolupant un sistema Staccato amb Fentanil, el qual es troba en fase I-II (127).



**Figura 20:** Inhalador Staccato Font: Spyker DA, Riesenbergr RA, Cassella JV, traduït (125).

Un altre producte comercialitzat que s'administra per via pulmonar es Inbrija<sup>®</sup>, d'Acorda Therapeutics, que va ser aprovat a Espanya el 2019. Aquest medicament consisteix en càpsules dures per a inhalació que contenen Levodopa i que s'utilitza per al tractament dels episodis off de la malaltia de Parkinson. La  $T_{max}$  d'Inbrija<sup>®</sup> és de 30 minuts. Comparades amb els comprimits orals, la seva acció es molt més ràpida, ja que aquests presenten un  $T_{max}$  de 45 minuts (128).

Les molècules dels punts de control immunitaris tenen un paper molt important per mantenir el sistema immunitari en equilibri i prevenir un atac a les cèl·lules pròpies del cos. Però les cèl·lules tumorals poden utilitzar aquests punts de control per amagar-se del sistema immunitari, cosa que converteix a les molècules de punts de control en focus clau per als tractaments que potencien la resposta immunitària contra el càncer. Els inhibidors dels punts de control immunitaris, coneguts també com "check-points" són proteïnes que eliminen aquest fre del sistema immunitari i alliberen les nostres cèl·lules immunitàries per atacar els tumors. Els inhibidors comercials més utilitzats són anticossos monoclonals, els quals estan obtenint un gran èxit terapèutic. No obstant això, una proporció significativa de pacients no respon a la teràpia amb inhibidors de punts de control, amb taxes de falta de resposta en el melanoma que s'acosten al 40%.

Per evitar aquesta barrera, investigadors de l'Escola Columbia Engineering, a Nova York, han desenvolupat una nanoteràpia inhalable que pot activar el sistema immunitari contra els càncers resistents a les teràpies actuals amb inhibidors de punts de control. L'estratègia, denominada BEAT (Activador Biespecífic d'Exosomes de Cèl·lules T) utilitza petites vesícules, anomenades exosomes, per administrar directament proteïnes terapèutiques als pulmons, el lloc de metastasi no cutani més comú en el melanoma. A diferència dels fàrmacs d'anticossos existents que bloquegen un sol punt de control immunitari, BEAT utilitza exosomes dissenyats similars als exosomes naturals, vesícules nanomètriques generades pel propi cos, a fi de bloquejar simultàniament dues vies que suprimeixen l'atac immunitari i que, a més del càncer, pot obrir-se a altres patologies, com malalties autoimmunitàries, infeccioses o fibròtiques, en les quals es necessita una modulació de múltiples objectius. El nou enfocament permet l'orientació simultània al microambient tumoral immunosupressor, font comuna de resistència a la teràpia amb inhibidors de punts de control, amb una proteïna i als punts de control immunitaris amb l'altra. A més, administrar les proteïnes localment en lloc de sistèmicament serveix per limitar el dany al teixit sa.

Tot i que l'enfocament encara es troba en fase preclínica, el seu perfil de seguretat en ratolins el fa prometedori i podria permetre les primeres proves en humans dins de diversos anys si es confirmen les troballes de seguretat observades. Recentment han desenvolupat una teràpia d'inhalació facilitada per exosomes per a diverses malalties pulmonars, incloent la covid-19 i el càncer de pulmó, així com malalties cardiovasculars.

En l'estudi actual, aquests investigadors han creat un sistema d'exosomes que coexhibeix dues proteïnes terapèutiques per tractar les metastasis pulmonars. Una proteïna bloqueja la via del punt de control immunitari PD-1/PD-L1, un procés que s'ha demostrat que potencia la resposta immunitària contra les cèl·lules del melanoma i redueix els tumors. L'altra proteïna bloqueja la via de senyalització Wnt/ $\beta$ -catenina que impulsa l'exclusió immunitària en els tumors, un fenomen en el qual les cèl·lules immunitàries no poden infiltrar-se en els teixits tumorals. Els resultats van demostrar que, en comparació amb un enfocament d'administració sistèmica amb anticossos dirigits a les mateixes vies, la BEAT inhalada va mostrar una millor retenció en els pulmons i va suprimir dràsticament el creixement tumoral en major mesura. Com es troben en un sol exosoma, la BEAT pot "reprogramar" el microambient tumoral

i reclutar cèl·lules T que destrueixen el càncer directament al lloc del tumor. En models de ratolí de melanoma metastàtic resistent a inhibidors de punts de control, la BEAT inhalada va revifar completament la resistència immunitària, superant els anticossos duals i mostrant efectes secundaris mínims (129).

A més de les vacunes nasals, esmentades anteriorment, les vacunes pulmonars de mRNA semblen prometedores, ja que poden provocar respostes immunitàries potents, tant mucoses com sistèmiques, proporcionant protecció directa en el tracte respiratori. No obstant això, el seu desenvolupament s'ha vist limitat per la dificultat de transportar el mRNA a través de la mucositat de les vies respiratòries i permetre una transfecció eficient en les cèl·lules presentadores d'antígens pulmonars. Per resoldre aquest tipus d'inconvenients, un equip de recerca de la Universitat de Munich ha impulsat un nou sistema d'administració de vacunes inhalables de mRNA, caracteritzat per presentar una nova combinació d'àcid poli(làctic-co-glicòlic) (PLGA) i poli( $\beta$ -aminoèsters) (PBAE), dissenyada per superar barreres biològiques clau en els pulmons. La vacunació eficaç de les mucoses per inhalació requereix sistemes transportadors que puguin penetrar la mucositat de les vies respiratòries i, alhora, protegir les fràgils molècules de RNA que transporten. Una vegada superada la barrera pulmonar, els nanotransportadors han d'escapar de les diminutes vesícules (endosomes) que els transporten i introduir (transfectar) eficaçment el mRNA en les cèl·lules immunitàries, que al seu torn presenten els antígens corresponents a la seva superfície. Els investigadors van demostrar que les seves nanopartícules híbrides transfecten eficaçment les cèl·lules del sistema immunitari objectiu i afavoreixen tant la presentació d'antígens com la maduració de les cèl·lules immunitàries. Així mateix, les partícules van travessar amb èxit la barrera mucosa i van permetre l'expressió de mRNA en talls de pulmó humà *ex vivo*, un model de pulmó humà de gran rellevància. Aquests sistemes híbrids poden ajudar a accelerar el desenvolupament de vacunes inhalables de nova generació i ampliar l'abast terapèutic de les tecnologies de mRNA (130).

## **7. Via parenteral**

La via parenteral és la més utilitzada quan es precisa que el fàrmac actuï immediatament. També resulta una via molt interessant per a l'administració de formes prolongades (els anomenats Long Acting Injectables: LAI), ja que la duració d'acció pot arribar a ser de diverses setmanes i fins i tot mesos. D'altra banda, per aquesta via es pot, a més, vectoritzar el fàrmac, es a dir modular la seva distribució de manera que pugui actuar directament sobre el lloc d'acció.

### **7.1. Hialuronidasa com a promotor de l'absorció**

La via d'administració més ràpida és la via intravenosa, però és la que resulta més incòmode per al pacient en comparació a les vies intramuscular o subcutània i pot requerir un temps molt llarg d'administració. La via subcutània presenta l'avantatge de què requereix un menor temps d'administració i en determinats casos es pot administrar pel propi pacient; és el que s'anomena autoadministració.

La majoria dels productes biofarmacèutics s'administren per via intravenosa, ja que el volum a administrar és relativament gran. Si es poguessin administrar per via subcutània representaria una reducció de costos i de temps d'administració, però habitualment aquesta via precisa de volums petits (menys de 2 mL), ja que l'administració es veu limitada per l'estructura tridimensional de la matriu de l'estroma dèrmic.

Les Hialuronidases són una família d'enzims que, principalment, degraden àcid hialurònic dels teixits i per això, quan s'usen com adjuvants, poden incrementar la permeabilitat dels fàrmacs coinjectats,

permetent la seva ràpida absorció per via subcutània. El seu efecte és local i transitori, ja que l'àcid hialurònic es restaura en 24-48 hores. A més, són capaces de reduir la freqüència d'administració del fàrmac, ja que es pot incrementar el volum de cada injecció.

La companyia Halozyme ha creat la plataforma Enhance<sup>®</sup>; amb la qual, per combinació amb un fàrmac de la Hialuronidasa humana recombinant desenvolupada per aquesta empresa prèviament (rHuPH20), es pot aconseguir l'administració per via subcutània d'un volum més gran, a més de millorar la seva absorció. Amb aquesta tecnologia es pot administrar fins a 1200 mL d'injectable contenint la immunoglobulina IgG en una única infusió subcutània (131-133).

Els anticossos monoclonals i les immunoglobulines es beneficien d'aquests avantatges i milloren les seves propietats farmacocinètiques quan s'administren conjuntament amb Hialuronidasa.

La primera injecció de Hialuronidasa recombinant humana (rHuPH20) va ser aprovada per la FDA el 2005 amb el nom de Hylenex<sup>®</sup> per a Halozyme Therapeutics, amb la indicació de ser utilitzada com a coadjuvant per incrementar la dispersió i absorció d'altres fàrmacs injectables.

L'any 2013, l'Agència Europea va aprovar HYQVIA<sup>®</sup>, producte resultat de la cooperació de Takeda i Halozyme i comercialitzat a Espanya per Baxalta Innovations, que conté un vial amb 160 U/mL de Hialuronidasa i un altre vial amb 100 mg/mL d'Immunoglobulina humana (IgG) per al tractament de la immunodeficiència. Per primer cop, es comercialitzava la Hialuronidasa com a part d'una teràpia de combinació on s'aplicava una administració seqüencial. Degut a l'efecte sobre l'àcid hialurònic de la Hialuronidasa, HYQVIA<sup>®</sup> s'administra per infusió subcutània amb freqüència mensual, enlloc de les administracions setmanals o, fins i tot, diària de les infusions d'IgG subcutànies convencionals. D'altra banda, mentre que les infusions d'IgG per via intravenosa han de ser administrades per professionals de la salut, HYQVIA<sup>®</sup> pot ser autoadministrat a casa, després d'un entrenament adequat. El màxim volum d'infusió que es pot administrar és de 600 mL i el flux màxim de 300 mL/h. Actualment, Takeda té un producte amb el 20 % de IgG i amb el doble de Hialuronidasa que en HYQVIA<sup>®</sup>, TAK-881, que es troba en fase clínica III. Aquest producte precisa la meitat de temps d'administració i, per tant, la fa més còmoda i redueix el seu cost.

Un gran grup de fàrmacs que s'administren combinats amb Hialuronidasa són els anticossos monoclonals, els quals han estat aprovats els darrers anys i que han millorat d'una manera evident el tractament de diversos tipus de càncer i malalties autoimmunes.

L'any 2013, el primer producte formulat conjuntament amb Hialuronidasa va ser un anticòs monoclonal, Herceptin Hylecta<sup>®</sup>, de Roche, que va ser aprovat per l'EMA. Aquest producte combina Hialuronidasa i Trastuzumab, per al tractament del càncer de mama específic sobreexpressat (HER-2).

Els anys següent, l'EMA va aprovar molts anticossos monoclonals per a Roche combinats amb Hialuronidasa. L'any 2014, Rituxan Hycela<sup>®</sup>, amb Rituximab, per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica i el limfoma no-Hodking. El 2020 va aprovar Phesgo<sup>®</sup>, amb Trastuzumab i Pertuzumab, per tractar el càncer de mama sobreexpressat (HER-2). El 2021 va aprovar per a Janssen, Rybrevant<sup>®</sup>, amb Amivantamab, per al tractament del càncer de pulmó no microcític. Finalment, el 2024 l'EMA va aprovar per a Roche Ocrevus Zunovo<sup>®</sup>, amb Ocrelizumab, per a l'esclerosi múltiple i Tecentriq Hybreza<sup>®</sup>, amb Atezolizumab, per al carcinoma urotelial, càncer de pulmó microcític i càncer de pulmó no microcític. Aquest mateix any, l'EMA va aprovar Opdivo Qvantig<sup>®</sup>, per a Bristol Myers Squibb, amb Nivolumab i Hialuronidasa, per a melanoma, càncer pulmonar, carcinoma de cap i coll i carcinoma urotelial; i per a

Janssen, Darzalex Faspro<sup>®</sup>, que combina Daratumumab amb Hialuronidasa, per al tractament del mieloma múltiple.

L'any 2025, la FDA va aprovar Keytruda QLex<sup>®</sup>, comercialitzat per Merck Sharp & Dohme, per al tractament de melanoma, càncer pulmonar, càncer de coll i cap, càncer d'estòmac i altres tipus de càncer. El producte és una combinació de Pembrolizumab amb Berahialuronidasa alfa i Hialuronidasa. S'administra per via subcutània cada 3-6 setmanes. La freqüència d'administració és la mateixa que la del Keytruda<sup>®</sup> per via intravenosa, però en Keytruda QLex la via subcutània permet l'administració en 2 minuts, mentre que per a Keytruda<sup>®</sup>, la via intravenosa requereix de 30 minuts (134,135). El producte va ser també aprovat per l'EMA amb el nom de Keytruda SC<sup>®</sup>. D'acord amb la informació de Merck, aquest medicament va ser desenvolupat amb una tecnologia diferent de la de Halozyme, però un tribunal alemany, després d'una demanda d'Halozyme per infracció de patent, ha obert diligències demanant a Merck que aturi el llançament del producte a aquest país (136).

Un producte que també va combinar amb Hialuronidasa utilitzant la tecnologia ENHANZE<sup>®</sup> és Vyvgart Hytrulo<sup>®</sup>, aprovat el 2022 per l'EMA per a Argenx. Conté Efgartigimod alfa i Hialuronidasa i s'usa per al tractament de la miastènia gravis generalitzada i la polineuropatia desmielinitzant crònica.

L'administració per via subcutània dels productes coformulats amb Hialuronidasa es molt més eficient que la del producte intravenós corresponent. Les administracions intravenoses necessiten habitualment de varies hores d'infusió lenta. En el cas de les formes subcutànies, el temps d'administració és de 2 a 10 minuts. Com a exemple, Phesgo<sup>®</sup>, la primera combinació de dos anticossos monoclonals, Trastuzumab i Pertuzumab amb Hialuronidasa, s'administra subcutàniament en un temps entre 5-8 minuts; mentre que les versions sense Hialuronidasa (Herceptin<sup>®</sup> i Perjeta<sup>®</sup>) s'han d'administrar per via intravenosa en un temps de 60-150 minuts (132).

Hi ha molts productes combinats amb Hialuronidasa que es troben actualment en fase de recerca. A destacar la combinació de Nivolumab i Relatlimab, de Bristol Myers Squibb, per al tractament del melanoma, en fase clínica III; Avelumab, de Pfizer, per al càncer de pàncrees, en fase I, i diversos productes per tractar el virus HIV, de ViiV Healthcare, també en fase I (131,132). Altres fàrmacs pels quals s'ha estudiat la seva combinació amb Hialuronidasa són Insulina i derivats i petites molècules, com Morfina, Ondansetron i Ceftriaxona. En totes elles es pot passar de la via intravenosa a la subcutània o millorar molt la via subcutània existent.

## **7.2. Inyectables vectoritzats**

En els darrers anys s'han desenvolupat sistemes vectoritzats, sobretot en el tractament del càncer, que permeten l'alliberament del fàrmac en el seu lloc d'acció. D'aquesta manera, es possible reduir la quantitat administrada del principi actiu i, per tant, disminuir la toxicitat i els efectes secundaris que se solen produir quan s'administren aquests tipus de teràpies. Els sistemes vectoritzats més habituals són els liposomes i les nanopartícules.

### **7.2.1. Liposomes**

Els liposomes (figura 21) són vesícules esfèriques col·loïdals d'una mida que pot anar de 20 nm a centenars de  $\mu\text{m}$ , constituïdes per una o diverses capes lipídiques unilaminars o multilaminars que envolten un espai intern aquós susceptible d'englobar fàrmacs. Les membranes o capes dobles estan compostes per fosfolípids purs o en combinació amb altres molècules amfipàtiques com esterols o àcids de cadena llarga.

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 anfífilques en les quals la part hidròfila s'orienta cap a la fase aquosa i la lipòfila, cap a la part lipídica.



**Figura 21:** Tall d'un liposoma mostrant la seva estructura de doble capa de fosfolípids. Font: Amela J. (137)

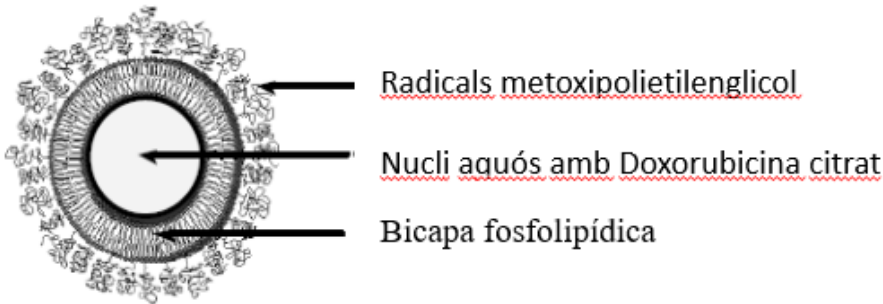
Quan s'administren per via intravenosa, els liposomes interactuen fortament amb unes proteïnes sèriques anomenades opsonines, les quals són reconegudes per receptors específics localitzats als macròfags del sistema dels fagòcits mononuclears del fetge, melsa o moll de l'os. Els vectors recoberts d'opsonines 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 dels primers liposomes (vectors de primera generació), va fer que fossin objectiu de recerca per al tractament de càncer de fetge, però va representar un greu inconvenient quan l'objectiu era la vectorització en un altre òrgan o teixit (137).

El problema de distribució hepàtica dels primers liposomes, va ser parcialment solucionat amb els vectors de segona generació, en els quals s'aplica el concepte de repulsió estèrica. Els liposomes es van recobrir amb polímers hidròfils i flexibles, com són el polietilenglicol (PEG) i derivats, diversos tipus de poloxàmer, poloxamines o polisacàrids, els quals dificulten que les opsonines s'adhereixin a la seva superfície. Després de l'administració intravenosa, els liposomes pegilats es caracteritzen per una semivida plasmàtica prolongada i una captura hepàtica reduïda. Aquest 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 de les cèl·lules normals i, en conseqüència, produeixen toxicitat sistèmica i efectes adversos. Per tant, l'administració sistèmica d'aquests fàrmacs causa efectes secundaris en altres teixits, com poden ser la supressió de la medulla òssia, cardiomiopatia i neurotoxicitat; la qual cosa limita la màxima dosi permesa. A més, la ràpida eliminació i ampla 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.

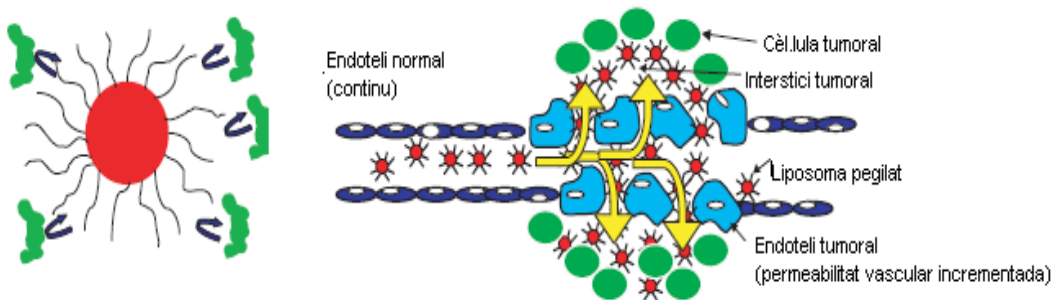
Aquesta tècnica de pegilació s'aplica en els liposomes del producte Caelyx® i també en moltes nanopartícules que es van comercialitzar posteriorment.

Caelyx®, que va ser aprovat a Espanya el 1996 i és comercialitzat per Baxter, conté un complex de Doxorubicina citrat encapsulat en liposomes recoberts amb radicals metoxipolietilenglicol (figura 22).



**Figura 22:** Estructura del liposoma pegilat de Caelyx®. Font: Amela J. (137)

S'administra per via intravenosa per al tractament del sarcoma de Kaposi, càncer de mama, càncer d'ovari i mieloma múltiple progressiu. S'ha de tenir en compte que els tumors generen els seus propis vasos sanguinis (angiogènesi), els quals tenen una estructura histològica defectuosa que mostra en el seu endoteli un caràcter discontinu. El fet que els liposomes de Caelyx® estiguin pegilats, fa que es mantinguin a la circulació un temps suficient que els permet arribar al tumor. A més, la seva mida de partícula de 100 nm és suficientment petita perquè passin intactes (extravasació) i difonguin selectivament a través dels vasos sanguinis defectuosos que reguen el tumor (figura 23). La Doxorubicina es fa disponible en el moment que els liposomes extravasen i penetren en el compartiment tissular. A dosis equivalents, les concentracions plasmàtiques i els valor AUC de Caelyx® són significativament superiors respecte al que assoleixen els preparats de Doxorubicina estàndar (137,138).



**Figura 23:** Vectorització d'una partícula pegilada a les cèl·lules tumorals, com succeeix en el cas de Caelyx®. Font: Amela J. (137)

Ambisome®, de Gilead, amb Amfotericina B, per al tractament de micosis sistèmiques greus i Leshmaniasis visceral, conté liposomes en què la part lipídica del fàrmac permet que s'integri dins la bicapa lipídica. Va ser aprovat a Espanya el 1996 (139).

Onivyde®, de Servier, va ser aprovat a Espanya el 2018. Es tracta d'un liposoma pegilat amb Irinotecan sucrosolat que s'utilitza en el tractament de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic. S'ha demostrat en models animals que aquest medicament amplia les concentracions plasmàtiques del Irinotecan i prolonga l'exposició al seu metabòlit actiu, el SN-38, en el lloc del tumor (140).

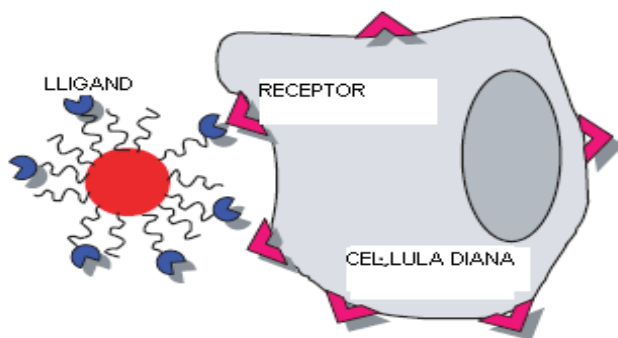
Mepact®, comercialitzat a Espanya per Esteve, va ser aprovat el 2009. Conté liposomes amb Mifamurtida i està indicat en el tractament de l'osteosarcoma en nens i adults joves (141).

Un altre injectable en liposomes és Vyxeos Liposomal®, comercialitzat a Espanya per Jazz i que conté Daunorubicina HCl i Citarabina. Es va aprovar el 2018 i la seva indicació és leucèmia mieloide aguda. A

partir de les dades en animals, els liposomes de Vyxeos s'acumulen i es mantenen en una concentració elevada a la medul·la òssia, on són captats de forma preferent per les cèl·lules leucèmiques en un procés actiu d'incorporació. En ratolins amb leucèmia, les cèl·lules leucèmiques capten més els liposomes que les cèl·lules normals. Després de la seva internalització, els liposomes de Vyxeos® es degraden alliberant la Daunorubicina i la Citarabina en el entorn intracel·lular, fer que permet que els fàrmacs facin la seva activitat antineoplàstica de manera sinèrgica (142).

Hi ha fàrmacs es troben formulats en forma de liposomes especials per obtenir una acció prolongada, els quals es tractaran més endavant.

Hi ha moltes universitats i companyies desenvolupant noves tècniques de vectorització utilitzant liposomes i també nanopartícules, principalment per a productes anticancerosos, que s'anomenen vectors de tercera generació. La idea és la incorporació d'anticossos a la superfície de la coberta contra antígens sobreexpressats existents a les cèl·lules canceroses (figura 24). No hi ha cap liposoma de tercera generació comercialitzat actualment, però sí que hi ha nanopartícules que presenten aquesta característica, com es veurà més endavant.

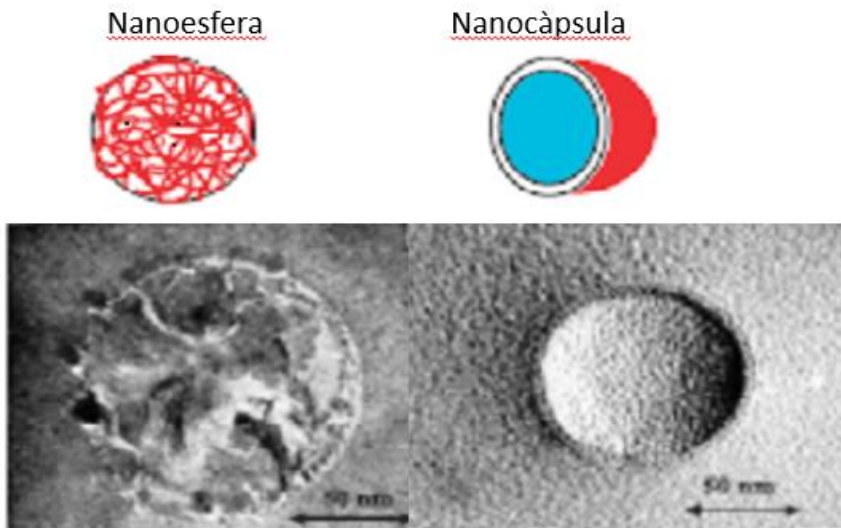


**Figura 24:** Representació esquemàtica de la vectorització d'un liposoma a una cèl·lula diana gràcies a un lligand de reconeixement. Font: Amela J. (137)

### 7.2.2. 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 fàrmac es troba dissolt, atrapat, encapsulat i/o adsorbit en una matriu polimèrica que forma el vehicle portador o vector. Els polímers poden ser biodegradables i entre ells, naturals, com alginats, pectines, col·lagen i, sobretot, quitosà, que a més té propietats bioadhesives; o sintètics, com èsters de l'àcid polilàctic (PLA) o copolímers de l'àcid polilàctic-glicòlic (PLGA).

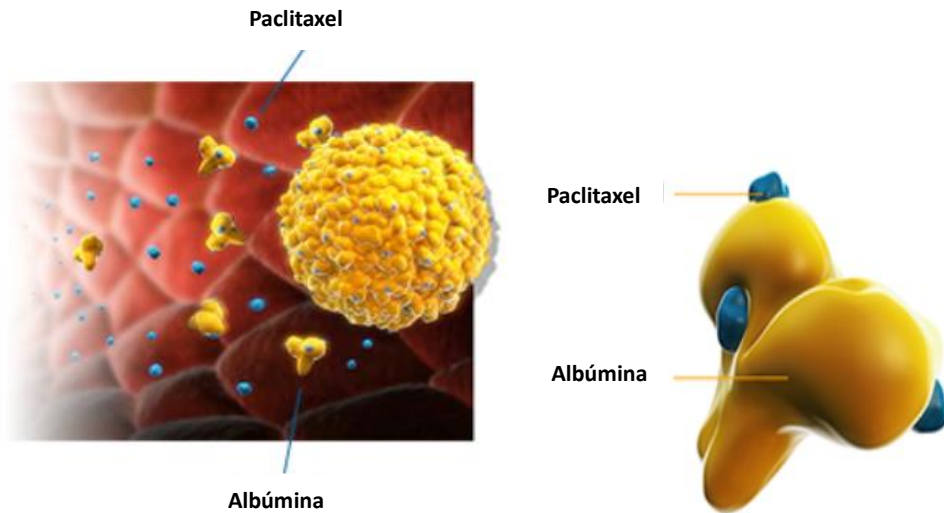
Segons l'estructura física de les nanopartícules (figura 25), es poden classificar en nanoesferes, partícules compactes de polímer que engloba el fàrmac, la qual s'allibera per simple difusió des de la matriu cap a l'exterior o després de la degradació del polímer; i nanocàpsules, partícules formades 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 25:** Estructura i microfotografia d'una nanoesfera i una nanocàpsula. Font: Amela J. (137).

El Paclitaxel és un fàrmac anticancerós efectiu per al tractament del carcinoma d'ovari, mama, còlon i pulmó. A causa de la seva baixa solubilitat en aigua, el primer producte comercialitzat va ser una solució del principi actiu en Cremophor EL (oli de ricí polioxietilenat) i etanol, anomenat Taxol<sup>®</sup>, de Bristol Myers Squibb, el qual va ser aprovat per la FDA als Estats Units el 1992. El 2007 va haver molts problemes de fabricació, que va portar a la discontinuïtat de la comercialització d'aquest producte, però com ja havien expirat les seves patents, aquesta mateixa formulació es comercialitza actualment en forma de diversos genèrics. Aquests genèrics presenten molts efectes secundaris deguts a la toxicitat del Cremophor EL, entre ells reaccions d'hipersensibilitat, nefrotoxicitat i neurotoxicitat (137).

Abraxane<sup>®</sup>, va ser aprovat per la FDA el 2005 per al tractament de càncer de mama metastàtic. El producte va ser desenvolupat per Abraxis Bioscience, que va utilitzar la tecnologia patentada nab<sup>®</sup> per obtenir nanopartícules. La companyia va ser adquirida per Celgene Corporation el 2010 i aquesta darrera companyia ho va fer per Bristol-Myers-Squibb (BMS) el 2019. Actualment també està indicat per al càncer pulmonar no microcític i l'adenocarcinoma de pàncrees. Es tracta d'una suspensió de nanopartícules acomplexades amb albúmina d'una mida de 130 nm, on el Paclitaxel es troba en forma amorfa. Un cop administrat per via intravenosa, les nanopartícules es dissocien i es converteixen en complexos solubles de Paclitaxel unit a albúmina d'una mida aproximada de 10 nm (figura 26). Aquests complexos es mantenen a la sang per un període prolongat de temps i la presència d'albúmina permet que arribin més fàcilment a les cèl·lules tumorals que a les cèl·lules normals, ja que els receptors d'albúmina es troben sobreexpressats a la seva superfície. Les nanopartícules d'Abraxane<sup>®</sup> són, per tant, vectors de tercera generació. Com aquest medicament no conté cap dissolvent ni tensioactiu i a més es distribueix de forma vectoritzada, Abraxane<sup>®</sup> té menys efectes secundaris que les formulacions clàssiques en solució. Aquest fet fa que amb menor quantitat de fàrmac administrat s'assoleixi el mateix efecte. D'altra banda, com la seva toxicitat és més baixa, és possible administrar una major quantitat de fàrmac que en els cas de les solucions de Paclitaxel obtenint una major efectivitat (137, 143-145).



**Figura 26:** Dissociació de la nanopartícula d'Abraxane® (130 nm aprox) un cop administrada per via intravenosa. Estructura del complex Paclitaxel-Albúmina (10 nm aprox.). Font: Abraxane, traduït (145).

Una altre injectable a base de nanopartícules amb albúmina és Fyarro®, que conté Sirolimus en forma amorfa per al tractament del tumor perivascular (PEComa). Va ser aprovat el 2021 per la FDA i el comercialitza Aadi Bioscience (146). També va ser desenvolupat per Abraxis utilitzant la tecnologia nab® per obtenir nanopartícules amb albúmina.

Un grup molt important de nanopartícules són les nanopartícules lipídiques, les quals tenen un paper destacat en la vectorització de fàrmacs biotecnològics, entre els que destaca tota la teràpia basada en RNA, com es tractarà més endavant.

### 7.2.3. Altres nanomaterials

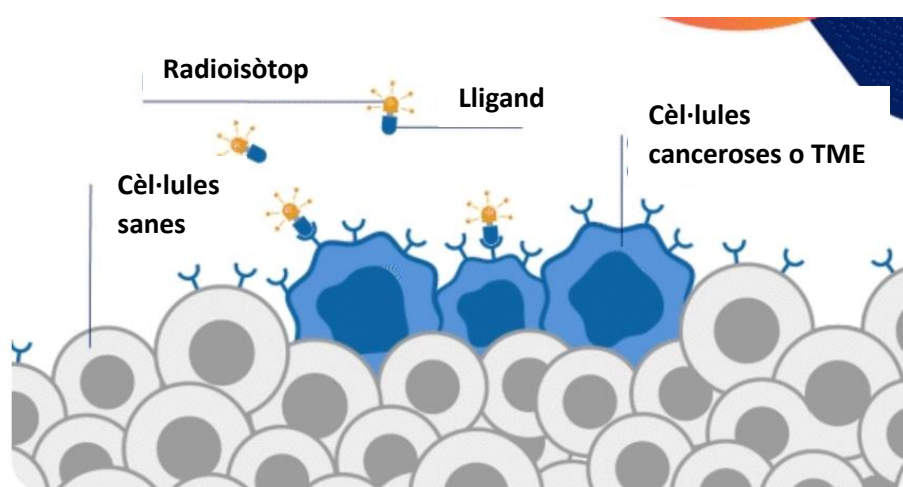
En alguns casos, s'han establert sistemes nanoestructurats no basats en nanopartícules per vectoritzar fàrmacs. Un dels més destacats, desenvolupat per científics de la Universitat Northwestern, als Estats Units, és un nanomaterial regeneratiu injectable que ajuda a protegir el cervell després d'un ictus. Van realitzar un estudi preclínic en un model murí d'accident cerebrovascular isquèmic, el tipus més comú d'accident cerebrovascular, al qual es va administrar una dosi intravenosa única, immediatament després de restablir el flux sanguini.

Aquesta teràpia injectable es basa en pèptids terapèutics supramoleculars (STP), una plataforma desenvolupada per l'esmentat centre docent i de la qual ja hi ha antecedents científics en lesió medul·lar greu. Es tracta d'estructures formades per pèptids que s'autoassemblen en nanofibres o estructures dinàmiques mitjançant interaccions no covalents, es a dir febles i reversibles, quan entren en contacte amb fluids biològics. Això permet que les estructures canviïn de forma i responguin a l'entorn biològic (molècules que ballen: dancing molècules), fet que permet una millor interacció amb receptors cel·lulars, que també es troben en moviment a la membrana. El nanomaterial d'aquests investigadors va travessar amb èxit la barrera hematoencefàlica i va assolir i reparar el teixit cerebral. Va reduir significativament el dany cerebral i no va mostrar signes d'efectes secundaris ni de toxicitat. Un dels aspectes més prometedors d'aquest estudi és que es va poder demostrar que aquesta tecnologia terapèutica, que ha demostrat ser increïblement prometedora en lesions espinals, ara pot començar a aplicar-se en un model d'accident cerebrovascular i que pot administrar-se sistèmicament. Aquest mecanisme d'administració sistèmica i la capacitat de travessar la barrera hematoencefàlica representen un avanç significatiu que

també podria ser útil en el tractament de traumatismes cranioencefàlics i malalties neurodegeneratives com l'ELA. El tractament envia senyals que estimulen l'autorreparació de les cèl·lules nervioses. Per exemple, pot ajudar que les fibres nervioses o axons tornin a créixer i es reconnectin amb altres cèl·lules nervioses, restaurant la comunicació perduda. Aquest procés es denomina plasticitat, que significa que el cervell i la medul·la espinal poden adaptar-se i reconstruir connexions després d'una lesió (147,148).

#### 7.2.4. Radiolligands

Els radiolligands constitueixen una forma innovadora de tractament oncològic vectoritzat que combina un compost de precisió (l·ligand), encarregat de localitzar les cèl·lules canceroses o les cèl·lules del microambient del tumor TME, unint-se a un receptor o marcador sobreexpressat; amb una partícula radioactiva terapèutica (radioisòtop) (figura 27) (149). La unió de les dues parts es fa gràcies a un compost connector o quelant.



**Figura 27:** Esquema de l'actuació d'un radiolligand sobre les cèl·lules canceroses. Font: Novartis, traduït (150).

Novartis ha apostat clarament per aquesta tecnologia després de l'adquisició d'Advanced Accelerator Applications (AAA) i és propietari a Saragossa d'un dels quatre centres de la companyia a nivell mundial per a la producció internacional de radiofàrmacs (149).

Els radioisòtops es produeixen en reactors nuclears o generadors especials i després s'envien a una instal·lació de producció on s'uneixen al l·ligand. El producte acabat s'omple en vials, es prova la qualitat, s'empaqueta en contenidors especials protegits amb plom i s'envien en caixes certificades directament a l'hospital o clínica. Aquest procés de producció complex es produeix en qüestió de dies degut al curt període de validesa dels productes que formen la teràpia. El producte final és una teràpia llesta per a l'ús per a un dia i hora específics d'administració. A causa de la finestra de temps limitada per a l'administració, els productes es produeixen en lots petits segons la prescripció per a cada pacient individual (149).

Novartis, a través de la seva unitat Advanced Accelerator Applications (AAA), compta amb dos radiolligands aprovats: Luthatera® i Pluvicto®. Luthatera® va ser aprovat per la FDA a començaments de 2018 i va ser el primer radiolligand comercialitzat. Conté Luteci Lu 177 dotat, un anàleg de Somatostatina radiomarcada. El fàrmac Luteci Lu 177 dotat és un pèptid cíclic enllaçat amb un enllaç covalent del quelant àcid 1,4,7,10-tetraazaciclodecà-1,4,7,10-tetraacètic a un radionúclid. Està indicat en

tumors endocrins gastroenteropancreàtics positius al receptor de Somatostatina (SSTR). El Luteci Lu 177 dotat s'uneix als receptors de Somatostatina amb la màxima afinitat pels receptors de Somatostatina subtipus 2 (SSTR2). En unir-se a les cèl·lules que expressen receptors de Somatostatina, incloent-hi tumors malignes positius amb receptors de Somatostatina, el compost s'internalitza. L'emissió beta-menys del Luteci-177 indueix danys cel·lulars per la formació de radicals lliures en aquestes cèl·lules positives i en cèl·lules veïnes (151).

Pluvicto® va ser aprovat per la FDA el 2022. Conté Luteci 177 vipivotida tetraxetan, un radiolligand per al receptor PSMA (antigen de membrana específic de la pròstata) enllaçat a un quelant DOTA (àcid dodecantetraacètic) radiocarregat amb Luteci-177. Està indicat en el tractament de càncer de pròstata resistent a la castració (mCRPC) positiu per a l'antigen de membrana específica de pròstata (PSMA). En el càncer de pròstata les cèl·lules canceroses tenen sobreexpressats els receptors PSMA; per la qual cosa, el compost es dirigeix principalment a aquestes cèl·lules de la malaltia. Un cop dins d'elles, l'emissió beta-menys del Luteci-177 allibera radiació, la qual indueix degradació del DNA i la mort cel·lular (152).

Novartis està realitzant assaigs clínics de Lutathera® per ampliar les seves indicacions per a Glioblastoma i en el cas de Pluvicto®, per a tumors sòlids (153).

La majoria dels estudis clínics que s'estan fent actualment a l'àmbit de radiolligands ho són per a fàrmacs per al receptor de Somatostatina (SSTR) o per a l'antigen de membrana específic de la pròstata (PSMA). A més de Novartis, altres grans companyies estan treballant amb radiolligands. Les tres més importants són Eli Lilly, que va adquirir Point Biopharma; Astra Zeneca, que va adquirir Fusion Pharmaceuticals i Plus Therapeutics. Totes elles desenvolupen productes tant amb emissió beta, com en el cas de Lutathera® i Pluvicto®, com amb emissió alfa, com en el cas de l'Actini 225. L'emissió alfa té una alta energia i una curta penetració i resulta ideal per eliminar les cèl·lules tumorals amb un dany inferior a les cèl·lules normals. A més de càncer de pròstata, s'estan estudiant radiolligands per a tumors endocrins, càncers sòlids amb dianes específiques, sarcoma, càncer de còlon i recte, de mama o d'estómac (154). En el cas de la companyia Plus Therapeutics, la seva especialitat són els diferents tipus de càncer del sistema nerviós central, com és el cas del seu producte en desenvolupament Reni (Re186) obisbameda, per al qual estan acabant els assaigs clínics de fase II per a glioblastoma recurrent. El Reni és un isòtop ideal per aquest tipus de càncer, ja que té una vida mitjana curta i una emissió beta, que destrueix les cèl·lules canceroses, combinada amb una emissió gamma que permet la visualització en imatge in vivo durant el tractament. Es troben encapsulats en nanoliposomes d'uns 100 nm de diàmetre, fet que millora l'alliberament específic en el teixit tumoral i redueix el dany en el teixit sa (155).

### **7.3. Inyectables d'acció prolongada (Long-acting injectables)**

Els injectables d'acció prolongada permeten administrar un fàrmac disminuint la seva freqüència d'administració a setmanes o, fins i tot, mesos; i, per tanta resulten molt avantatjosos per a malalties cròniques, ja que afavoreixen el compliment per part del pacient. S'han generalitzat en els tractaments hormonal i de la esquizofrènia, però també els podem trobar per altres tipus de tractaments.

Hi ha diverses plataformes tecnològiques aplicables per obtenir injectables d'acció prolongada. Aquestes inclouen suspensions, formes olioses, liposomes, sistemes particulars polimèrics (p.ex. micropartícules i nanopartícules); implants, gels i derivatització per conjugació amb un compost transportador.

La formulació d'un injectable d'acció prolongada sol ser complexa i afronta reptes importants. El més destacat és l'anomenat efecte d'alliberament explosiu o "burst effect". Es refereix a l'alliberament inicial,

ràpid i no desitjat d'una gran quantitat de principi actiu, fet que pot resultar en efectes secundaris o toxicitat. És dona més en micropartícules o implants, ja que es produeix per alliberament del fàrmac que es troba adsorbit a la superfície i que no està encapsulat o integrat a la matriu del sistema. Això obliga a fer estudis importants en animals per avaluar el sistema i a establir controls de dissolució in vitro que puguin demostrar lot a lot que aquest efecte no es produeix. En altres casos, l'efecte és el contrari i l'alliberament del fàrmac pot trobar-se per sota del nivell terapèutic durant dies, fet que obliga durant aquest temps a administrar de manera concomitant una forma immediata.

### 7.3.1. Formes olioses

Les formes olioses són els injectables d'acció prolongada més antics. Contenen fàrmacs esterificats amb àcids grassos (p.ex. undecanoat, enantat o caproat), constituint una prodroga. Això no només incrementa la solubilitat en l'oli sinó que millora la seva distribució en teixits grassos, fet que produeix una cinètica d'alliberament prolongat. Aquestes formulacions són simples i econòmiques de produir i es poden esterilitzar per esterilització terminal per calor sec o per filtració. Generalment el vehicle oliós és un oli vegetal, com l'oli de sèsam, de ricí, de cotó o de cacauet. La viscositat del preparat és un punt important, ja que condiciona el perfil d'alliberament i si aquesta és molt alta, pot dificultar i, fins i tot, impedir la injecció. L'addició d'alcohol benzílic o benzoat de benzil, com a cosolvents, incrementa la solubilitat i redueix la viscositat de la barreja, però dificulta la fabricació degut a les seves incompatibilitats amb els materials habitualment utilitzats.

Androcur Depot<sup>®</sup>, de Advanz, és una solució oliosa injectable de Ciproterona acetat, derivat de la Progesterona amb efectes antiandrogènics per al tractament del càncer de pròstata. Conté oli de ricí, principalment. S'administra setmanalment per via intramuscular i els nivells plasmàtics obtinguts són similars als dels comprimets orals administrats de 4 a 8 cops al dia (156).

Reandron<sup>®</sup> és un altre solució oliosa, la qual conté Testosterona undecanoat dissolta en oli de ricí i benzoat de benzil, per al tractament de l'hipogonadisme masculí. S'administra per via intramuscular cada 10 setmanes.

Makena<sup>®</sup>, de Lumara, és una solució de 17  $\alpha$ -Hidroxiprogestero caproat en oli de ricí, utilitzat per a la prevenció del part prematur. S'administra setmanalment per via intramuscular.

Faslodex<sup>®</sup>, d'Astra-Zeneca, és una injecció de Fulvestrant en etanol, alcohol benzílic, benzoat de benzil i oli de ricí. Es tracta d'un antagonista del receptor estrogènic que s'usa per al tractament del càncer de pit en dona postmenopàusica. La injecció intramuscular mensual obté nivells plasmàtics similars a les formes orals diàries d'Anastrozol.

Hi ha molts altres injectables d'acció prolongada basats en solucions olioses. Entre ells destaquen Clopixon Depot<sup>®</sup>, amb Zuclopentixol decanoat, de Lundbeck, un agent neurolèptic per al tractament de la esquizofrènia, que s'administra cada 2-4 setmanes per via intramuscular; Delatestryl<sup>®</sup>, de Valeant, amb Testosterona enantat, que s'administra intramuscular cada dues setmanes per a l'hipogonadisme masculí; Haldol Depot<sup>®</sup>, de Johnson&Johnson, amb Haloperidol decanoat, dissolt en oli de sèsam i usat en malalties psicòtiques per via intramuscular cada 3 setmanes i Naldebain<sup>®</sup>, amb Nalbufina<sup>®</sup>, de Lumosa Therapeutics, un opioide semisintètic per al tractament del dolor, que s'administra cada 6 dies per via intramuscular (156,157).

### 7.3.2. Suspensions

Les suspensions injectables d'acció prolongada estan formades per nano o microcristalls de fàrmacs amb molt poca solubilitat en aigua. En elles, l'alliberament del fàrmac es controla per la cinètica de dissolució en el fluid del teixit local i per la superfície específica del cristall. La fabricació més habitual d'aquests preparats és per reducció de la mida de partícula, principalment utilitzant molins en humit (wet milling) o per homogeneïtzadors d'alta pressió. La majoria dels molins en humit que s'usen són molins de boles que aconseguen, en funció de la mida de les boles, partícules amb mides fins i tot inferior a 1000 nm. L'homogeneïtzació per alta pressió aconseguix el mateix resultat forçant un líquid a través d'una obertura estreta sota pressions molt altes (des de 100 a més de 400 MPa), creant emulsions i suspensions molt estables i uniformes. Les formulacions es comercialitzen en forma de pols liofilitzats (p.ex. Zyprexa Relprevv<sup>®</sup>) o en forma de suspensió aquosa (p.ex. Invega<sup>®</sup>), encara que aquestes darreres formulacions són més inestables i molt més difícils d'aconseguir. Molt important en les suspensions és la mida de partícula, ja que d'aquesta mida dependrà el perfil d'alliberament; per la qual cosa ha d'estar especificada entre límits estrets. També s'ha d'evitar que les partícules s'aglomerin, ja que si es produeix l'aglomeració això representarà una modificació en el seu perfil d'alliberament, a més de dificultats en la resuspensió (caking). L'addició de tensioactius, com el polisorbat; o viscositzants, com la povidona, disminueixen aquest fenomen.

Kenalog<sup>®</sup> (Trigon Depot<sup>®</sup>, a Europa) de Bristol-Myers Squibb, es una formulació de microcristalls de Triamcinolona acetònid, que s'administra cada setmana via intramuscular o intraarticular per al tractament de l'artritis i malalties inflamatòries. Aquest compost és molt més liposoluble que la Triamcinolona base i fa que el preparat tingui un alliberament prolongat.

Bicillin L-A<sup>®</sup>, comercialitzada per Pfizer a USA, és una suspensió de cocristalls de Penicilina G amb Benzatina, la qual s'administra mensualment per via intramuscular, per al tractament de la sífilis. Es tracta d'una suspensió aquosa que té com a viscositzants la PVP i la carboximetilcel·lulosa sòdica (158).

L'increment de la concentració de la suspensió i de la dosi de fàrmac pot expandir la durada del seu alliberament. En el cas de Invega Sustenna<sup>®</sup>, aprovat per la FDA el 2009 i comercialitzat per Janssen per al tractament de l'esquizofrènia, una nanosuspensió de Paliperidona palmitat amb una concentració de 156 mg/mL allibera el fàrmac durant un mes després d'una administració intramuscular. Invega Trinza<sup>®</sup>, aprovat el 2015, la mateixa suspensió però amb una concentració doble (312 mg/mL), allibera el fàrmac durant 3 mesos. El 2021 es va aprovar Invega Hafyera<sup>®</sup>, amb una concentració igual que Invega Trinza<sup>®</sup>, però al doble de dosi, que allibera durant 6 mesos (159-161).

Molts altres injectables d'acció prolongada en suspensió s'han comercialitzat per al tractament de l'esquizofrènia. Aristada<sup>®</sup>, comercialitzat per Alkermes als Estats Units, és una suspensió injectable amb Aripiprazol lauroxil per ser administrat via intramuscular en el tractament de l'esquizofrènia. Aripiprazol lauroxil és una prodroga d'Aripiprazol que presenta una menor solubilitat aquosa, fet que permet la preparació d'una suspensió de cristalls. Un cop injectada, es forma un dipòsit local que allibera el fàrmac durant 4-8 setmanes (162).

També Zypadera<sup>®</sup>, comercialitzat a Espanya per Cheplapharm (als Estats Units comercialitzat per Eli Lilly amb el nom de Zyprexa Relprevv<sup>®</sup>), es un medicament per al tractament de l'esquizofrènia. Es tracta d'una pols microcristal·lina d'Olanzapina pamoat, que s'administra per via intramuscular cada 2-4 setmanes (163).

Depo Progevera<sup>®</sup>, de Pfizer, és un medicament anticonceptiu amb Medroxiprogesterona acetat, que s'administra cada 3 mesos per via intramuscular (164).

Cabenuva<sup>®</sup>, de ViiV Health Care Company i aprovat per la FDA el 2021, una nanosuspensió basada en nanocristalls de Cabotegravir i Rilpivirina en dos vials separats, va revolucionar en el seu moment els tractaments contra el virus HIV/SIDA, ja que es tracta una injecció que s'administra cada 1-2 mesos, cosa que representava un gran avantatge per al compliment del tractament respecte a la forma oral d'administració diària. Es fabrica per molta en humit o per homogeneïtzació per alta pressió i les partícules obtingudes tenen una mida entre 50 i 1000 nm, obtenint una concentració de fàrmacs molt alta. Un cop administrades les dues suspensions per via intramuscular, es forma un dipòsit que allibera els fàrmacs de manera lenta. A més, els nanocristalls poden entrar a la circulació sistèmica per tres possibles rutes. Primer, els nanocristalls poden ser absorbits pels capil·lars. Segon, i després d'haver ser absorbits pels capil·lars, poden arribar als vasos limfàtics toràcics i des d'aquí alliberar-se a la circulació general. Finalment, els nanocristalls poden ser absorbits pels macròfags i entrar als capil·lars limfàtics per formar un segon dipòsit. En un estudi farmacocinètic realitzat en gossos, es va trobar que un cop administrada per via intramuscular la formulació prolongada mensual, la concentració de Rilpivirina en els ganglis limfàtics va ser més de 100 cops més alta que la del plasma (156, 165).

Un any més tard, 2022, es va aprovar per l'EMA i la FDA Sunlenca<sup>®</sup>, de Gilead, amb Lenacapavir, per al tractament de la infecció del virus HIV/SIDA. Posteriorment, el 2025, es va aprovar per la EMA Yeituo<sup>®</sup>, amb el mateix fàrmac, però aquest cop per a la prevenció de la malaltia. Aquesta aprovació es va fer per la via ràpida basada en el resultat dels assaigs clínics realitzats a l'Àfrica subsahariana, que van demostrar que dels més de 4000 participants que van rebre el fàrmac només dos van contraure la malaltia, es a dir que va presentar una eficàcia vora el 100 %. Els dos productes tenen la mateixa formulació, basada en una solució del principi actiu en PEG 300 i aigua que s'administra per via subcutània cada 6 mesos. L'alliberament prolongat es produeix per la llarga vida mitjana del fàrmac i no es basa en cap tecnologia especial. Gilead està treballant en la formulació anual i reconeix que el fet de no usar cap tecnologia complexa fa que es puguin produir genèrics sense problemes en els països del tercer món on la SIDA és endèmica (166-168).

Com es pot veure, l'oportunitat que representava la innovació de Cabenuva<sup>®</sup> en el mercat farmacèutic americà només es va poder aprofitar un any, ja que la comercialització de Sunleca<sup>®</sup> va canibalitzar el mercat, degut a què aquest darrer producte representava un avantatge molt més gran en la freqüència d'administració.

L'octubre de 2025, Halozyme va completar l'adquisició de la companyia americana Electrofi per 900 milions de dòlars, per expandir la seva oferta innovadora en injectables d'acció prolongada. Com s'ha explicat anteriorment, Halozyme utilitza la seva tecnologia Enhance<sup>®</sup>, basada en la combinació amb Hialuronidasa, per poder canviar la via d'administració de la via intravenosa a la via subcutània, sobretot aplicada a anticossos monoclonals. Electrofi és propietària de la tecnologia Hypercon<sup>®</sup>, basada en suspensions de partícules de fàrmac suspeses en medis que poden ser oliosos i que permet concentracions tan altes com 500 mg/mL de fàrmacs biològics, mantenint la injectabilitat, fet que permet injectar per via subcutània volums més petits i l'ús d'autoinjectors que poden permetre l'autoadministració (169). Elektrofi té moltes patents recents, les quals es basen en les dimensions i morfologia de les partícules i en l'ús d'agents floculants. La patent US-2024027086 és una de les últimes i bastant representativa de la tecnologia usada (170).

La companyia sueca Nanexa ha desenvolupat la tecnologia PharmaShell®, que ha suscitat l'interès de grans companyies farmacèutiques que desenvolupen injectables de llarga durada. PharmaShell® es basa en la deposició atòmica de capes (Atomic Layer Deposition: ALD) que recobreixen partícules de fàrmac amb una coberta d'un recobriment inorgànic molt fi (de 30 nm, aproximadament). La coberta està formada per òxids d'alumini o de zinc i la distribució de la mida de partícula del fàrmac, de la composició del recobriment i del seu gruix, condiciona l'alliberament del fàrmac a la sang quan el recobriment es dissol. L'injectable és una suspensió de partícules recobertes i el gruix del recobriment es pot controlar amb una precisió a nivell atòmic perquè sigui de dies, setmanes o mesos. PharmaShell® permet una alta càrrega de fàrmac i un volum d'injecció reduït, amb una estabilitat excel·lent i un efecte burst controlat. Els projectes en què Nanexa treballa són injectables mensuals per a Liraglutida, un pèptid anàleg GLP-1; un injectable d'Azacitidina, també mensual, per al tractament de la síndrome mielodisplàstica (MDS) i per a Lenalidomida, en el tractament del mieloma múltiple. En els dos primers casos existeixen injectables d'alliberament setmanal i en el cas de la Lenalidomida, l'administració actual és oral i diària (171). El desembre de 2025 Nanexa i Moderna van arribar a un acord per usar la tecnologia PharmaShell® per a un producte i l'opció d'utilitzar-la per a fins quatre productes més. Nanexa té altres acords amb companyies farmacèutiques importants, entre les que destaquen Astra Zeneca i Novo Nordisk (172).

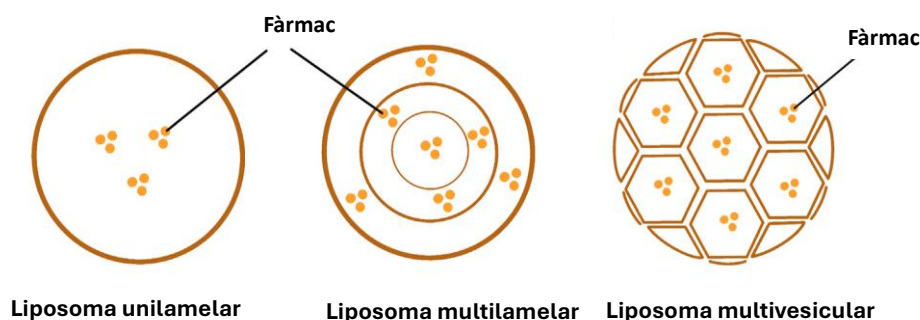
### 7.3.3. Liposomes

Els liposomes obtinguts de manera convencional, i que s'han descrit anteriorment, no serveixen per obtenir un alliberament sostingut de fàrmacs. Però sí que hi ha liposomes obtinguts amb procediments especials que sí la presenten. Per exemple, els liposomes obtinguts per la tecnologia DepoFoam® desenvolupada per Pacira Pharmaceuticals per produir liposomes multivesiculars sí que presenten alliberament prolongat i ha estat utilitzada amb èxit en el productes Depocyt®, DepoDur® i Exparel®, aprovats per la FDA (figura 28). Depocyt® y Depodur® es van deixar de comercialitzar per problemes persistents de fabricació.

Depocyt® contenia Citarabina i va ser aprovat per la FDA el 1999 per al tractament per via epidural de la meningitis limfomatososa. Manté la concentració de la Citarabina en el líquid cefalorraquidi de manera prolongada durant dues setmanes. Els liposomes multivesiculars tenien una mida de partícula de 3 – 30 µm i estaven compostos de centenars de compartiments aquosos no concèntrics separats entre ells per una xarxa de membranes lipídiques. L'alliberament prolongat es produïa per degradació gradual de les vesícules més exteriors. Les vesícules interiors estaven protegides per les exteriors, cosa que evitava l'efecte burst i l'estructura del liposoma vesicular es mantenia durant la reordenació de les vesícules interiors. L'alliberament depenia de les propietats i composició de la fase lipídica, les interaccions entre el lípid i el fàrmac encapsulat i la composició i osmolaritat de la fase aquosa. Pacira va parar la producció a mitjans de 2017 a causa de problemes de fabricació persistents. L'autorització de l'EMA també va ser revocada per requeriment de l'empresa (156, 173).

DepoDur® va ser aprovat el 2004 per la FDA i contenia Morfina sulfat en liposomes vesiculars d'una mida de partícula de 17-23 µm, suspesos en una solució aquosa al 0,9 % de clorur sòdic. S'administrava per via epidural per al tractament del dolor que es produeix després d'una cirurgia major (174).

Exparel® es l'únic producte de la tecnologia DepoFoam® que continua essent comercialitzat i està compost de liposomes vesiculars de Bupivacaina que s'administren per infusió perineural en el tractament del dolor per procediment quirúrgic. Va ser aprovat per la FDA el 2011 (175).



**Figura 28:** Estructura dels diferents tipus de liposomes. Font: Shi Y, Lu A, Belhadj Z, Wang J, Zhang Q, traduït (156).

#### 7.3.4. Micropartícules

Les micropartícules són una de les formes més habituals en els injectables d'acció prolongada. S'obtenen per microencapsulació, de manera que es formen vesícules on el fàrmac es troba dispersat o dissolt en una matriu polimèrica (microesfera) o formant un nucli rodejat per una coberta polimèrica (microcàpsula). Solen tenir una mida de partícula entre 1 i 1000  $\mu\text{m}$ . Els polímers poden ser naturals (alginat, col·lagen, quitosà) o sintètics. El polímer més utilitzats pertany a aquesta última classe, el copolímer d'àcid làctic i àcid glicòlic (PLGA). La coberta de polímer protegeix el fàrmac de la seva degradació, disminueix la seva toxicitat cap al teixit del voltant i modula el seu alliberament, prolongant-lo per llargs períodes de temps (de dies a mesos). Es pot modular l'alliberament del fàrmac en funció del pes molecular, la proporció d'àcid glicòlic i àcid làctic, les terminacions del polímer, la mida de partícula, la porositat superficial i la presència de determinats excipients. En aquest cas també es poden trobar preparats liofilitzats i suspensions aquoses de micropartícules, amb els mateixos problemes que s'han descrit en el cas de les suspensions cristallines.

Molts injectables d'acció prolongada s'han formulat en forma de micropartícules de PLGA, entre ells productes tan importants com anàlegs GLP-1, per exemple Bydureon<sup>®</sup>; hormones, com Lupron Depot<sup>®</sup>, Sandostatin<sup>®</sup>LR, Somatuline<sup>®</sup> LA, Trelstar<sup>®</sup> LA; antagonistes del receptor opiàci, com Vivitrol<sup>®</sup> o antipsicòtics, com Risperdal Consta<sup>®</sup>

El primer injectable d'acció prolongada comercialitzat basat en micropartícules va ser el producte Decapeptyl<sup>®</sup>, l'any 1986, d'Ipsen Pharma, amb Triptorelina. Presenta un alliberament mensual per al tractament de càncer de pròstata, endometriosi, fibromes, infertilitat femenina i càncer de mama. Es tracta d'un vial amb pols liofilitzat amb micropartícules de PLGA que encapsulen 3,75 mg de Triptorelina en forma d'acetat. Posteriorment es van comercialitzar productes amb alliberaments de 3 mesos i 6 mesos, amb 11,25 mg i 22,5 mg de Triptorelina en forma de pamoat i aprovats a Espanya el 1997 i el 2010, respectivament. Com es pot veure, el temps d'alliberament és proporcional a la concentració en Triptorelina.

Lupron Depot<sup>®</sup> conté Leuprolida acetat, que s'administra per via intramuscular i serveix per al tractament de càncer de pròstata. Va ser el primer blockbuster injectable de llarga durada basat en micropartícules i es va aprovar per la FDA el 1989, sent comercialitzat per Takeda i Abbot. El producte es presenta en una xeringa precarregada de dues càmeres; una amb la pols que conté el principi actiu i l'altra, amb un vehicle aquós. En funció de la dosi, la durada pot ser d'un, tres, quatre i sis mesos (157).

Altres injectables hormonals d'alliberament prolongat basats en micropartícules de PLGA són Sandostatin® LR, de Novartis, amb Octreotida acetat, per al tractament de l'acromegàlia i amb administració mensual; Somatuline® LA, d'Ipsen, amb Lanreotida, també per a l'acromegàlia i amb una durada de dues setmanes; Trelstar® LA, de Verity, amb Triptorelina pamoat, per al tractament del carcinoma de pròstata i amb una durada de 1, 3 i 6 mesos, en funció de la dosi. Tots ells s'administren per via intramuscular. També es troba comercialitzat Zilretta®, de Pacira, amb Triamcinolona acetònid, per via intraarticular, per al tractament del dolor a l'osteoartritis del genoll, amb una durada de 12 setmanes.

Bydureon®, d'Astra Zeneca, amb Exenatida, va ser el primer anàleg GLP-1 d'acció prolongada aprovat per la FDA (2012) per al tractament de la diabetis de tipus II. La seva durada d'acció era d'una setmana i també eren partícules de PLGA. Va demostrar una major activitat hipoglucèmica i tenir menys efectes adversos que la injecció subcutània, que s'ha d'administrar dos cops al dia. La seva comercialització va ser discontinuada el 2021 per una decisió comercial. Anteriorment, el 2005, Astra havia aprovat Byetta® amb el mateix principi actiu, però d'administració immediata, el qual continua comercialitzant-se avui en dia.

Molts altres anàlegs GLP-1 han sortit posteriorment al mercat per al tractament de la diabetis de tipus II, tots ells amb acció setmanal, però que no presenten una formulació d'alliberament prolongat: Trulicity®, d'Eli Lilly, amb Dulaglutida, aprovat per la FDA el 2014 (176); Ozempic®, de Novo Nordisk, amb Semaglutida, aprovat per la FDA el 2017 (177) i Mounjaro®, d'Eli Lilly, amb Tirzepatida, aprovat per la FDA el 2022 (178).

Encara que els anàlegs GLP-1 van ser originalment desenvolupats per al tractament de la diabetis tipus II, són actualment populars per al gran públic perquè han revolucionat el tractament de l'obesitat. El primer anàleg aprovat per la FDA per a aquesta indicació concreta va ser Victoza®, de Novo Nordisk, amb Liraglutida, el 2010 (179). Posteriorment es va aprovar Wegovy® (2017), amb Semaglutida, també de Novo Nordisk (180) i Zepbound®, d'Eli Lilly, amb Tirzepatida, aprovat el 2022 (181). Tots ells són d'aplicació setmanal i cap d'ells presenta algun tipus de formulació d'alliberament prolongat.

Actualment s'està fent una gran activitat de recerca en nous anàlegs GLP-1, no només per incrementar l'eficàcia sinó també la duració d'acció. Amgen està desenvolupant MariTide® (Maridebart Cafraglutida), actualment en fase clínica III, que combina l'activació del receptor GLP-1 i el bloqueig del receptor GIP (polipèptid insulinoatròpic dependent de glucosa), oferint una acció prolongada durant un mes després de l'administració subcutània. El fàrmac està dissenyat unint dos pèptids agonistes del receptor GLP-1 a un anticòs monoclonal humà antagonista del receptor GIP per unions d'aminoàcids. Com a resultat d'aquesta estructura, MariTide® té una vida mitjana a la sang de 21 dies, aproximadament, que és uns tres cops més llarga que la dels anàlegs GLP-1 comercialitzats actualment (182). Els estudis clínics de fase II demostren que es pot reduir el pes un 20 % després d'un any de tractament però durant l'estudi clínic de fase III, alguns problemes gastrointestinals han obligat a disminuir la dosi administrada (183).

Un medicament important en el tractament de l'esquizofrènia i altres patologies psicòtiques basat també en micropartícules de PLGA és Risperdal Consta®, el qual allibera Risperidona per via intramuscular amb una acció prolongada de dues setmanes. Va ser desenvolupat per Alkermes i és comercialitzat per Janssen. El tractament amb Risperdal Consta requereix que les primeres tres setmanes sigui suplementat amb Risperidona oral (comprimits). Això és degut al perfil multifàsic de Risperdal Consta®, que gairebé no allibera les primeres tres setmanes després d'haver estat administrat, fent-t'ho de manera efectiva les

dues setmanes següents. Aquest perfil demostra que les micropartícules de PLGA alliberen per degradació (bulk erosion). Aquesta limitació va fer desenvolupar el producte Invega Sustenna®, esmentat anteriorment, i que es basa en una suspensió de nanocristalls del metabòlit actiu de la Risperidona, la Paliperidona (en forma de palmitat). En aquest cas, l'alliberament del fàrmac és efectiu des del primer moment i ja no es necessari administrar les formes orals durant les primeres setmanes de tractament (156).

Vivitrol®, d'Alkermes, conté Naltroxona, un antagonista del receptor opiàci, en forma de microesferes. S'administra per via intramuscular, cada tres setmanes, per al tractament de la dependència de l'alcohol o dels opioïds. Els estudis clínics han demostrat que té una millor eficàcia clínica i tolerància que les formes orals (156).

Actualment hi ha molts experts treballant en la recerca de formes injectables prolongades a base de micropartícules.

La Rotigotina, un fàrmac per al tractament del síndrome de les cames cansades i la malaltia de Parkinson, es comercialitza actualment com a pegat (Neupro®, d'UCB), el qual s'administra diàriament. Hi ha moltes referències sobre microesferes de Rotigotina per a un injectable d'acció prolongada, especialment d'autors xinesos.

La companyia de Shangai, Luye Pharma Group, és una de les més actives en la recerca de formes farmacèutiques innovadores, especialment pegats transdèrmics i injectables d'acció prolongada. Va presentar una patent a USA el 2014 sobre formulacions d'alliberament sostingut que contenen un agonista del receptor de dopamina. Aquesta patent reivindica microesferes de Rotigotina produïdes amb polímer PLGA en una proporció específica. També es reivindica específicament l'administració subcutània d'aquesta composició i una durada d'acció de més de dues setmanes. La mida de la partícula és preferiblement entre 50 i 200 µm. Aquesta patent i la seva equivalent als Estats Units USA van expirar el 2025 (184).

Aquesta companyia va publicar el febrer de 2018 un comunicat de premsa sobre el fet que la FDA havia aprovat que el seu producte injectable intramuscular de Rotigotina basat en microesferes d'alliberament prolongat estava exempt dels assaigs clínics de fase II i III, i que seria avaluat en un estudi de bioequivalència comparatiu amb el pegat transdèrmic de Neupro®, de manera que es podria sol·licitar una NDA (New Drug Application: sol·licitud de nou medicament) a les Autoritats via la ruta 505 (b) (185).

El 2018 es va sol·licitar una patent europea sobre un mètode per preparar microesferes biodegradables per a diferents compostos, incloent-hi la Rotigotina, però també Donepezil i Rivastigmina, utilitzant una tècnica i proporció específiques en els components. La patent expirarà el novembre de 2038 i en té una equivalent als Estats Units, que expirarà el desembre d'aquell mateix any (186).

Luye Pharmaceuticals va anunciar el gener de 2021 que les microesferes d'alliberament Prolongat de Rotigotina havien completat l'Assaig Clínic de Fase I al Japó (187).

El juny de 2024, Luye va anunciar que les seves microesferes setmanals d'alliberament prolongat de Rotigotina havien estat aprovades per a la seva comercialització a la Xina. El producte actua mitjançant el sistema CDS: Continuos Dopaminergic Stimulation (Estimulació Dopaminèrgica Contínua). Allibera la Rotigotina en una formulació setmanal d'acció prolongada i, en comparació amb els agonistes diaris de la dopamina d'acció curta actualment disponibles, no produeix estimulació que no sigui fisiològica ni pulsàtil. Com a resultat, la concentració de Rotigotina a la sang i el seu efecte es mantenen estables

durant set dies, fet que minimitza les fluctuacions dels símptomes i les reaccions adverses associades a la concentració fluctuant del fàrmac a la sang que es produeix en el cas del pegat de Neupro® (188). Aquest any també es van publicar diversos assaigs farmacocinètics (189).

Un altre fàrmac per al qual s'està intentant obtenir una forma injectable d'acció prolongada és el Donepezil. Es tracta del fàrmac antidemència més prescrit, especialment en la malaltia d'Alzheimer. Normalment es comercialitza en forma de comprimits (Aricept®, de Eisai), el qual s'ha d'administrar un cop al dia. En diversos països també es comercialitza en forma de pegat (Adlarity®), de Corion, que s'administra un cop per setmana. Per tant, es clar que obtenir un injectable d'acció prolongada més enllà d'una setmana seria molt interessant, tenint en compte els pacients a qui aquest fàrmac va adreçat.

Molts investigadors estan desenvolupant micropartícules injectables de Donepezil, i aquí també els experts xinesos són majoria.

Però el projecte que es pot considerar més avançat és el de l'empresa sudcoreana G2GBio. La companya utilitza per al Donepezil i per altres productes la seva tecnologia patentada InnoLamp (Innovative Long-Acting Microspheres Platform), amb la qual es produeixen microesferes uniformes (10 – 100 µm) per encapsulació del fàrmac amb polímers biodegradables (190). La patent que aplica concretament al Donepezil és la EP-4119132, la qual té una equivalent als Estats Units. El polímer utilitzat és l'àcid polilàctic (PLA) i les dimensions de partícula reivindicades es troben entre 30 i 150 µm (191).

G2GBio va anunciar l'abril de 2023 els resultats positius d'un assaig clínic del seu tractament mensual amb Donepezil (GB-5001) a dosis baixes (192). L'empresa va presentar aquests resultats a la Conferència Internacional de l'Associació d'Alzheimer a Amsterdam (193). Aquest assaig clínic de fase 1 al Canadà va implicar l'administració de microesferes que contenien Donepezil mitjançant injecció intramuscular i els resultats van indicar que el fàrmac va mantenir una concentració sanguínia consistent per sobre del nivell terapèutic durant més d'un mes, sense cap reacció adversa observada.

La mateixa empresa va anunciar l'octubre de 2023 la realització d'un assaig clínic de fase I a Corea del Sud per a una microesfera subcutània de Donepezil (194). Segons G2GBio, en aquell moment no hi havia cap altra empresa mundial que desenvolupés un injectable de Donepezil per via subcutània.

Les condicions de l'estudi van ser publicades per l'Hospital Universitari Nacional de Chungnam (Corea del Sud) com un assaig clínic de fase I comparant les injeccions de Donepezil intramuscular i subcutània amb el comprimit oral d'Aricept® (195).

L'octubre de 2024 es van publicar els resultats d'un estudi clínic per al desenvolupament d'un model farmacocinètic de població per a la forma injectable d'acció prolongada d'un mes i per a la forma oral, així com per a l'optimització de la dosi intramuscular de GB-5001, mitjançant simulació de bioequivalència. L'estudi es va realitzar amb 48 participants masculins sans. Segons les conclusions, es va planificar un estudi clau de bioequivalència en una base de dosis seleccionades en aquest estudi de modelització per demostrar la bioequivalència del perfil farmacocinètic i els perfils de seguretat de la formulació intramuscular en comparació amb la formulació oral en pacients amb la malaltia d'Alzheimer (196).

G2GBio també està treballant amb microesferes de Rivastigmina utilitzant la mateixa tecnologia. La Rivastigmina es comercialitza com a pegat transdèrmic, al igual que el Donepezil, o en càpsules en el producte Exelon®, de Novartis, i també s'ha d'administrar un cop al dia.

A la Conferència Internacional de l'Associació d'Alzheimer 2019, G2GBIO va presentar un pòster sobre la preparació de microesferes de Rivastigmina injectable mensual utilitzant diferents polímers i l'avaluació farmacocinètica en rates (197).

El 2020 va sol·licitar la patent europea EP-3998065 en microesferes de llarga durada que contenen Rivastigmina encapsulada en polímers biodegradables (198), la qual també té una equivalent als Estats Units. Els nivells plasmàtics mostren un període d'acció prolongada de 28 dies.

### 7.3.5. Implants

Una altra forma farmacèutica per a injectables de llarga durada són els implants, també sistemes polimèrics que permeten l'alliberament prolongat. Hi ha dos grups d'implant: els implants preformats o clàssics, com és el cas de Zoladex® i els implants que es formen in situ, com és el cas d'Elligard®.

Els implants preformats o clàssics són petits cilindres sòlids de 10-35 mm de longitud i 1-3 mm de diàmetre, preparats per extrusió o per fusió, generalment amb un polímer biodegradable, per administració per via subcutània. En aquest cas, el copolímer biodegradable PLGA és un dels més emprats, com succeeix en els casos de Suprefact® Depot o Zoladex®.

Suprefact® Depot, de Sanofi-Aventis (comercialitzat a Espanya per Cheplapharm), és un implant que conté Buserelina, un anàleg de l'hormona luteïnitzant que s'utilitza en el tractament del càncer de pròstata. S'administra per via subcutània cada vuit o tretze setmanes, en funció de la dosi (199).

Zoladex®, d'Astra-Zeneca, és un implant de Goserelina acetat, una anàleg de l'hormona luteïnitzant, aproximadament de 17 mm de longitud i 1,5 mm de diàmetre, que s'administra per via subcutània cada vuit o tretze setmanes, en funció de la dosi, per al tractament del càncer de pit i del càncer de pròstata (200).

Els implants que es formen in situ són formes líquides que un cop injectades solidifiquen, formant un implant. D'aquesta manera no presenten problemes d'injectabilitat durant la injecció. Depenent de la seva formulació, l'implant es pot formar per precipitació o per transformació en un gel induït per la temperatura o el pH fisiològics. En el primer cas, se sol usar un polímer insoluble en aigua i biodegradable, com el PLGA, dissolt en un solvent orgànic soluble en aigua, com la N-metilpirrolidona o el dimetilsulfòxid (DMSO). Un cop injectat, el fàrmac precipita i forma l'implant.

Eligard®, de Tolmar (a Espanya comercialitzat per Recordati), és un producte basat en el sistema formador de gel in situ Atrigel®, el qual conté Leuprorelina acetat, per al tractament del càncer de pròstata avançat. Atrigel® és un gel de PLGA dissolt en N-metilpirrolidona, al qual s'afegeix la Leuprorelina en suspensió. El producte està format per dues xeringues precarregades; una conté el fàrmac en pols i l'altra conté el líquid amb PLGA i N-metilpirrolidona. Abans d'injectar s'ha de preparar la suspensió posant en contacte les dues xeringues i traspasant el líquid a la xeringa que conté la pols, es barreja i s'injecta. Un cop injectat, es forma un dipòsit que regula l'alliberament del fàrmac. Eligard® es comercialitza en diferents composicions de gel i dosis. Els assaigs clínics demostren alliberaments entre 4 i 26 setmanes, depenent de la composició i dosi. Aquests alliberaments mostra un elevat efecte burst a les 3-5 hores després de la injecció, possiblement degut a la lenta i incompleta formació del dipòsit in vivo, que fa que una petita part de la Leuprorelina sigui alliberada fàcilment. Un altre punt important és l'ús del dissolvent N-metilpirrolidona. Encara que es pot trobar en molts productes aprovats per la FDA, aquest dissolvent pot produir irritació local. Per això, actualment els esforços de desenvolupament estan adreçats a

formulacions de gels formadors d'implants basats en solucions aquoses que solidifiquen per l'acció del pH o de la temperatura (156, 201).

Perseris<sup>®</sup>, de Indivior, un altre exemple d'aplicació del sistema Atrigel<sup>®</sup>, allibera Risperidona per al tractament de l'esquizofrènia. En aquest cas també es pot veure l'efecte burst a les 4-6 hores de l'administració (156).

La companyia espanyola Rovi comercialitza Okedi<sup>®</sup> a tota Europa des de l'any 2022. El producte conté també Risperidona i s'administra per via intramuscular, amb una acció que es prolonga durant 28 dies. Presenta dues xeringues, en una hi ha en pols el principi actiu i PLGA i en l'altre dimetilsulfòxid. La tecnologia utilitzada per Rovi és la plataforma ISM (In situ microimplant). Hi ha una patent (EP-2394663) on s'explica aquesta tecnologia, la qual s'aplica a diferents fàrmacs, entre ells la Risperidona, la qual caducarà el 2030 (202). Posteriorment, es va aprovar una altra patent, la EP-2394664, concretament per a productes antipsicòtics, i que també caducarà el 2030, on la Risperidona, la seva composició i el procés de fabricació són els protagonistes. Segons la seva informació, s'obté una suspensió després de la reconstitució, que s'administra per via intramuscular. Aquesta suspensió precipita convertint-se en un implant biodegradable sòlid o semisòlid, que s'erosiona amb el temps i allibera l'API en una forma controlada i prolongada. Els estudis clínics van demostrar que el fàrmac s'allibera assolint nivells terapèutics des de les primeres hores després de la seva administració; sense ser necessari, per tant, suplementar amb Risperidona oral (203-205). Rovi tenia previst per a finals de 2025, l'inici de l'assaig clínic de fase III d'una versió trimestral (206).

Hi ha altres sistemes formadors d'implants que no utilitzen el PLGA com a polímer.

En el cas del Buvidal<sup>®</sup>, de Camurus, el fàrmac Buprenorfina, per al tractament de la dependència a opioides, es troba en una solució amb la tecnologia FluidCrystal Depot<sup>®</sup>. La solució conté fosfatidilcolina de soja, glicerol dioleat i etanol, per obtenir el producte d'alliberament setmanal, o N-metilprirrolidona enlloc de l'etanol, per al producte mensual. Després de la injecció per via subcutània, l'etanol s'intercanvia per aigua i els lípids es transformen en una estructura de gel cristal·lí líquid, la qual encapsula la Buprenorfina. L'alliberament es produeix per la degradació de l'estructura matricial del gel, catalitzada per la presència local de lipasa (207, 208).

Somatuline<sup>®</sup> Depot, d'Ipsen, és una altra versió de formulació de llarga durada de Lanreotida, per al tractament de l'acromegàlia, que va ser aprovat per la FDA el 2007 en xeringues precarregades. Encara que Somatuline<sup>®</sup> LA són micropartícules de PLGA, Somatuline<sup>®</sup> Depot només conté el fàrmac, aigua per injecció i àcid acètic, per ajustar el pH i formar el gel. La tecnologia s'anomena "peptide self-assembly". Lanreotida és un optapèptid sintètic que a partir d'un cert nivell de concentració sobresaturada en aigua es carrega positivament i produeix un autoassamblatge gràcies a un equilibri entre interaccions intermoleculares, efectes hidrofòbics primaris i interaccions electrostàtiques de repulsió. Aquestes interaccions produeixen que els monòmers individuals del pèptid primer formin dímers i després s'organitzin espontàniament en nanotubs buits, ordenats i uniformes formant un patró hexagonal. Els nanotubs s'empaqueten fortament, formant una fase de cristall líquid que contribueix a que la concentració sigui molt elevada (24,7 % p/p) i, per tant, el volum d'injecció sigui molt petit (màxim 0,5 mL). Després de la injecció per via subcutània profunda i el contacte amb els líquids fisiològics, es forma un dipòsit amb un alliberament de quatre setmanes via dissociació de monòmers i dímers del pèptid des dels nanotubs (209-211).

Aquesta mateixa tecnologia s'aplica en el cas del producte Firmagon®, de Ferring, que conté Degarelix acetat, un decapeptid antagonista del receptor de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) per al tractament del càncer de pròstata. Degarelix acetat és molt soluble en aigua, però quan la concentració està entre 0,1 y 10 mg/mL tendeix a formar gels, depenent de la temperatura. El producte es tracta d'una pols liofilitzada que després de l'administració subcutània forma un dipòsit que allibera durant 28 dies (212).

Actualment hi ha molta recerca sobre implants que s'apliquen a fàrmacs que només s'administren per via oral.

Un dels fàrmacs més interessants es el Letrozol, que és, potser, l'inhibidor de l'aromatasa més utilitzat en el tractament del càncer de mama. Actualment només s'administra per via oral (Femara®: comprimits de 2,5 mg, un cop al dia), i s'han realitzat diversos treballs per a injeccions d'acció prolongada, principalment basats en micropartícules de PLGA.

Hi ha una patent europea per a Rovi: EP-3746047 (213), que fa referència a una formulació de Letrozol desenvolupada per formar un implant intramuscular in situ que comprèn un polímer termoplàstic biodegradable estèril d'àcid polilàctic (PLA). La composició obtinguda pot mantenir els nivells plasmàtics requerits de Letrozol per a la supressió hormonal durant almenys 6 mesos. La mida de les partícules, la velocitat d'alliberament i la degradació són punts que es troben a les reivindicacions. El dissolvent preferit és el DMSO. Aquesta patent expirarà el 2039. La tecnologia utilitzada per Rovi és la plataforma ISM (In situ microimplant), la qual s'ha esmentat anteriorment, ja que també s'usa al producte Okedi®, implant de Risperidona d'aquesta mateixa companyia (204).

Un comunicat de premsa de Rovi va informar l'abril de 2023 sobre l'inici d'un desenvolupament clínic per a una nova composició de Letrozol de 3 mesos (Letrozol LEBE). Amb aquest nou desenvolupament, Rovi intentava reduir els temps de desenvolupament clínic i la inversió en comparació amb la composició anual que havia desenvolupat anteriorment, desenvolupament que es va aturar a causa de les condicions de l'estudi clínic que va requerir la FDA. Aquest comunicat de premsa és molt interessant i mostra les dificultats habituals que cal afrontar en el desenvolupament d'un injectable d'acció prolongada.

Per a l'estudi de la composició d'acció prolongada a un any, Rovi havia argumentat davant la FDA que la inhibició de l'enzim aromatasa i, per tant, la reducció de la síntesi d'estrògens, era l'únic mecanisme farmacològic conegut per al Letrozol. Rovi volia utilitzar la supressió dels nivells plasmàtics d'estrògens (estradiol i estrona) com a marcador d'eficàcia en un assaig clínic davant de Femara® en dones postmenopàusiques amb càncer de mama. Però la FDA va rebutjar l'ús d'aquesta variable i va proposar un assaig clínic basat en la supervivència lliure de progressió. Després d'aquest assaig clínic de fase II, la FDA va sol·licitar un assaig clínic de fase III en dones amb càncer de mama més precoç. Davant aquests requeriments, Rovi va considerar que aquesta estratègia clínica duraria més de 10 anys i tindria una inversió molt superior a la prevista inicialment. Per això, Rovi va decidir aturar l'assaig clínic de la forma d'alliberament d'un any de Letrozol.

Però amb el coneixement obtingut amb aquest assaig (LISA-1), Rovi va poder desenvolupar una nova composició basada en Letrozol de 3 mesos de durada i va poder sol·licitar un assaig clínic per a l'avaluació de la seguretat i la caracterització farmacocinètica en dones sanes postmenopàusiques a l'Agència Europea del Medicament. Aquest nou assaig clínic (LEILA-1) duraria aproximadament 2 anys i tindria un cost aproximat de 5 milions d'euros. L'objectiu d'aquest estudi és validar les conclusions obtingudes en els assaigs preclínic i identificar la dosi de Letrozol per obtenir els nivells plasmàtics equivalents a Femara® en estat estacionari. Si els resultats d'aquest assaig conclouen que la composició de Rovi

compleix els criteris de bioequivalència, Rovi sol·licitaria el dossier a Europa per a l'autorització de comercialització. Si l'assaig conclou que no es compleixen tots els criteris de bioequivalència, però mostra que es compleixen amb nivells mínims de Letrozol en estat estacionari, llavors seria possible necessitar un assaig clínic d'eficàcia per donar suport a l'autorització de comercialització. L'inici d'aquest programa clínic estava previst per a finals de 2025 (214).

### 7.3.6. Conjugats

Una altra estratègia per aconseguir injectables de llarga durada és la conjugació del fàrmac amb un polímer transportador, una unió que es trenca "in-vivo" de forma que allibera el fàrmac. El més utilitzat és el Polietilenglicol (PEG) i els seus derivats. La seva cadena amfifílica incrementa la dimensió de fàrmacs com pèptids o proteïnes, de forma que s'aconsegueix una baixa detectabilitat per part dels macròfags i es prolonga el seu temps de residència en la circulació, a més de disminuir el seu aclariment renal excessiu. D'altra banda, la capa hidròfila que produeix el PEG ofereix protecció en front de la degradació enzimàtica.

Adagen® (Pegademasa bovina), aprovat per la FDA el 1990, va ser el primer producte pegilat. Es tracta d'un enzim modificat que s'utilitza en el tractament de la immunodeficiència severa combinada (SCID) associada a la deficiència d'adenosinadesaminasa (ADA) (156). Va ser voluntàriament discontinuat el 2019 pel seu fabricant (en aquell moment (Sigma Tau), ja que va ser reemplaçat per un medicament clínicament superior (Revcovi®: Elapegademasa-lvlr), el qual va ser aprovat el 2018. Produeix una adenosinadesaminasa més estable y elimina els inconvenients relacionats amb les proteïnes de font bovina produïts en el cas d'Adagen®. S'administra per via intramuscular cada setmana.

Revcovi® és actualment comercialitzat als Estats Units per Chiesi i és el tractament d'elecció de la immunodeficiència severa combinada. Conté Elapegademasa-lvlr, una adenosinadesaminasa recombinant (rADA) conjugada covalentment amb monometoxipolietilenglicol (mPEG). Es tracta d'un vial que s'administra per via intramuscular cada setmana. Elapegademasa-lvlr subministra una font exògena de l'enzim ADA, la qual cosa produeix una disminució d'adenosina tòxica i dels nivells de nucleòtids desoxiadenosina, així com un increment en el número de limfòcits (215).

Un altre producte conjugat és Pegasys®, aprovat a Espanya el 2002 i comercialitzat per Pharmaand, el qual conté Peginterferó alfa-2a, un Interferó  $\alpha$ -2a conjugat covalentment amb monometoxipolietilenglicol. Es comercialitza en forma de xeringues precarregades que s'administren setmanalment per via subcutània. Està indicat en el tractament de policitemia vera, trombocitèmia essencial, hepatitis B crònica i hepatitis C crònica. En estudis clínics, s'ha vist que l'aclariment sistèmic de Peginterferó alfa-2a és al voltant de 100 vegades menor que el de l'interferó alfa-2a nadiu. Després d'administració intravenosa, la semivida terminal de Peginterferó alfa-2a en subjectes sans és aproximadament de 60 a 80 hores, mentre que els valors per a l'interferó convencional és de 3-4 hores. La semivida terminal després d'administració subcutània en pacients és més llarga amb un valor mitjà de 160 hores (de 84 a 353 hores) comparat amb les 5 hores (de 3,7 a 8,5 hores) per a interferó convencional. La semivida terminal pot reflectir no només la fase d'eliminació del compost sinó que pot reflectir també l'absorció sostinguda de Pegasys®(216,217).

Oncaspar®, va ser aprovat a Espanya el 2016 i és comercialitzat per Servier, conté Pegaspargasa, un conjugat covalent de L-asparaginasa amb monometoxipolietilenglicol. S'utilitza per al tractament de la leucèmia linfoblàstica aguda. Les cèl·lules leucèmiques tenen una baixa expressió d'asparagina sintetasa, és a dir que no son capaces de sintetitzar asparagina i depenen d'una font exògena. Com Oncaspar®

produeix la disminució d'asparagina en el plasma, les cèl·lules leucèmiques no tenen font d'asparagina, cosa que provoca la inhibició de la síntesi de proteïnes, de DNA i de RNA i, com a conseqüència, que pateixin apoptosi (218,219).

Un exemple important d'aquesta tecnologia es la Lonapegsomatropina-tcgd (desenvolupat com TransCon<sup>®</sup> hGH), una prodroga de la hormona del creixement (hGH o Somatropina), desenvolupada per Ascendis Pharma, que va ser aprovada el 2021 per la FDA per al tractament en nens i que ha estat aprovada l'any 2025 per al tractament d'adults amb el nom de Skytrofa<sup>®</sup>. La Somatropina està conjugada amb metoxipolietilenglicol (40 kDa), com a polímer transportador. Aquest polímer prolonga la circulació plasmàtica de la hGH, prevenint la interacció amb receptors de la hGH en els teixits i obstaculitzant el seu aclariment renal. L'alliberament prolongat es produeix per l'autohidròlisi habitual de les condicions fisiològiques. Les dades clíniques demostren que una administració setmanal del producte produeix nivells similars d'hGH i de factor-1 de creixement insulín-like als d'una injecció diària de Somatropina de Genotropin<sup>®</sup>, de Pfizer (157,220).

Un altra exemple de conjugat, actualment en fase clínica III, és MariTide (Maridebart Caflagutrida), d'Amgen, un fàrmac que està dissenyat unint dos pèptids agonistes del receptor GLP-1 a un anticòs monoclonal humà antagonista del receptor GIP per unions d'aminoàcids, que s'utilitza per a la reducció de pes a l'obesitat i que s'ha esmentat anteriorment (183).

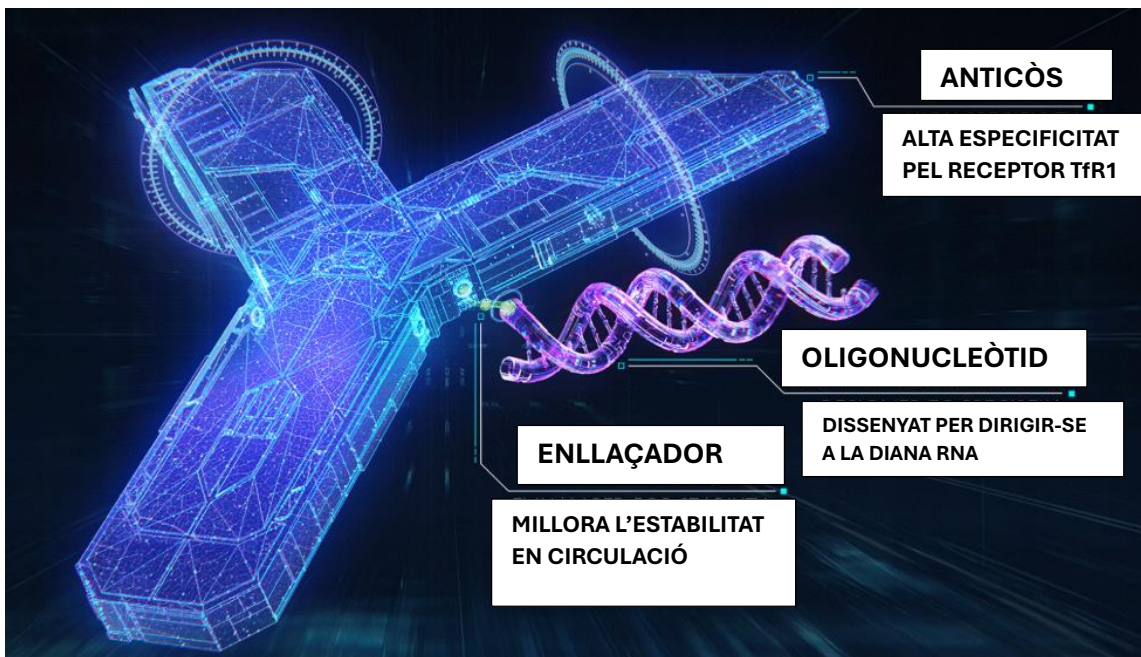
A Espanya, la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Vicent, investigadora principal del laboratori de polímers terapèutics del Centro de Investigación Príncipe Felipe, de València, treballa en el disseny de conjugats polimèrics (221).

La companyia sueca Oncopeptides té una plataforma de conjugats pèptid-fàrmac (PDC: peptide drug conjugate) que es pot considerar única, ja que poden superar les resistències als fàrmacs anticancerosos i són independents del sistema immunitari. Fruit d'aquesta plataforma es va aprovar el 2022 un producte al mercat europeu: Pepaxti<sup>®</sup>. Aquest medicament està compost per un pèptid transportador conjugat amb el fàrmac alquilant Melfalan flufenamida. Aquest complex (Melflulen<sup>®</sup>) és 50 cops més potent in vitro sobre les cèl·lules de mieloma que Melfalan i és més liposoluble que el fàrmac sol i això fa que presenti avantatges en el tractament del mieloma múltiple respecte als fàrmacs alquilants convencionals. El medicament s'administra per via intravenosa cada 28 dies. Un cop injectat, el complex es manté el temps suficient per arribar a les cèl·lules cancerígens, on gràcies al seu caràcter lipòfil passa per transport passiu a les cèl·lules. Com aquestes presenten una sobreexpressió de l'enzim aminopeptidasa, es produeix la hidròlisi del enllaç entre el dipèptid i el fàrmac, alliberant-se Melfalan i produint-se la seva mort (222-224).

Oncopeptides està desenvolupant altres medicaments utilitzant aquesta plataforma. Una de elles, OPD5, s'està estudiant per al tractament de mieloma múltiple refractari en recaiguda i també per al glioblastoma (222, 224).

La companyia californiana Avidity Biosciences utilitza una plataforma pròpia de millora de la teràpia basada en RNA, per tractar malalties neurodegeneratives. Aquesta plataforma es denomina AOC (Antibody Oligonucleotide Conjugates: Conjugats Anticòs-Oligonucleòtids) i combina la selectivitat tissular dels anticòs monoclonals amb la precisió de les teràpies basades en oligonucleòtids per redefinir la vectorització de les teràpies RNA. Els conjugats AOC són molècules formades per tres parts que consisteixen en un anticòs monoclonal conjugat via un agent d'enllaç (linker) a una part útil (payload), formada per un o més oligonucleòtids, els quals poden ser un RNA petit d'interferència (small-interfering

RNA: siRNA) o un oligòmer morfolinofosforodiamidat (phosphorodiamidate morpholino oligòmer: PMO), amb l'objectiu d'alliberar el compost resultant en el muscle (figura 29). Depenent del mecanisme patofisiològic, se selecciona siRNA o PMO per ser conjugat a l'anticòs monoclonal, de manera que s'obtingui el mitjà més convenient per alliberar el compost a la diana RNA. La porció d'anticòs monoclonal es dissenya específicament per dirigir-se amb una alta especificitat i afinitat al receptor TfR1 (Transferrin receptor 1: Receptor de Transferrina 1), el qual es troba sobreexpressat a les cèl·lules musculars. Posteriorment el siRNA o el PMO se separen de l'anticòs i els oligonucleòtids poden unir-se a les seves dianes RNA i modular l'expressió genètica. A la llista de productes en fase de recerca d'Avidity Biosciences hi ha fàrmacs per a la distròfia muscular de Duchene (Delpacibart Zotadirsén: Del-Zota<sup>®</sup>), per a la distròfia miotònica de tipus 1 (Delpacibart Eteldesiran: Del-Desiran<sup>®</sup>) o per a la distròfia muscular facioscapulohumeral (Delpacibart Braxlosiran: Del-Brax<sup>®</sup>); que es troben molt avançats i s'espera la seva presentació a la FDA durant l'any 2026. Completen la llista altres fàrmacs per tractar malalties neuromusculars rares o cardiomiopaties. Aquestes teràpies constitueixen grans esperances per a pacients que no tenien tractaments fins ara per a les seves malalties (225). El 2025 Avidity Biosciences va ser adquirit per Novartis per 12000 milions de dòlars, constituint l'operació d'adquisició a l'àmbit farmacèutic més destacada del 2025 (226).



**Figura 29:** Estructura d'un conjugat AOC. Font: Avidity Biosciences, traduït (225).

Una altra companyia important que treballa en teràpia gènica per tractar malalties neuromusculars és Dyne Therapeutics. La plataforma que utilitzen s'anomena FORCE<sup>®</sup>, la qual és similar a la tecnologia AOC esmentada anteriorment; però en aquest cas, el conjugat està format per un fragment vinculant a antigen (Fab: antigen-binding Fragment), conjugat via un agent d'enllaç (linker) a una part útil (payload), un oligonucleòtid o una molècula biològica, la qual es dissenya per adreçar-se a la base genètica que es vol tractar. Tenen un pipeline amb programes clínics: Zeleciment basivarsen (DYNE-101), per a la distròfia miotònica de tipus 1 (DM1) i Zeleciment rostudirsén (DYNE-251), per a la distròfia muscular de Duchene (DMDD). També tenen un programa preclínic amb els productes Dyne 302, per a la distròfia muscular facioscapulohumeral (FSHD) i Dyne 401, per a la malaltia de Pompe. Al Zeleciment basivarsén, la part útil és un oligonucleòtid GAPMER; a Zeleciment rostudirsén, un PMO; a Dyne 302, un si-RNA i a Dyne 402, un enzim GAA (àcid alfa glucosidasa). L'opinió de Dyne és que l'ús del fragment Fab ofereix uns

avantatges significatius sobre l'ús de l'anticòs sencer, com són una penetració tissular més gran, una millor tolerància i un risc menor d'activació del sistema immune (227).

### 7.3.7. Modificacions moleculars

Actualment també s'està obtenint un gran èxit en el desenvolupament d'injectables d'acció prolongada per l'increment de la vida mitjana d'eliminació mitjançant modificacions moleculars. Un cas molt interessant és el de l'anticòs monoclonal Depemokimab, de GSK i aprovat el desembre de 2025 per la FDA amb el nom d'Exdensur<sup>®</sup> per al tractament de l'asma sever. Es tracta del primer fàrmac biològic d'acció ultrallarga aprovat per una malaltia respiratòria. Ha estat desenvolupat per prolongar la seva vida mitjana i permetre una administració semestral (228). Depemokimab va ser dissenyat amb una modificació dels aminoàcids (mutació YTE) en la regió Fc (el fragment cristal·litzable). Aquesta modificació juntament amb el fet d'una gran afinitat pel receptor interleucina 5 (IL-5) fa que la seva vida mitjana estigui entre 38 i 53 dies (229,230).

## 7.4. Teràpies basades en RNA

Els fàrmacs basats en l'àcid ribonucleic (RNA), com el RNA petit d'interferència (siRNA) o el RNA missatger (mRNA), es troben actualment en plena eferescència de desenvolupament per al tractament de malalties importants. Les aplicacions clíniques més populars són, potser, les dues vacunes contra el virus COVID-19 basades en mRNA (Elastomeran<sup>®</sup>/Spikevax<sup>®</sup>, de Moderna i Tozinameran<sup>®</sup>/Comirnaty<sup>®</sup>, de Pfizer/BioNTech). En aquests dos casos, els compostos es troben encapsulats en nanopartícules lipídiques ionitzables, les quals entren a la cèl·lula per un procés d'endocitosi i juguen un paper essencial en la protecció dels RNA's de la degradació produïda per la ribonucleasa (RNasa) i, més significativament, facilitant l'escapament del RNA de la degradació endolisosomal, fet que permet que pugui entrar en el citosol cel·lular. El mRNA codifica una proteïna S ancorada a la membrana i de longitud completa amb dues mutacions puntuals a l'hèlix central. La mutació d'aquests dos aminoàcids a prolina bloqueja la proteïna S en una conformació preferida des del punt de vista antigènic. La vacuna genera resposta tant d'anticossos neutralitzants com d'immunitat cel·lular contra l'antigen de l'espícula (S), que contribueix a la protecció en front de COVID-19 (231, 232).

A més d'aquestes vacunes aprovades, tant Moderna com BioNTech, estan desenvolupant desenes de teràpies basades en mRNA, com són la vacuna del virus Zika, vacunes personalitzades contra determinats tipus de càncer, vacunes contra l'al·lèrgia i malalties autoimmunes i diverses teràpies de proteïnes, com és el cas de l'Eritropoietina humana. D'altra banda, actualment hi ha una gran expansió de la teràpia basada en RNA, específicament aquella que codifica CRISPR-Cas9 mRNA i el RNA de guia únic (single-guide RNA: sgRNA).

La tecnologia del mRNA aplicada a les vacunes de COVID-19 ha sortit a la premsa general internacional de començaments de 2026 degut al fet que Bayer ha demandat als Estats Units a Moderna i a Pfizer/BioNTech per utilitzar una patent de Monsanto per estabilitzar el mRNA. Monsanto és la filial agrícola de Bayer i va utilitzar inicialment aquesta tecnologia per augmentar l'expressió d'una proteïna resistent a insectes en els cultius, fet que va reduir la necessitat de polvoritzar pesticides i va millorar la producció agrícola, segons expliquen les demandes. La inestabilitat que provocava una expressió proteica deficient va ser un problema central al qual es van enfrontar els fabricants de vacunes contra la covid-19 durant el desenvolupament de les seves vacunes. Resoldre aquesta qüestió va ajudar a millorar la capacitat de les vacunes per conferir immunitat cap al virus, recull Bayer en les seves demandes (233).

Aquesta situació mostra com les teràpies actuals basades en els àcids nucleics s'ha beneficiat de la recerca que va començar fa anys en el camp agropecuari i que va donar lloc als productes transgènics.

El RNA petit d'interferència (siRNA) endogen contribueix a la regulació de l'expressió dels gens i l'estabilitat genòmica. De manera exògena, s'ha sintetitzat per vectoritzar gens modificadors (gene knockdown) en cèl·lules de mamífers des de 2001. La trajectòria clínica del siRNA va començar amb l'aprovació el 2018 per la FDA, del Patisiran (Onpattro®), per al tractament de l'amiloidosi transteritin hereditària (hATTR). Posteriorment, quatre fàrmacs siRNA van ser autoritzats: Vultrisirán (Amvuttra®), per a la mateixa malaltia; Givosiran (Givlaari®), per a la porfíria hepàtica aguda; Lumasiran (Oxlumo®), per a la hiperoxalúria primària de tipus 1 i Inclisiran (Leqvio®) per a reduir la lipoproteïna de baixa densitat (231). Onpattro®, Amvuttra®, Givlaari® i Oxlumo® són comercialitzats a Espanya per Alnylam, mentre que Leqvio® l'és per Novartis.

Onpattro® conté Patisiran, un siRNA bicatenari per tractar l'amiloidosi transteritin hereditària (hATTR). La malaltia està causada per mutacions genètiques en el gen de la transtiretina (TTR), provocant una acumulació de proteïnes anormals anomenades amiloides en un o més òrgans i teixits, fet que altera les seves funcions. Patisiran aborda específicament una seqüència conservada genèticament a la regió 3' no traduïda del mRNA de totes les variants de la proteïna TTR. Es troba formulat en nanopartícules lipídiques, de manera que el siRNA arriba als hepatòcits, principal font de proteïna TTR a la circulació. A través d'un procés natural anomenat interferència de RNA, el Patisiran produeix la degradació del mRNA de la TTR en el fetge, fet que dona lloc a una reducció dràstica de la proteïna TTR circulant (234).

Anvuttra®, amb el fàrmac Vultisirán, està també indicat per a l'amiloidosi transteritin hereditària i presenta el mateix mecanisme d'acció. Té l'avantatge de què s'administra per via subcutània en xeringues precarregades, mentre que Onpattro® es comercialitza en vials en forma de concentrat per a perfusió per a la via intravenosa. A més Anvuttra® s'administra cada 3 mesos, mentre que Onpattro® s'ha de fer cada 3 setmanes (235).

Givlaari® conté Givosiran, també un siRNA, el qual causa la degradació del mRNA que codifica l'enzim àcid aminolevulínic sintasa 1 (ALAS1) en hepatòcits, a través de la interferència RNA. Això resulta en la reducció del mRNA hepàtic per a ALAS1 a valors normals i, com a conseqüència, causa la disminució dels nivells circulants dels intermedis neuro tòxics àcid aminolevulínic (ALA) i porfobilinògen (PBG), factors causants clau de les crisis i altres manifestacions de la porfíria hepàtica aguda. El medicament es comercialitza en vials i s'administra mensualment per via subcutània (236).

Oxlumo®, Lumasiran, redueix els nivells de l'enzim glicolat oxidasa (GO), ja que actua sobre el mRNA del gen hidroxilàcid oxidasa (HAO1) que es troba als hepatòcits, mitjançant la interferència del RNA. La disminució dels nivells de l'enzim GO redueix la quantitat de glioxilat disponible, que és un substrat de la producció d'oxalat. Aquest fet es tradueix en la reducció dels nivells d'oxalat en orina i plasma, cosa que representa la causa subjacent de les manifestacions de la malaltia en pacients amb hiperoxalúria primària de tipus 1 (237).

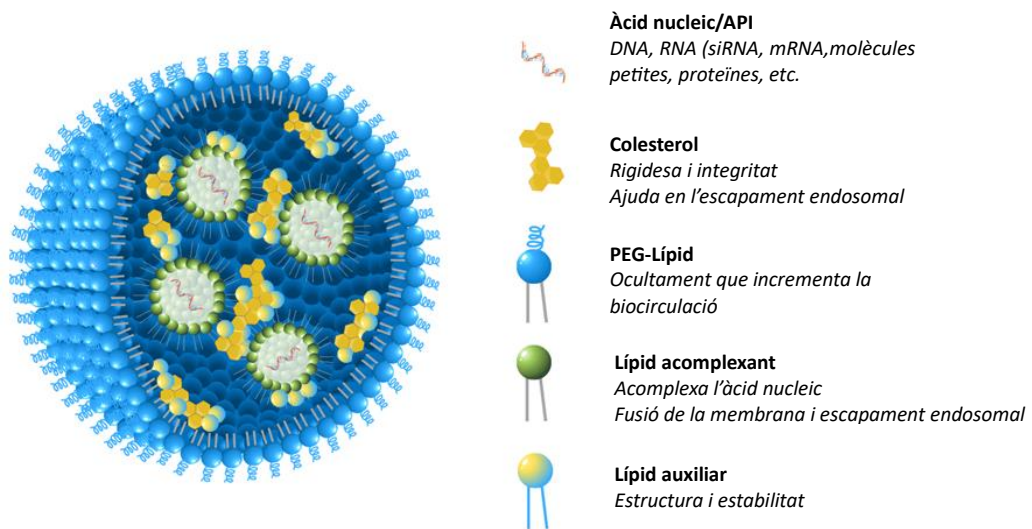
Leqvio®, Inclisiran, és un siRNA en què la cadena sentit es troba conjugada amb un complex de N-acetilgalactosamina triantenària (GalNAc) per facilitar la captació pels hepatòcits. Als hepatòcits, Inclisiran utilitza el mecanisme d'interferència de RNA i dirigeix la ruptura catalítica del mRNA de la propteïna convertasa subtilisina/kexina a la superfície cel·lular dels hepatòcits, incrementen la

recaptació de LDL, reduint els seus nivells circulants. Es comercialitza en xeringues precarregades i s'administra subcutàniament als tres mesos de la primera dosi i després cada 6 mesos (238).

Les nanopartícules lipídiques són vesícules similars als liposomes, però que presenten diferències estructurals. Els liposomes, típicament, consisteixen en una o múltiples bicapes lipídiques que encapsulen un medi aquós, normalment anomenat nucli aquós. Les nanopartícules lipídiques tenen una capa similar, però el seu nucli consisteix en lípids i butxaques amb mono- o bicapes formades per lípids ionitzables i que contenen un medi aquós on es troben els àcids nucleics.

Les nanopartícules lipídiques (LNP's) poden encapsular una gran varietat d'àcids nucleics (RNA, mRNA, siRNA, gRNA, cRNA i DNA) i API's. En la seva estructura complexa es poden trobar 4 famílies de compostos, cadascú amb una funció diferent (figura 30):

- Àcids nucleics i API's (DNA, RNA, molècules petites, proteïnes, etc.): Es troben a l'interior de les butxaques amb coberta lipídica que hi ha al nucli de la nanopartícula.
- Colesterol: Confereix rigidesa i integritat, així com ajuda en l'escapament endosomal. Es troba al nucli, però també es pot trobar a la coberta general de la nanopartícula.
- Complex PEG-lípid: Oculta la nanopartícula de les cèl·lules del sistema reticuloendotelial i permet una biocirculació més prolongada. Es troba a la coberta general de la nanopartícula.
- Lípid acomplexant: Acomplexa l'àcid nucleic i permet la fusió de la membrana i l'escapament endosomal. Forma la coberta de les butxaques que es troben en el nucli de la nanopartícula.
- Lípid auxiliar: Forma part de l'estructura del nucli i estabilitza la nanopartícula.



**Figura 30:** Estructura d'una nanopartícula lipídica vehiculadora d'àcids nucleics i altres API's assenyalant els seus components amb les seves funcions. Font: OZBiosciences, traduït (239).

El desenvolupament dels lípids ionitzables, els quals varien la seva càrrega en funció del pH, va ser fonamental per a la vehiculació dels àcids nucleics. Es va veure que entre un pH de 4,0 a 7,5 es produïa una reorganització de les molècules lipídiques per formar tubs cilíndrics que s'empaqueten conjuntament en un patró hexagonal, el qual desestabilitza les bicapes lipídiques. Aquesta observació del polimorfisme dels lípids ionitzables en funció del pH i que formen per sí mateixos nanopartícules lipídiques (self-assembly lípid nanoparticles), va permetre el desenvolupament del primer fàrmac siRNA, el Patisiran (Onpattro®) i per aconseguir que BioNtech/Pfizer i Moderna fossin capaces de desenvolupar amb èxit la vacuna mRNA per al Covid19 (231).

La tecnologia basada en els àcids nucleics està obtenint un èxit tan gran que s'han creat moltes companyies CDMO's (Contract Development Manufacturing Organizations: Organitzacions de Desenvolupament i Fabricació per Contracte), les quals poden desenvolupar i fabricar els fàrmacs basats en la tecnologia d'àcids nucleics, així com les nanopartícules lipídiques que els han de vehicular.

Una d'aquestes CDMO's és la companyia francesa OZ Biosciences. Va ser fundada l'any 2003 i des de llavors desenvolupa i produeix sistemes d'alliberament molecular especialitzats en eines de transfecció i transducció per alliberar biomolècules com DNA, RNA i proteïnes. A més de desenvolupar els fàrmacs basats en àcids nucleics, també han desenvolupat lípids aminats propis, que han patentat per a l'elaboració de nanopartícules (239).

Ribopro és una altra CDMO, la qual es localitza als Països Baixos i que s'ha especialitzat a desenvolupar fàrmacs basats en la tecnologia del mRNA vehiculats amb nanopartícules lipídiques. Aquestes nanopartícules lipídiques són produïdes amb un sistema microfluidic propi i permeten alliberar el mRNA amb una alta eficiència i una baixa toxicitat i immunogenicitat. D'acord amb aquesta empresa, d'aquí a 20 anys, el 90 % dels nous medicaments estaran basats en la tecnologia RNA. Ofereixen modificacions de les nanopartícules lipídiques dirigides a cèl·lules o teixits específics. Tenen patents d'una classe de lípids ionitzables que, a més de baixa toxicitat i immunogenicitat, manifesten un escapament endosomal molt elevat. També són propietaris d'un sistema de lípids nuclears, amb els quals les nanopartícules resultants mostren una molt baixa biodistribució cap al fetge, permetent una distribució activa cap a altres òrgans. A més del lípids propis, posseeixen també meitats dirigides a pèptids i lligands dirigits no peptídics com anticossos, glicans o DARPINS (Designed Ankyrin Repeat Proteins) (240).

Actualment, hi ha molts fàrmacs basats en mRNA i siRNA en assaigs clínics. En el cas dels mRNA, a més de vacunes per a Covid-19, hi ha per al virus de la grip, virus respiratori sincitial (RSV), HIV/Sida, citomegalovirus o ràbia. També es troben en desenvolupament mRNA's per al tractament del càncer gastrointestinal, hepàtic, pancreàtic, cerebral, pròstata, per a la leucèmia o el melanoma. En el cas del siRNA el nombre d'assajos és menor, però s'han de destacar els que hi ha per a malalties genètiques, com son la amiloïdosi ATTR, hiperoxalúria primària, porfíria intermitent aguda, hemofília o distròfia miotònica. També hi ha assajos clínics de siRNA per a malalties cardiovasculars i metabòliques, sobretot en hipercolesterolèmia, segurament encoratjats per l'aprovació de l'Inclisiran el 2021; aterosclerosi, hipertensió, hiperlipidèmia i trombosi. En el cas del tractament del càncer, els siRNA's es desenvolupen per tractar tumors sòlids, hepàtic, pancreàtic o pell (231).

Una de les vacunes mRNA que més companyies estan desenvolupant és la vacuna de la grip. Malgrat que actualment existeixen vacunes disponibles i efectives contra aquesta malaltia, la seva eficàcia varia cada any en funció de les soques circulants. Les vacunes basades en mRNA, degut al seu mecanisme d'acció, poden no dependre tant dels canvis freqüents en les soques i ser, per tant, més eficaces que les vacunes actuals. Efectivament, un estudi clínic de fase III d'una vacuna de la grip mRNA de Pfizer ha demostrat que aquesta vacuna és aproximadament un 35 %, més efectiva contra dues soques diferents que una vacuna quadrivalent inactivada (241).

Una altra línia de recerca molt important de vacunes mRNA és la que té com objectiu els diferents tipus de càncer. En aquest camp, hi ha dues idees principals: trobar un objectiu específic expressat en moltes persones amb càncer o dissenyar una vacuna que sigui específica per als objectius expressats dins del propi càncer del pacient. En aquest context, investigadors del College of Medicine de la Universitat de Florida, als Estats Units, estan treballant per trobar una forma universal d'estimular la resposta

immunitària del pacient contra el càncer. Aquests investigadors han dissenyat una vacuna universal per al tractament del càncer, la qual activa el sistema immunològic i el prepara per treballar conjuntament amb altres medicaments. La formulació de la vacuna és similar a la de les vacunes contra el virus COVID-19 i no ataca a cap proteïna diana, sinó que impulsa el sistema immunitari com si estigués combatent contra un virus (242). Hi ha molts equips de recerca que estan treballant en vacunes per al càncer que activen el sistema immunològic i resulta força evident que en un futur pròxim es veuran resultats de l'experimentació en animals que puguin materialitzar-se en assaigs clínics.

Però el mRNA no només s'està investigant en el camp de les vacunes. ReCode Therapeutics està avaluant en assaigs clínics el RCT2100, per al tractament de la fibrosi quística per via inhalatòria pulmonar. Aquest medicament està indicat concretament per a les persones que no responen als tractaments actualment existents amb moduladors del CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). La fibrosi quística està causada per mutacions en el gen CFTR, el qual codifica per a un canal de clorur a la membrana de les cèl·lules epitelials. Aquestes mutacions signifiquen que la proteïna CFTR no pot fer la seva funció de manera eficaç; no hi ha suficient o no n'hi ha cap. La fibrosi quística pot ser tractada en un 90 % dels casos amb fàrmacs moduladors, com l'Ivacaftor, esmentat anteriorment. Encara que els moduladors CFTR actualment disponibles treballen sobre les proteïnes defectuoses existents, corregint-les o potenciant-les, RCT2100 ha estat desenvolupat per alliberar CFTR mRNA directament a les cèl·lules pulmonars, de manera que produeixin noves proteïnes CFTR completament funcionals. Un dels assaigs avaluarà si la combinació de RCT2100 amb Ivacaftor millora la funció de la proteïna CFTR als pulmons respecte al RCT2100 sol (243,244).

El projecte EXPERT, de la Unió Europea, que va començar el 2019 i va finalitzar a mitjans de 2025, amb una finançament d'uns 15 milions d'euros, va tenir 11 participants (245). A finals de gener de 2025, com a part de la quarta cimera europea de teràpies basades en mRNA, es van reunir més de 50 investigadors en el tema i es van presentar els resultats. La plataforma tecnològica desenvolupada per EXPERT comprèn un complex mRNA payload, el qual desencadena una forta resposta en las cèl·lules T, i una nanopartícula lipídica, la qual protegeix i allibera el mRNA. Aquesta plataforma tecnològica ha estat desenvolupada i patentada per la companyia Ethernà, la qual continuarà la recerca per al tractament del càncer de pell no-melanoma. Les conclusions també recollien el fet que per avançar en el projecte es necessitaven grups interdisciplinaris i una inversió addicional.

Ethernà és una companyia belga que treballa amb el mRNA vehiculat en partícules lipídiques (246). Té plataformes per a via intramuscular, en el cas de vacunes profilàctiques de malalties infeccioses; intratumoral, per a immunomodulació i intravenosa, per a malalties hepàtiques, vacunes per a malalties autoimmunes, malalties genètiques i per a immunooncologia.

En el cas dels fàrmacs siRNA en fase de recerca, un dels més prometedors és el Lepodisiran, d'Eli Lilly, actualment en fase clínica III i que constitueix una gran esperança per tractar el risc cardiovascular. En un assaig clínic de fase II, Lepodisiran va reduir la Lp(a), una variant LDL, i va mantenir aquesta reducció gairebé un 90% després de 360 dies de l'administració. Es calcula que hi ha 64 milions de persones als Estats Units amb Lp(a) elevada i aquest és un factor important de risc cardiovascular, encara que actualment no existeixen teràpies aprovades per reduir-la. Lepodisiran ha estat dissenyat perquè s'alliberi al fetge, on l'efecte del siRNA és degradar el mRNA que codifica la Lp(a). Encara que es tracta d'una fita molt important, aquest medicament té competidors que es troben també en fase clínica; fins i tot una molècula petita tradicional per via oral, la Muvalaplina (247). Altres siRNA's competidors són Olpasiran, d'Amgen, en fase III i Zerlasiran, de Silence Therapeutics, que ha completat la fase II (248).

Silence Therapeutics ha parat la fase III del Zerlasiran fins que tingui un soci, fet que demostra les dificultats de les companyies biotecnològiques mitjanes per poder desenvolupar tots els seus projectes (249).

El Setembre de 2025, CRISPR Therapeutics i Sirius Therapeutics van anunciar l'inici de l'assaig clínic de fase II per a SRSD107, una nova generació de fàrmacs siRNA adreçat al factor XI de la coagulació, que gràcies al mRNA que codifica, inhibeix la proteïna FXI, modulant d'aquesta manera la ruta de coagulació intrínseca. L'assaig clínic avaluarà el seu efecte preventiu en el tromboembolisme venós (VTE) en pacients que patiran una artroplàstia de genoll completa (TKA). SRSD107 redueix la trombosi patològica potencial minimitzant el risc de sagnat que es pot produir amb els anticoagulants habituals, amb efectes farmacodinàmics prolongats però reversibles. El fàrmac està dissenyat per inhibir selectivament la producció de FXI, un element clau de la trombosi patològica, amb un impacte mínim sobre l'hemostàsia normal. En un estudi de fase I, el fàrmac va demostrar que podia reduir els valor de FXI sobre el 93 % amb un increment en temps de tromboplastina parcial activada (aPTT) del doble respecte a la línia de base. Aquests efectes es varen mantenir fins a sis mesos després de l'administració subcutània. Els pacients potencials que es podrien beneficiar d'aquesta nova teràpia són els que pateixen fibril·lació atrial, tromboembolisme venós (VTE), trombosi associada al càncer, malaltia d'arteries coronaries crònica (CAD), malaltia vascular perifèrica (PVD), malaltia renal que requereix hemodiàlisi i pacients de cirurgia major ortopèdica, per als quals el risc de sagnat limita les teràpies existents actualment (250).

La companyia americana Bristol Myers Squibb (BMS) va anunciar l'octubre de 2025 l'adquisició d'Orbital Therapeutics per 1500 milions de dòlars. El seu objectiu és aprofundir el desenvolupament de teràpies cel·lulars CAR-T in vivo i en un programa preclínic d'autoimmunitat CD19. Encara que Orbital planejava entrar en el camp de l'oncologia, ja que és el camp habitual de les teràpies CAR-T, la companyia ha convertit un candidat autoimmunitat en el seu principal actiu. L'evidència preliminar que les teràpies amb cèl·lules CAR-T CD19 ex vivo poden transformar els resultats en pacients amb lupus de difícil tractament ha despertat un creixent interès en la seva aplicació a malalties autoimmunes. Orbital ha donat un gir a aquesta idea desenvolupant una teràpia amb cèl·lules CAR-T CD-19 in vivo. El producte candidat, OTX-201, es basa en un RNA circular (circRNA) que codifica un CAR dirigit a CD19 i s'administra mitjançant nanopartícules lipídiques dirigides. Un cop dins de l'organisme, OTX-201 podria iniciar la producció de cèl·lules CAR-T, eliminant la complexa logística i les fases de condicionament associats a l'enfocament ex vivo. Orbital espera tenir llest OTX-201 per iniciar els assajos clínics el primer semestre de 2026 (251).

### **7.5. Teràpia gènica vectoritzada per virus**

Per introduir un gen actiu en el organisme i que actuï en un lloc determinat és necessari un vehicle especialitzat i els més utilitzats són els virus modificats i, entre ells, els adenovirus (AAV). Els AAV són virus naturals que no causen malalties o símptomes als humans. A la teràpia gènica s'utilitza un virus AAV modificat per introduir un gen actiu a les cèl·lules que el necessitin, de manera que actualitzi les instruccions perquè funcioni correctament.

El 2012, Glybera®, Alipogén tiparvovec, comercializat per Chiesi, va ser la primera teràpia gènica vehiculada per AAV aprovada per la EMA. La seva indicació va ser la deficiència de la lipoproteinlipasa, però es va discontinuar la seva comercialització degut al seu cost elevat i a la baixa demanda.

El 2017, Luxturna®, Voretigen neparvovec, de Novartis, es va convertir en la primera teràpia gènica AAV aprovada per la FDA per prevenir la ceguesa progressiva en l'amaurosi congènita de Leber (LCA). S'administra per via subretinal (252).

Aquest èxit va continuar amb l'aprovació de Zolgensma<sup>®</sup>, Onasemnogen abeparvovec, també de Novartis, el 2019, el qual usa un vector AAV9 per alliberar el gen supervivent de neurona motora 1 (survival of motor neuron 1: SMN1) per tractar l'atròfia muscular espinal (SMA) (253). Posteriorment, el 2022, es van aprovar Hemgenix<sup>®</sup>, Etranacogen dezaparvovec, de Behring, per a hemofília B, (254) i Roctavian<sup>®</sup>, Valoctocogen Roxaparvovec, de Biomarin, per a hemofília A severa (255). Tots tres s'administren per via intravenosa.

El novembre de 2025, Novartis va anunciar l'aprovació per part de la FDA de Itvisma<sup>®</sup>, l'única teràpia gènica per al tractament de la atròfia muscular espinal en nens i adults. També es tracta de Onasemnogen abeparvovec en virus AAV9, com en el cas de Zolgensma<sup>®</sup>, però en aquest cas s'administra per via epidural (256, 257).

Viralgen, una companyia del País Basc, és reconeguda com el major centre de producció de teràpies gèniques amb vectors virals AAV a Europa i s'ha consolidat com a líder per la seva capacitat per fabricar tractaments a gran escala, incloent la primera planta GMP (Bones Pràctiques de Fabricació) per a producció comercial a Europa, fonamental per al desenvolupament de la medicina avançada. (258,259). Bayer va adquirir Viralgen l'octubre del 2020 com a part de la seva estratègia per expandir-se en el camp de la teràpia gènica. L'adquisició, de 4000 milions de dòlars, es va estructurar a través de la compra per part de Bayer de l'empresa biotecnològica dels Estats Units AskBio, que era copropietària de Viralgen juntament amb el fons de capital risc espanyol Columbus Venture Partners. Com a part de l'acord, Bayer també es va comprometre a adquirir la participació de Columbus a Viralgen (260).

## **8. Reflexió final**

En aquests darrers anys s'ha vist com les innovacions en tecnologia farmacèutica per a l'administració de fàrmacs que havien format part de molts grups de recerca durant tant de temps, han cristal·litzat en medicaments que s'han comercialitzat, molts d'ells per a malalties importants que no comptaven amb arsenal terapèutic o que aquest era molt deficient. Junt amb formes innovadores per a la via oral, s'ha produït un gran desenvolupament de les vies nasal, pulmonar i transdèrmica, així com de la via parenteral. En aquesta última s'han de destacar els nous injectables d'acció prolongada (long acting injectables), que han millorat l'adherència en el tractament de malalties cròniques, de gran importància en les persones d'edat; i les formes vectoritzades, que estan revolucionant els tractaments anticancerígens. La teràpia amb anticossos monoclonals, tan important actualment, s'ha beneficiat amb innovacions que permeten passar la seva administració de la via intravenosa a la subcutània, molt més còmoda i ràpida per al pacient. Finalment, les teràpies basades en RNA i gèniques han constituït grans èxits terapèutics gràcies a haver solucionat reptes importants en la seva administració i vectorització. De ben segur que en un futur proper es veuran resultats encara més espectaculars que els que ja s'han vist.

Encara que aquest èxit és responsabilitat d'equips multidisciplinaris, resulta evident que el paper del formulador galènic ha estat fonamental i el farmacèutic, per la seva formació rebuda durant els estudis de grau i posteriors, així com la seva visió global com a especialista del medicament, gaudeix d'una posició privilegiada per aportar aquestes millores que tant ens beneficien.

## 9. **Bibliografia**

1. Alza Corporation Revenue: Annual, Quaterly and Historic. Zippia. 14 desembre 2021. Disponible a: [www.zippia.com](http://www.zippia.com)
2. Johnson & Johnson to merge with Alza Corporation in \$ 10.5 billion stock-for-stock transaction (press release). New Brunswick, New Jersey, and Mountain View, California: Johnson & Johnson. March, 27 2001. Disponible a: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/4310/000101287001001342/0001012870-01-001342-0005.txt>
3. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Oral osmotically driven Systems: 30 years of development and clinical use. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2009; 73 (3): 311-323.
4. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, Lindemulder E, Wigal S. Development of a new once-a-daily formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. Archives of General Psychiatry. 2003; 60(2): 204-211.
5. Connor DF, Steingard R. New Formulations of Stimulants for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. Therapeutic Potential. CNS Drugs. 2004; 18 (14): 1011-1030.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización de la situación de suministro de medicamentos que contienen como principio activo metilfenidato en forma de comprimidos de liberación prolongada. 19 de diciembre de 2024. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/actualizacion-de-la-situacion-de-suministro-de-medicamentos-que-contienen-como-principio-activo-metilfenidato-en-forma-de-comprimidos-de-liberacion-prolongada/?lang=ca>
7. Amneal Pharmaceuticals. What makes it different? Rytary® (carbidopa and levodopa) extended-release capsules. 2020. Rytary.com. Disponible a: <https://rytary.com/what-makes-rytary-different>
8. Siddiqui MA. SODAS® (Spheroidal Oral Drug Absorption System). Pharmaceutical Research. 2012. Disponible a: <https://pharmaceuticalresearch.wordpress.com/2012/07/05/sodas-spheroidal-oral-drug-absorption-system/>
9. DailyMed. Ritalin LA-methylphenidate hydrochloride capsule, extended release. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=efd952d-ac94-47bb-b107-589a4934dcca>
10. Jain D, Raturi R, Jain V, Bansa P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery Systems. Biomatter. 2011; 1 (1): 57-65.
11. CIMA. Fiha tècnica Salofalk 1000 mg granulado de liberación prolongada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70134/FT\\_70134.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70134/FT_70134.html).
12. CIMA. Fitxa Tècnica Zytiga comprimidos. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111714003/FT\\_111714003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111714003/FT_111714003.html)
13. DailyMed. Yonsa Abiraterone acetate tablets. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b8967e10-f768-47ce-ac9e-2324c8390132>
14. Sun Pharma gets US FDA nod for Yonsa. Express Pharma. May 23, 2018. Disponible a: <https://www.expresspharma.in/sun-pharmaceutical-gets-united-states-food-and-drug-administration-nod-for-yonsa/#:~:text=Sun%20Pharmaceutical%20Industries%20and%20Churchill,branded%20product%20in%20the%20US.>

15. Schultz HB, Meola TR, Thomas N, Prestidge CA. Oral formulation strategies to improve the bioavailability and mitigate the food effect of abiraterone acetate. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 577: 119069
16. Pharmaceutical Business Review. iCeutica receives key patent for soluMatrix fine particle Technology platform. 24 September 2014. Disponible a: <https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/iceutica-receives-key-patent-for-solumatrix-fine-particle-technology-platform-240914-4384141/>
17. MedCentral. FDA approves Vivlodex (meloxicam). Nov 6, 2020. Disponible a: <https://www.medcentral.com/meds/fda-approves-vivlodex-meloxicam>
18. US-880875. Methods for the preparation of biologically active compounds in nanoparticulate form. 2007.
19. FDA Orange Book. Yonsa. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent\\_info.cfm?Product\\_No=001&Appl\\_No=210308&Appl\\_type=N](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Product_No=001&Appl_No=210308&Appl_type=N)
20. US-9889144. Abiraterone acetate formulation and methods of use. 2017.
21. US-10292990. Abiraterone steroid formulation. 2016.
22. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Yonsa. Other Reviews. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210308Orig1s000OtherR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210308Orig1s000OtherR.pdf)
23. FDA's 505(b)(2) Explained: A Guide to New Drug Applications. 17 July 2024. Disponible a: <https://www.thefdagroup.com/blog/505b2>
24. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Yonsa. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210308Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210308Orig1s000ClinPharmR.pdf)
25. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000; 50: 47-60.
26. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Moorer G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. 453: 253-284.
27. Peng T, Zhang X, Huang Y, Zhao Z, Liao Q, Xu L, et al. Nanoporous mannitol carrier prepared by non-organic solvent spray drying technique to enhance the aerosolization performance for dry powder inhalation. *Scientific Reports*. 2017; 7-46517. Disponible a [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
28. CIMA. Ficha Técnica Kalydeco 150 mg comprimido recubierto con película. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112782002/FT\\_112782002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112782002/FT_112782002.html)
29. EP-2464337 Tablet formulation of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for use in the treatment of cystic fibrosis. 2006.
30. EP-3708564 Solid form of N-[2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxyphenyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide. 2013
31. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery Technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002. 54: 107-117.
32. Maniruzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRM Pharmaceutics*. 2012, December. Disponible a <https://www.researchgate.net/publication/234159220>
33. CIMA. Fitxa tècnica Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT\\_01172006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html)

34. Klein CE, Chiu Y, Awni W, Zu T, Heuser RS, Doan T, et al. The Tablet Formulation of Lopinavir/Ritonavir Provides Similar Bioavailability to the Soft-Gelatin Capsule Formulation With Less Pharmacokinetic Variability and Diminished Food Effect. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(4): 401-410.
35. EP-2206500 A sòlid pharmaceutical dosage formulation comprising lopinavir. 2006.
36. Martínez G, Gómez MA. Ciclodextrinas: Complejos de inclusión con polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2007; 8 (4): 300-312.
37. CIMA. Fitxa Tècnica Mavenclad 10 mg comprimidos. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT\\_1171212001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT_1171212001.html)
38. US-6194395 Cyclodextrins Cladribine formulations. 1999
39. Kali G, Haddadzadegan S, Bernkop-Schnurch A. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and Advanced products. 2024; 324: 121500.
40. CIMA. Fitxa Tècnica Sandimmun Neoral® 100 mg cápsulas blandas. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT\\_60320.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT_60320.html)
41. Ritschel WA. Microemulsion Technology in the reformulation of cyclosporine: the reason behind the pharmacokinetic properties of Neoral. *Clinic Transplant*. 1996; 10(4): 364-373.
42. Dailymed. Spritam-levetiracetam tablet, for suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=be651c31-383f-11e4-916c-0800200c9a66>.
43. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceuticals: Technology and Applications, Now and Future. *Pharmaceutics*. 2023; 15: 416.
44. Triastek. Disponible a: <https://www.triastek.com/>
45. FabRx Disponible a: <https://fabrx.co.uk/home>
46. FabRxAI Disponible a: <https://fabrx-ai.com/home>
47. CIMA. Ficha Tècnica Feldene Flas 20 mg Liofilizado oral. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60070/FT\\_60070.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60070/FT_60070.html)
48. Aquestive. Monosol Rx Partner Galena Biopharma launches Zuplenz®(Ondasetron) oral soluble film. Disponible a: <https://aquestive.com/manufacturing-facility-and-development-facility/>
49. Aquestive. Disponible a : <https://aquestive.com/>
50. Twarog C, Fattah S, Heade J, Maher S, Fattal E, Brayden DJ. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A comparison between salcaprozate sodium (SNAC) and sodium caprate (C10). *Pharmaceutics*. 1919; 11: 78. Disponible a: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6410172/>
51. Kim JC, Park EJ, Na DH. Gastro-intestinal permeation enhancers for the development of oral peptide pharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2022; 15: 1585. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36559036/>
52. Aroda VR, Blonde L, Pratley RE. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*; 2022, 23: 979-994.
53. Schneebeil ST, Colston KJ, Faivre KT. Permeation enhancer-induced membrane defects assist the oral absorption of peptide drugs. *ChemRxiv*. 2025; January. Disponible en: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/6781474d81d2151a029a82d6>
54. RTT News. Novo Nordisk to gain full ownership of Eligen SNAC Technology with acquisition of Emisphere. Disponible a: <https://www.nasdaq.com/articles/novo-nordisk-to-gain-full-ownership-of-eligen-snac-technology-with-acquisition-of>
55. US-11033499. Tablet formulation comprising a GLP-1 peptide and a delivery agent. 2018.

56. CIMA. Fitxa Tècnica Rybelsus comprimidos. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT\\_1201430008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201430008/FT_1201430008.html)
57. Kasteiner F. Novo Nordisk wins FDA approval for Wegovy in a pill, introducing first oral GLP-1 option for obesity. Fierce Pharma. Dec 22, 2025. Disponible a: [https://www.fiercepharma.com/pharma/novo-nordisk-wins-fda-approval-wegovy-pill-introducing-first-oral-glp-1-option-obesity?utm\\_medium=email&utm\\_source=nl&utm\\_campaign=LS-NL-FierceBiotech+Tracker&oly\\_enc\\_id=6122C8650990F3A](https://www.fiercepharma.com/pharma/novo-nordisk-wins-fda-approval-wegovy-pill-introducing-first-oral-glp-1-option-obesity?utm_medium=email&utm_source=nl&utm_campaign=LS-NL-FierceBiotech+Tracker&oly_enc_id=6122C8650990F3A)
58. Lilly Announcement. Lilly's oral GLP-1, orforglipron, delivers weight loss of up to an average of 27.3 lbs in first of two pivotal Phase 3 trials in adults with obesity. August 7, 2025. Disponible en: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-oral-glp-1-orforglipron-delivers-weight-loss-average-273>
59. Morse, BL, Bhattachar S, Ma X, Coutant DE, Czeskis B, Nicoll C, Cassidy KC. Disposition and absolute bioavailability of orally administered Orforglipron in healthy participants. Clin Pharmacol Drug Dev. 2025; Sept: Disponible a: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpdd.1594>
60. BioMed X Announcement. Biomed X and Novo Nordisk launch new collaboration in oral peptide drug delivery. August 19, 2025. Disponible en: <https://bmedx.com/news-events/press-releases/biomed-x-and-novo-nordisk-launch-new-collaboration-in-oral-peptide-drug-delivery-013510/>
61. Tucker ME. With phase III completed, the obesity pill Orforglipron advances. Top Medscape news. November 6, 2025 Disponible a: [https://www.medscape.com/viewarticle/phase-3-completed-obesity-pill-orforglipron-advances-2025a1000und?ecd=wnl\\_tp10\\_daily\\_251107\\_MSCPEDIT\\_etid7857971&uac=324356MG&impID=7857971](https://www.medscape.com/viewarticle/phase-3-completed-obesity-pill-orforglipron-advances-2025a1000und?ecd=wnl_tp10_daily_251107_MSCPEDIT_etid7857971&uac=324356MG&impID=7857971)
62. Tucker ME. Orforglipron Lowers A1c, Weight in Early Type 2 Diabetes. Medscape. June 21, 2025. Disponible a: [https://www.medscape.com/viewarticle/orforglipron-lowers-a1c-weight-early-type-2-diabetes-2025a1000gln?ecd=mkm\\_ret\\_251228\\_mscpmrk\\_endo\\_top-content\\_etid7989629&uac=324356MG&impID=7989629](https://www.medscape.com/viewarticle/orforglipron-lowers-a1c-weight-early-type-2-diabetes-2025a1000gln?ecd=mkm_ret_251228_mscpmrk_endo_top-content_etid7989629&uac=324356MG&impID=7989629)
63. BioMed X announcement. Biomed X and Novo Nordisk launch a new collaboration in oral peptide drug delivery. August 19, 2025. Disponible a: <https://bmedx.com/news-events/press-releases/biomed-x-and-novo-nordisk-launch-new-collaboration-in-oral-peptide-drug-delivery-013510/>
64. Pfizer announcement. Pfizer to acquire Metsera and its next-generation portfolio. September 22, 2025. Disponible a: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-acquire-metsera-and-its-next-generation-obesity>
65. Incorvaia D. Pfizer finalizes Metsera buy after contentious bidding war with Novo Nordisk. Fierce Biotech. November 13, 2025 Disponible a: [https://www.fiercebiotech.com/biotech/pfizer-finalizes-metsera-buy-after-contentious-bidding-war-novo-nordisk?utm\\_medium=email&utm\\_source=nl&utm\\_campaign=LS-NL-FierceBiotech+Tracker&oly\\_enc\\_id=6122C8650990F3A](https://www.fiercebiotech.com/biotech/pfizer-finalizes-metsera-buy-after-contentious-bidding-war-novo-nordisk?utm_medium=email&utm_source=nl&utm_campaign=LS-NL-FierceBiotech+Tracker&oly_enc_id=6122C8650990F3A)
66. Metsera. Disponible en: <https://metsera.com/>
67. Narang N, Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011; 3(Sup. 2): 18-22.
68. CIMA Ficha Técnica Fenticerta. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84208/FT\\_84208.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84208/FT_84208.html)

69. CIMA. Ficha Técnica Nicorette Bucomist. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76185/FT\\_76185.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76185/FT_76185.html)
70. CIMA Ficha Técnica Nicorette Freshfruit. Disponible a : [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67885/FT\\_67885.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67885/FT_67885.html)
71. CIMA Ficha Técnica Oroxelam solución bucal Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85756/FT\\_85756.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85756/FT_85756.html)
72. DailyMed Fentanyl Buccal-Fentanyl Citrate tablet. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=918d0e2a-3af3-46e8-ad06-528263e03ba0>
73. Darwish M, Hamed E, Messina J. Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough Pain: Pharmacokinetics of Buccal Mucosa Delivery and Clinical Efficacy. Perspectives in Medicinal Chemistry. 2010; 4: 11-21.
74. Tonix Pharmaceuticals Announces FDA Approval of Tonmya™ (cyclobenzaprine HCl sublingual tablets) for the Treatment of Fibromyalgia Disponible a: <https://ir.tonixpharma.com/news-events/press-releases/detail/1585/tonix-pharmaceuticals-announces-fda-approval-of>
75. Biolingus. Disponible a : <https://www.biolingus.ch/>
76. Vaseem RS, D'Cruz A, Shetty S, Hafsa, Vardham A, Shenoy S, et al. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused REview of the Physical Methods of Permeation Enhancement. Adv Pharm Bull. 2024; 14(1): 67-85.
77. Langley N, McKim A. DMSO as Skin Penetration Enhancer. gChem. October 1, 2025. Disponible a: <https://www.pharmtech.com/view/dmso-as-skin-penetration-enhancer>
78. Crastra A, Paiginkar T, Sreedevi A, Pawar SD, Sathyanarayana MB, Vasantharaju SG, Osmani RA, Ravi G. Transdermal drug delivery System: A comprehensive review of innovative strategies, Applications and regulatory perspectives. OpenNano. 2025; 24: 100245.
79. Aungst BJ. Absorption Enhancers: Applications and Advances. The AAPS Journal. 2012; 14(1): 10-18.
80. DailyMed. Testim-Testosterone Gel. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9f2aae1f-898d-4955-be31-678e0cf85395>
81. DailyMed. Adlarity-Donepezil hydrochloride patch Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1cb44c65-00e8-4b5c-99c2-ad15173115a0>
82. US-9993466 Donepezil Transdermal Delivery System. 2017.
83. Corium Innovations. Providing Innovative Products to Partners, Patients and Caregivers. Disponible a: <https://www.coriuminv.com/downloads/Corium-Innovations-2025.pdf>
84. Center for Drug Evaluation and Research. Lidopel Iontophoretic Drug Delivery System. Clinical Pharmacologyt and Biopharmaceutics Reviews. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021486s000\\_ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021486s000_ClinPharmR.pdf)
85. NDA LidoSite® Topical System Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/21504\\_lidoSite\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21504_lidoSite_lbl.pdf)
86. IontoPatch Disponible a: <https://iontopatch.com/>
87. US-9687641 Method and Device for Transermal Delivery of Parathyroid Hormone using a Microprojection Array. 2011.
88. EP-2566501 Method and Device for transdermal Delivery of Parathyroid Hormone using a Microprojection Array. 2011.

89. Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, Maa YF. Parathyroid hormone (1-34) Coated microneedle Patch System: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment of Osteoporosis. *Pharm. Res.*, 2011; 28: 159-165.
90. Biospace. Zosano Pharma, Inc. y and Eli Lilly enter into exclusive licensing agreement for Zosano's ZP-PTH Product Candidate. December 2, 2024.. Disponible a: <https://www.biospace.com/zosano-pharma-inc-and-eli-lilly-enter-into-exclusive-licensing-agreement-for-b-zosano-b-s-zp-PTH-product-candidate>
91. Biospace. Zosano terminates Eli Lilly Deal, Halts Daily Osteoporosis Drug Program. September 29, 2015. Disponible a: <https://www.biospace.com/zosano-terminates-eli-lilly-deal-halts-daily-osteoporosis-drug-program>
92. Leroux-Roels I, Weber F. Intanza® 9 µg intradermal seasonal influenza vaccine for adults 18 to 59 years of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013; 9:1, 115–121.
93. European Medicines Agency. Intanza. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intanza>
94. Musielak E, Krajka-Kuzniak V. Liposomes and Ethosomes: Comparative Potential in Enhancing Skin Permeability for Therapeutic and Cosmetic Applications. *Cosmetics*. 2024; 11: 191.
95. Zhan B, Wang J, Li H, Xiao K, Fang X, Shi Y, Jia Y. Ethosomes: A Promising Drug Delivery Platform for Transdermal Application. *Chemistry*. 2024; 6: 993-1019.
96. Nascimento Grossi L, Rodríguez Braz WR, Prado da Silva N, Coelho EL, Gontigo Siqueira M, Diniz Tavares G, Pittella F. Ethosomes as delivery System for treatment of melanoma: a mini-review. *Oncologie*. 2023; 25(5):455-459.
97. AEMPS Nota informativa. Calcitonina: Suspensión de la comercialización de los Preparados intranasales y restricción de uso de los Preparados inyectables a tratamientos de corta duración. 9 de abril de 2013. Modificat el 10 d'abril. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh\\_fv\\_09-2013-calcitonina/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_09-2013-calcitonina/)
98. De Barros C, Portugal I, Batain F, Portella D, Severino P, Cardoso J, et al. Formulaation, design and strategies for efficient nanotechnology-based nasal delivery Systems. *RPS Pharmacy and Pharmacology Reports*. 2022; 1: 1-23.
99. DailyMed Natesto nasal gel-testosterone gel, metered. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dea6bed1-eaca-11e3-ac10-0800200c9a66>
100. CIMA Ficha técnica PecFent® Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/10644002/FT\\_10644002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/10644002/FT_10644002.html)
101. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling System for optimised nasal drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2009; 6(5): 543-552.
102. DailyMed Neffy®-epinephrine spray. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a1758142-a905-401d-8961-05829f51023a>
103. Papakyriakopoulou P, Valsami G. The nasal route for nose-to-brain drug delivery: Advanced nasal formulations for CNS disorders. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2025; 22(6): 823-839.
104. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12: 635-650.
105. Dangova M, Ivanova N, Andonova V. Nanocarriers-assisted Nose-to-Brain Delivery of Levodopa: Current Progress and Prospects. *MDPI applied sciences*. 2025; 15: 331.

106. CIMA Ficha técnica Fluenz® Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241816001/FT\\_1241816001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241816001/FT_1241816001.html)
107. DailyMed FluMist®-influenza vaccine live intranasal spray. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b8f34cfb-ee00-4b4a-aff8-643fe6f1d9e1>
108. Nania, R. FDA Approves New At-Home Flu Vaccine-No Needles Needed.. AARP. October 01, 2024. Disponible a: <https://www.aarp.org/health/conditions-treatments/flumist-at-home-nasal-spray-flu-vaccine/#:~:text=In%20clinical%20trials%2C%20researchers%20found,a%20geriatrician%20at%20Cleveland%20Clinic.>
109. BioSpace. Flumist (Influenza, Vaccine Live, Intranasal), the nation's only nasal spray flu vaccine, now available for home delivery. August 18, 2025. Disponible a: <https://www.biospace.com/press-releases/flumist-influenza-vaccine-live-intranasal-the-nations-only-nasal-spray-flu-vaccine-now-available-for-home-delivery#:~:text=Approved%20Use,effects%20related%20to%20AstraZeneca%20products.>
110. C&en Global Enterprise. China approves the first inhalable COVID-19 vaccine. CanSino's booster protects against the original Omicron variant. September 12, 2022. Disponible a: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cen-10032-buscon4>
111. CSIC Comunicación. Una vacuna intranasal experimental elimina el virus del COVID-19 en ratones. 23 septiembre 2025. Disponible a: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/una-vacuna-intranasal-experimental-elimina-el-virus-del-covid-19-en-ratones>
112. European Vaccine Initiative. Nosevac, a new European collaboration to develop nasal vaccines. June 9, 2023 Disponible a: <https://www.euvaccine.eu/post/nosevac-a-new-european-collaboration-to-develop-nasal-vaccines>
113. CiMUS Noticias. El Consorcio europeo para desarrollar vacunas nasales NOSEVAC hace balance y se marca retos. 19/04/2024 Disponible a: <https://cimus.usc.gal/es/noticias/el-consorcio-europeo-para-desarrollar-vacunas-nasales-nosevac-hace-balance-y-se-marca>
114. Fundación Innovación Bankinter. Nanovacunas, donde la nanotecnología se alía con la inteligencia artificial, la biotecnología y las tecnologías ómicas. 02/06/2022 Disponible a: <https://www.fundacionbankinter.org/noticias/innoverse-nanovacunas-con-majose-alonso/?adin=02021864894>
115. Laffleur F, Bauer B. Progress in nasal drug delivery Systems. International Journal of Pharmaceutics. 2021; 607: 120994.
116. Robla S, Prasanna M, Varela-Calviño R, Grandjean C, Csaba N. A chitosan-based nanosystem as pneumococcal vaccine delivery platform. Drug Delivery and Transnational Research. 2021; 11: 581-597.
117. European Medicines Agency. Exubera. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exubera>
118. DailyMed Afrezza® insulin human powder metered. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=29f4637b-e204-425b-b89c-7238008d8c10>
119. Klonof, DC. Afrezza Inhaled Insulin: The Fastest-Acting FDA-Approved Insulin on the Market Has Favorable Properties. Journal of Diabetes Science and Technology. 2014; 8(6) 1071-1073.
120. Afrezza®. Disponible a: <https://afrezza.com/>
121. CIMA Ficha técnica Adasuve® polvo para inhalación (unidosis) Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113823002/FT\\_113823002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113823002/FT_113823002.html)

122. Ferrer internal. Disponible a: <https://www.ferrer.com/es/ciencia/estrategia-i-d#ourtechnologies>
123. Valdés J, Shipley T, Rey JA. Loxapine Inhalation Powder (Adasuve). A New and Innovative Formulation of An Antipsychotic Treatment for Agitation. P&T. 2014; 39(9): 621-648.
124. Staccato® One Breath Technology. Disponible a: <https://staccatoobt.com/>
125. Spyker DA, Riesenbergr RA, Cassella JV. Multiple Dose Pharmacokinetics of Inhaled Loxapine in Subjects on Chronic, Stable Antipsychotic Regimens. The Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 55(9): 985-994.
126. UCB Staccato Alprazolam. Disponible a: <https://www.ucb.com/innovation/clinical-studies/clinical-studies-index/Staccat-Alprazolam>
127. Larvol Fentanyl Staccato (AZ-003). Disponible a: <https://delta.larvol.com/Products/?ProductId=bc3e7bb4-9cc9-4567-9eb3-8fd66a0d1cc5>
128. CIMA Ficha técnica Inbrija 33 mg polvo para inhalación cápsulas duras. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191390002/FT\\_1191390002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191390002/FT_1191390002.html)
129. Serrano R. Una nanoterapia inhalada atesta “un doble golpe” al melanoma con metástasis a pulmón. Diario Médico. 07/01/2026. Disponible a: [https://www.diariomedico.com/medicina/oncologia/nanoterapia-inhalada-atesta-doble-golpe-melanoma-metastasis-pulmon.html?emk=NPSMED1&s\\_kw=1T](https://www.diariomedico.com/medicina/oncologia/nanoterapia-inhalada-atesta-doble-golpe-melanoma-metastasis-pulmon.html?emk=NPSMED1&s_kw=1T)
130. IM Farmacias. Diseñan sofisticades vacunas pulmonares de ARNm de pròxima generaci3n. 16/01/2026. Disponible a: [https://www.imfarmacias.es/noticia/40772/disenan-sofisticadas-vacunas-pulmonares-de-arnm-de-proxima-generaci.html&utm\\_campaign=News\\_2026-01-19&utm\\_source=Redireccion\\_news\\_2026-01-19&utm\\_medium=IMF\\_news](https://www.imfarmacias.es/noticia/40772/disenan-sofisticadas-vacunas-pulmonares-de-arnm-de-proxima-generaci.html&utm_campaign=News_2026-01-19&utm_source=Redireccion_news_2026-01-19&utm_medium=IMF_news)
131. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery Technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. Drug Delivery. 2019; 26(1): 98-106.
132. Guo J, Weng J, Zhou F, Gu, X. An industry perspective on hyaluronidase co-formulated biopharmaceutics. Journal of Control Release. 2025; 381: 113573.
133. ENHANZE® Solutions and Potential Benefits. Halozyme. Disponible a: <https://halozyme.com/drug-delivery-technologies/enhanze/solutions.php>
134. DailyMed Keytruda QLex Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph injection, solution. Disponible a <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=097d166f-b73b-41d3-9b37-7653cd2a0c41>
135. CIMA Ficha Técnica Keytruda 25 mg/mL concentrado para soluci3n para perfusi3n. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)
136. Sagonowsky E. Merck’s Keytruda SC launch in Germany faces new hurdle as Halozyme scores preliminary injunction. Fierce Pharma. Dec 5, 2025. Disponible a: <https://www.fiercepharma.com/pharma/mercks-keytruda-sc-launch-germany-faces-new-hurdle-halozyme-scores-preliminary-injunction>
137. Amela J. Desenvolupament Galènic: Una aposta de futur per a la indústria farmacèutica. Discurs d’ingrés com Acadèmic Corresponent a la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. 20 de novembre de 2006.
138. CIMA Ficha técnica. Caelix pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para soluci3n para perfusi3n. Disponible a : [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/96011001/FT\\_96011001.html#1](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/96011001/FT_96011001.html#1)
139. CIMA Ficha técnica. Ambisome liposomal 50 mg polvo para dispersi3n para perfusi3n. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61117/FT\\_61117.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61117/FT_61117.html)

140. CIMA Ficha técnica. Onivyde pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161130001/FT\\_1161130001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161130001/FT_1161130001.html)
141. CIMA Ficha técnica. Mepact 4 mg polvo para suspensión para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08502001/FT\\_08502001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08502001/FT_08502001.html)
142. CIMA Ficha técnica. Vyxeos Liposomal 44 mg/100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181308001/FT\\_1181308001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181308001/FT_1181308001.html)
143. DailyMed Abraxane-paclitaxel injection, powder, lyophilized, for suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=24d10449-2936-4cd3-b7db-a7683db721e4>
144. CIMA Ficha técnica. Abraxane 5 mg/ml Polvo para dispersión para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT\\_07428001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html)
145. Abraxane. Disponible a: <https://www.abraxane.com/mpac/abraxane-and-advanced-pancreatic-cancer>
146. DailyMed Fyarro-sirolimus injection, powder, lyophilized, for suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0f9bb784-53e2-46f9-a65d-1c6c2a230eaf>
147. Serrano R. Una única inyección intravenosa post-ictus con nanomaterial regenerativo protegería el cerebro. Diario Médico. 12/01/2026. Disponible a: <https://www.diariomedico.com/medicina/neurologia/unica-inyeccion-intravenosa-post-ictus-nanomaterial-regenerativo-protegeria-cerebro.html>
148. Gao Z, Andrade da Silva LH, Li Z, Chen F, Smith C, Lipfert Z, et al. Toward development of a dynamic supramolecular peptide therapy for acute ischemic stroke. Neurotherapeutics. Article in press.
149. Pérez P. El acceso a los fármacos indica "dónde confiar en gobiernos interesados en valorar la innovación". Diario Médico. 24/09/2025 Disponible a: [https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/el-acceso-farmacos-indica-confiar-gobiernos-interesados-valorar-innovacion.html?check\\_logged\\_in=1](https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/el-acceso-farmacos-indica-confiar-gobiernos-interesados-valorar-innovacion.html?check_logged_in=1)
150. Novartis. Radioligand therapy. Disponible a: <https://www.novartis.com/research-and-development/technology-platforms/radioligand-therapy>
151. DailyMed Lutathera- Lutetium Lu177 dotatate injection. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=72d1a024-00b7-418a-b36e-b2cb48f2ab55>
152. DailyMed Pluvicto- Lutetium Lu177 vipivotide tetraxetan injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=fb973a8d-7fea-4a7a-963f-2a8e67a46e55>
153. Novartis. Pipeline. Disponible a: <https://www.novartis.com/research-development/novartis-pipeline?page=1>
154. Bolin J, Groves D. Targeted Alpha Radiopharmaceutical Therapy and Key Considerations for Nuclear Medicine Technologists. World Journal of Nuclear Medicine. 2025; 24(3): 192-203.
155. Plus Therapeutics. Release Details. Plus Therapeutics Announces First Patient Dosed in ReSPECT-GBM Phase 2b Trial of Rhenium (186e) Obisbameda for Treatment of Recurrent Glioblastoma. January 18, 2023 Disponible a: <https://ir.plustherapeutics.com/news-releases/news-release-details/plus-therapeutics-announces-first-patient-dosed-respect-gbm>

156. Shi Y, Lu A, Wang X, Belhadj Z, Wang J, Zhang Q. A review of existint strategies for designing long-acting parenteral formulations: Focus on underlying mechanisms, and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021; 11 (8): 2396-2415.
157. Nkanga CI, Fisch A, Rad-Malekshahi M, Romic MD, Kittel B, Ullrich T, et al. Clinically established biodegradable long acting injectables: An industry perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; 167: 19-46.
158. DailyMed Bicillin L-A-penicillin g benzathine injection, suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=012d46f1-d0a0-4676-a879-cd320297ab16>
159. DailyMed Invega Sustenna-paliperidone palmitate injection. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1af14e42-951d-414d-8564-5d5fce138554>
160. DailyMed Invega TRinza-paliperidone palmitate injection, suspension, extended release. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c39e65d7-fa44-4e4c-8b12-a654d3ed0eae>
161. DailyMed Invega Hayfera-paliperidone palmitate injection, suspension, extended release. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6cd61892-d2cb-434d-83ed-5c1b2c4e7a0b>
162. DailyMed Aristada-aripiprazole lauroxil injection, suspension, extended release. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=17a8d11b-73b0-4833-a0b4-cf1ef85edefb>
163. CIMA Ficha técnica Zyphadera 405 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08479003/FT\\_08479003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08479003/FT_08479003.html)
164. CIMA Ficha técnica Depo-Progevera 150 mg/ml suspensión inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46983/FT\\_46983.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46983/FT_46983.html)
165. DailyMed Cabenuva-cabotegravir and rikipivirine kit. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1698baf3-f895-4c42-a1b1-e9ee3f20da36>
166. CIMA Ficha técnica Sunlenca 464 mg Solución Inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221671002/FT\\_1221671002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221671002/FT_1221671002.html)
167. La Comisión Europea autoriza Yeytuo® (Lenacapavir). *IM Medico*. 26/08/2025 Disponible a: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/52503/la-comision-europea-autoriza-yeytuo-lenacapavir.html>
168. La Comisión Europea aprueba Lenacapavir, el inyectable para prevenir el VIH. *Diario Médico*. 27/08/2025. Disponible a: [https://www.diariomedico.com/medicina/enfermedades-infecciosas/comision-europea-aprueba-lenacapavir-inyectable-prevenir-vih.html?check\\_logged\\_in=1](https://www.diariomedico.com/medicina/enfermedades-infecciosas/comision-europea-aprueba-lenacapavir-inyectable-prevenir-vih.html?check_logged_in=1)
169. PR Newswire. Halozyme completes acquisition of Elektrofi, expanding breadth of offerings in drug delivery. Nov 18, 2025. Disponible a: <https://www.prnewswire.com/news-releases/halozyme-completes-acquisition-of-elektrofi-expanding-breadth-of-offerings-in-drug-delivery-302618579.html>
170. US-20240270864 Composition and methods for injecting particle suspension. 2024.
171. Nanexa. Disponible a: <https://nanexa.com/>
172. Nanexa Press Release. Nanexa and Moderna enter into licenes and option agreement for the development of Pharmashell® based products. 10 December, 2025. Disponible a:

[https://nanexa.com/mfn\\_news/nanexa-and-moderna-enter-into-license-and-option-agreement-for-the-development-of-pharmashell-based-products/](https://nanexa.com/mfn_news/nanexa-and-moderna-enter-into-license-and-option-agreement-for-the-development-of-pharmashell-based-products/)

173. Elvidge S. Pacira halts production of Depocyt. Biopharma Dive. July 6, 2017. Disponible a: <https://www.biopharmadive.com/news/pacira-depocyt-end-production-discontinue/446507/#:~:text=In%20July%202017%2C%20Pacira%20Pharmaceuticals%20announced%20that,distributed%20to%20customers%20or%20administered%20to%20patients>
174. DailyMed Depodur-morphine sulfate injection, lípid complex. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cc8f105c-c8ee-4c57-86ee-ee6bf917cf78>
175. DailyMed Exparel-bupivacaine injection, suspension, liposomal. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bb5a9e59-0f51-11df-8a39-0800200c9a66>
176. DailyMed Trulicity-dulaglutide injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=463050bd-2b1c-40f5-b3c3-0a04bb433309>
177. DailyMed Ozempic-semaglutide injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=adec4fd2-6858-4c99-91d4-531f5f2a2d79>
178. DailyMed Mounjaro-tirzepatide injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d2d7da5d-ad07-4228-955f-cf7e355c8cc0>
179. DailyMed Victoza-liraglutide injection. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5a9ef4ea-c76a-4d34-a604-27c5b505f5a4>
180. DailyMed Wegovy-semaglutide injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ee06186f-2aa3-4990-a760-757579d8f77b>
181. DailyMed Zepbound®-tirzepatide injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=487cd7e7-434c-4925-99fa-aa80b1cc776b>
182. Hannemann K. What is MariTide and how does it work? Drugs.com. June 29, 2025. Disponible a: <https://www.drugs.com/medical-answers/what-maritide-how-work-3580273/#:~:text=MariTide%20lasts%20longer%20in%20the,is%20the%20safest%20diabetes%20medication>
183. Becker Z. Amgen rolls out phase 3 dosing plan for lead obesity candidate after midstage trial sees high discontinuation, vomiting rates. Fierce Biotech. June 24, 2025. Disponible a: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/amgen-adjusts-phase-3-dosing-plan-lead-obesity-candidate-maritide-after-high>
184. US-9220782 Long acting sustained-release formulation containing dopamine receptor agonist and the preparation method thereof. 2014.
185. Sam Chua. Rotigotine extended release microspheres for injection (LY03003) exempted from phase II Clinical Trials in U.S. Press Release. 13 February 2018. Disponible a: <https://www.linkedin.com/pulse/rotigotine-extended-release-microspheres-injection-ly03003-sam-chua/>
186. EP-3586828 Method for preparing biodegradable microspheres having improved stability and storage stability. 2018.

187. Luye Press Release. Luye Pharma's Innovative Rotigotine Extended-Release Microspheres for Injection Completed Phase I Clinical Trial in Japan. January 15, 2021. Disponible a: [https://www.luye.cn/lvye\\_en/view.php?id=1894](https://www.luye.cn/lvye_en/view.php?id=1894)
188. Luye Press Release. Luye Pharma's Jinyouping (Rotigotine Microspheres for Injection) approved for Marketing in China. June 20, 2024. Disponible a: [https://www.luye.cn/lvye\\_en/view.php?id=2251](https://www.luye.cn/lvye_en/view.php?id=2251)
189. Sun H, Dong C, Wu M, Li X, Song H, Zhang Y, et al. Population pharmacokinetics of rotigotine extended-release microspheres for intramuscular injection in patients with early-stage Parkinson's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2024; 90 (4): 1094-1102.
190. G2GBio Disponible a: <https://www.g2gbio.com/en/>
191. EP-4119132. Sustained-release injection preparation containing Donepezil and preparation method thereof. 2018.
192. G2GBio Press release. Positive signal for development of monthly donepezil (GB-5001) formulation. 2023.04.07. Disponible a: [https://www.g2gbio.com/en/board/board.php?bo\\_table=news\\_en&idx=5](https://www.g2gbio.com/en/board/board.php?bo_table=news_en&idx=5)
193. P1-757 Novel high-donepezil loaded one-month release microspheres for Alzheimer's disease treatment. Alzheimer's Association International Conference. July 16, 2023. Disponible a: <https://alz.confex.com/alz/2023/meetingapp.cgi/Paper/76355>
194. G2GBio Press release. Positive signal for development of monthly donepezil (GB-5001) formulation. 2023.04.07. Development of a one-month extended-release subcutaneous donepezil injection. World's first. 2023.10.06 Disponible a : [https://g2gbio.com/en/board/board.php?bo\\_table=news\\_en&idx=15](https://g2gbio.com/en/board/board.php?bo_table=news_en&idx=15)
195. Lee, S. Dose-escalation study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics from single dose of intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) donepezil (GB-5001) injections versus donepezil oral tablet (Aricept®) in healthy male volunteers. Chungnam National University Hospital. Clinical study identifier: NCT06127368. 28 January 2024 Disponible a: <https://www.trialx.com/clinical-trials/listings/276657/dose-escalation-study-to-assess-the-safety-tolerability-and-pharmacokinetics-from-single-dose-of-intramuscular-im-and-subcutaneous-sc-donepezil-gb-5001-injections-versus-donepezil-oral-tablet-aricept-in-healthy-male-volunteers/>
196. Khwarg J, Lee H, Sang Yu K, Seol E, Chung JY. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation for Dose Optimization of GB-5001, a Long-Actin Intramuscular Injection of Donepezil, in Healthy Participants. *Neurol. Ther.* 2024; 13: 1453-1466.
197. Lee Y, Seol E, Park DH, Lee S, Lee H. Preparation and rat PK study of monthly injectable rivastigmine for Alzheimer's disease. P1-094 Alzheimer's Association International Conference 2019. Los Angeles July 14-18 (2019). Disponible a: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2019.06.649>
198. EP-3998065 Long-lasting formulation containing rivastigmine, and method for preparing same. 2020.
199. CIMA Ficha técnica Suprefact Depot 9,45 mg Implante. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62477/FT\\_62477.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62477/FT_62477.html)
200. CIMA Ficha técnica Zoladex Trimestral 10,8 mm Implante en Jeringa precargada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61367/FT\\_61367.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61367/FT_61367.html)
201. CIMA Ficha técnica Eligard Semestral 45 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69357/FT\\_69357.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69357/FT_69357.html)
202. EP-2394663 Compositions for injectable in-situ biodegradable implants. 2010.
203. EP-2394664 Antipsychotic injectable depot composition. 2010.

204. Rovi. ISM® Disponible a: <https://rovi.es/ism>
205. CIMA Ficha técnica Okedi 100 mg Polvo y Disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada. Disponible: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211621002/FT\\_1211621002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211621002/FT_1211621002.html)
206. Rovi. Comunicado de prensa al cierre del primer trimestre de 2025. Disponible a: [https://rovi.es/sites/default/files/rovi\\_nota\\_medios\\_def.pdf](https://rovi.es/sites/default/files/rovi_nota_medios_def.pdf)
207. CIMA Ficha técnica Buvidal 128 mg solución inyectable de liberación prolongada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181336007/FT\\_1181336007.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1181336007/FT_1181336007.html)
208. Camurus FluidCrystal Technology Disponible a: <https://www.camurus.com/science/technology/>
209. DailyMed Somatuline Depot-lanreotide acetate injection. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=6e4a41fd-a753-4362-87ee-8cc56ed3660d>
210. Grimaldi M, Santoro A, Buonocore M, Crivaro C, Funicello N, Sublimi M, et al. A New Approach to Supramolecular Structure Determination in Pharmaceutical Preparation of Self-Assembling Peptides: A Case Study of Lanreotide Autogel. MDPI Pharmaceuticals. 2022; 14(3):681.
211. La Manna S, Di Natale C, Onesto V, Marasco D. Self-Assembling Peptides: From Design to Biomedical Applications. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22: 12662.
212. DailyMed Firmagon-degarelix kit. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ab11dd8a-0fd9-4013-89ab-e114557c7e4b>
213. EP-3746047 Injectable composition. 2019.
214. Comisión Nacional del Mercado de Valores. Comunicado de prensa ROVI: Rovi inicia el desarrollo de una nueva formulación trimestral de Letrozol (Letrozol Lebe). 25 de abril de 2023. Disponible a: [https://www.rovi.es/sites/default/files/nota\\_de\\_prensa\\_-\\_letrozol\\_0.pdf](https://www.rovi.es/sites/default/files/nota_de_prensa_-_letrozol_0.pdf)
215. DailyMed Revcovi-elapegademase-lvlr injection. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8c073f84-cdd0-40e4-b3a9-172687267f28>
216. CIMA Ficha técnica Pegasys, 135 microgramos, solución inyectable en jeringa precargada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/02221006/FT\\_02221006.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/02221006/FT_02221006.html)
217. DailyMed Pegasys-peginterferon alfa-2a injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d9290e5b-6d40-2318-e053-2995a90a9916>
218. CIMA Ficha técnica Oncaspar 750U/ml polvo para solución inyectable para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151070002/FT\\_1151070002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151070002/FT_1151070002.html)
219. DailyMed Oncaspar-pegaspargase injection, solution. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ac7b6a6f-6ddb-48c6-8088-d8a8e3fea6ce>
220. Ascendis Pharma. News Release. FDA Approves Skytrofa® (Lonapegsomatropin-tcgd) for the Once-Weekly Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency. July 28, 2025. Disponible a: <https://investors.ascendispharma.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-skytrofar-lonapegsomatropin-tcgd-once-weekly>
221. CIPF Polímeros terapéuticos. María J Vicent. Disponible a: <https://www.cipf.es/es/science/research/cancer/polymer-therapeutics/>
222. G Real C. El secreto de Oncopeptides para su éxito en el acceso al mercado español. Diario Médico. 16/09/2025. Disponible a: [https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/secreto-oncopeptides-exito-acceso-mercado-espanol.html?check\\_logged\\_in=1](https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/secreto-oncopeptides-exito-acceso-mercado-espanol.html?check_logged_in=1)

223. CIMA Ficha técnica Pepaxti 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221669001/FT\\_1221669001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221669001/FT_1221669001.html)
224. Oncopeptides Disponible a: <https://oncopeptides.com/en/>
225. Avidity Biosciences Disponible a: <https://www.aviditybiosciences.com/>
226. Diario Médico. Las compres de las farmacéuticas repuntan en 2025 y anticipan más movimientos. 22 de diciembre de 2025. Disponible a: [https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/compras-farmaceuticas-repuntan-2025-anticipan-mas-movimientos.html?emk=NPSFAR1&s\\_kw=1T](https://www.diariomedico.com/farmacia/industria/compras-farmaceuticas-repuntan-2025-anticipan-mas-movimientos.html?emk=NPSFAR1&s_kw=1T)
227. Dyne. Disponible a: <https://www.dyne-tx.com/>
228. GSK Press release. Exdensus (Depemokimab) approved by US FDA for the treatment of severe asthma. 16 December 2025. Disponible a: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/exdensus-depemokimab-approved-by-us-fda-for-the-treatment-of-severe-asthma/>
229. Bernstein DI. Depemokinab: a new long-acting anti-IL5 treatment for severe asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2025; 25(6): 488-492.
230. Schalkwijk S, Zecchin C, Sen A, Choi S, Wang K, Min J, Spears B. Pharmacokinetics of Depemokimab Delivered by Safety Syringe Device or Autoinjector in Healthy Adults: A Phase 1, Single-Dose Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2025; 14(3): 190-199.
231. Wei PS, Thota N, John G, Chang E, Lee S, Wang Y, et al. Enhancing RNA-lipid nanoparticle delivery: Organ- and cell-specificity and barcoding strategies. *Journal of Controlled Release.* 2024; 375: 366-388.
232. CIMA Ficha técnica Cominarty LP.8.1 10 microgramos/dosis Dispersión inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528049/FT\\_1201528049.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528049/FT_1201528049.html)
233. Dunleavy K. Bayer files separate lawsuits against Moderna, J&J and Pfizer-BioNTech over COVID vaccine tech. *Fierce Pharma.* Jan 7, 2026. Disponible a: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bayer-files-separate-lawsuits-against-moderna-jj-and-pfizerbiontech-over-covid-vaccines>
234. CIMA Ficha técnica Onpattro 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181320001/FT\\_1181320001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181320001/FT_1181320001.html)
235. CIMA Ficha técnica Amvuttra 25 mg solución inyectable en jeringas precargadas. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT\\_1221681001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221681001/FT_1221681001.html)
236. CIMA Ficha técnica Givlaari 189 mg/ml solución inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201428001/FT\\_1201428001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201428001/FT_1201428001.html)
237. CIMA Ficha técnica Oxlumio 94,5 mg/0,5 ml solución inyectable. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201496001/FT\\_1201496001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201496001/FT_1201496001.html)
238. CIMA Ficha técnica Leqvio 284 mg solución inyectable en jeringa precargada. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT\\_1201494001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201494001/FT_1201494001.html)
239. OZBiosciences. Disponible a: <https://ozbiosciences.com/>
240. Ribopro. Disponible a: <https://ribopro.eu/>
241. Splete H. Trial: mRNA Flu Vaccines More Effective Than Quad. *Medscape.* December 01, 2025. Disponible a: <https://www.medscape.com/viewarticle/trial-mrna-flu-vaccines-more-effective-than-quad-2025a1000xgu>
242. IM Médico. Una vacuna universal para “despertar” el sistema inmunológico contra el càncer. Disponible a: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/52232/una-vacuna-universal-para-despertar-el-sistema-inmunologico-contra.html>
243. New York Medical College. NYMC Administers First Novel Inhaled mRNA Therapy for Cystic Fibrosis in the U.S. The First Dose of RCT2100 was Successfully Administered to a Patient with Cystic

Fibrosis. January 10, 2025. Disponible a: <https://www.nymc.edu/newsroom/stories/cystic-fibrosis-clinical-trial.php>

244. ReCode Therapeutics. A Clinical Study for People with Cystic Fibrosis (CF), who have specific mutations in the CFTR Gene, which Are the Cause of CF. Disponible a: <https://cf-clinical-studies.com/>
245. Expert. Disponible a: <https://www.expert-project.eu/>
246. Eterna Disponible a: <https://www.eterna.be/>
247. Bosworth T. Novel Drug Moving Forward for Lp(a). Medscape. April 08, 2025. Disponible a: <https://www.medscape.com/viewarticle/novel-drug-moving-forward-lp-2025a10008fq>
248. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-Lowering Agents in Development: A New Era in Tackling the Burden of Cardiovascular Risk? Pharmaceuticals. MDPI. 2025; 18: 753
249. Manalac T. Silence Quiets Phase III Pace for Lipoprotein Drug, Seeks Partner. Biospace. February 28, 2025. Disponible a: <https://www.biospace.com/drug-development/silence-quiets-phase-iii-pace-for-lipoprotein-drug-seeks-partner>
250. CRISPR. Press Release. CRISPR Therapeutics and Sirius Therapeutics Announce First Patient Dosed in Phase 2 Trial of SRSD107 for Thromboembolic Disorders in Europe. September 22, 2025. Disponible a: <https://ir.crisprtx.com/news-releases/news-release-details/crispr-therapeutics-and-sirius-therapeutics-announce-first/>
251. Diario Médico. BMS pagará 1.500 millones de dólares por Orbital y su I+D de CAR-T 'in vivo' en inmunología. 13/10/2025. Disponible a: [https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/bms-pagara-1500-millones-dolares-orbital-id-car-t-vivo-inmunologia.html?check\\_logged\\_in=1](https://www.diariomedico.com/medicina/empresas/bms-pagara-1500-millones-dolares-orbital-id-car-t-vivo-inmunologia.html?check_logged_in=1)
252. DailyMed Luxturna-voretigene neparovvec-rzyl. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=08313a24-e7ce-457a-bb3f-161bc45517ee>
253. DailyMed Zolgensma-onasemnogene abeparovvec.xioi. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=68cd4f06-70e1-40d8-bedb-609ec0afa471>
254. DailyMed Hemgenix-etranacogene dezaparovvec. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=35b2db65-4c6c-4173-ab56-b2bca69193bd>
255. DailyMed Roctavian-valoctocogene roxaparovvec-rvox injection, suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0dcf7185-8e1c-456a-9d4e-7cc316400118>
256. Novartis Press release. Novartis receives FDA approval for Itvisma®, the only gene replacement therapy for children two years and older, teens, and adults with spinal muscular atrophy (SMA). November 24, 2025. Disponible a: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-fda-approval-itvisma-only-gene-replacement-therapy-children-two-years-and-older-teens-and-adults-spinal-muscular-atrophy-sma>
257. DailyMed Itvisma-onasemnogene abeparovvec-brve injection, suspension. Disponible a: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ab2e1c6c-4f95-4243-9296-1734e0a30591>
258. Viralgen. Disponible a: <https://viralgen.com/>
259. Bayer Global. Press release. La directora general de la AEMP conoce los avances de Bayer en terapias avanzadas en su visita a la planta de Viralgen. Disponible a: <https://www.bayer.com/es/es/la-directora-general-de-la-aemps-conoce-los-avances-de-bayer-en-terapias-avanzadas-en-su-visita>

260. Columbus Venture Partners. Press release. Bayer boosts its gene therapy platform. 28 de octubre de 2020. Disponible a: <https://columbusvp.com/en/bayer-boosts-its-gene-therapy-platform/#:~:text=28%20de%20October%20de%202020,investors%2C%20collaborators%2C%20and%20coworkers.>