

● Innovaciones galénicas

Pere Guiró

Jefe del Departamento de
Farmacotecnia. Almirall R&D
pere.guio@almirall.com

“**En un buen número de ocasiones las innovaciones galénicas están relacionadas con la necesidad de resolver los retos que plantean las características inadecuadas de los principios activos»**

Múltiples universos por explorar

La industria farmacéutica y su entorno (el mundo universitario y empresas afines –fabricantes de principios activos, excipientes, material de acondicionado, maquinaria, etc.–) innovan constantemente.

La naturaleza de la innovación, sujeta en gran medida a protección de la propiedad intelectual, conlleva un alto grado de confidencialidad hasta el momento de la publicación de patentes o el lanzamiento de los productos al mercado. Por tanto, es imposible pretender hacer una revisión exhaustiva de las innovaciones galénicas; no obstante, sí es posible realizar una estimación del volumen de la innovación galénica, hacer una reflexión sobre las fuentes de dicha innovación, las principales tendencias del estado actual de la ciencia aplicada a la administración de medicamentos, y mencionar unos pocos ejemplos de innovación galénica.

En primer lugar, según el informe 2013 de la World Intellectual Property Organization (WIPO), se puede estimar que el volumen anual de patentes farmacéuticas ronda las 70.000 en todo el mundo, y eso sin contar las que se conta-



bilizan en biotecnología, química orgánica, polímeros, tratamiento de superficies, recubrimiento, nanotecnología, maquinarias y otras, muchas de las cuales son de aplicación directa al mundo farmacéutico (se puede estimar que más de 100.000 patentes al año innovan en el sector).

Las patentes del sector farmacéutico oscilan entre el 5% y el 10% del total de patentes a escala global, y por otro lado, la tercera parte de las 50 firmas que más patentes aplican son activas en el sector farmacéutico. Por segundo año consecutivo, en 2012 Novartis AG fue la firma con más aplicaciones de patente (176), seguida de Boehringer Ingelheim (160) y, justo después, con 138 aplicaciones, la firma cosmética L'Oréal (tablas 1 a 3).

En un buen número de ocasiones las innovaciones galénicas están relacionadas con la necesidad de resolver los retos que plantean las características inadecuadas de los principios activos, como por ejemplo la escasa solubilidad, inestabilidad del activo en distintos medios, como la propia formulación, o bien frente al pH del tracto gastrointestinal, o la necesidad de conseguir una duración de acción compatible con un tratamiento adecuado para el paciente, que es crucial en algunos casos, como por ejemplo en tratamientos de larga duración o en pacientes con dificultades (de deglución, o memoria deteriorada, pacientes con problemas psíquicos, pediatría, etc.).

En otras ocasiones la innovación es fuente de extensiones de línea que permiten un mejor ciclo de vida a los fármacos ya previamente comercializados, ofreciendo nuevas prestaciones.

Tendencias actuales

Veamos algunas de las tendencias actuales en el mundo de la formulación, surgidas en ocasiones de formas existentes en el ámbito del laboratorio pero no implementadas industrialmente con anterioridad, o implementadas pero con aportación de algún factor de mejora, incluso aquellas que son usadas desde hace mucho tiempo en otros sectores, pero se aplican al sector farmacéutico en un momento dado.

Encontramos muchos ejemplos en la resolución de un problema clásico como la mejora de biodisponibilidad oral de productos de solubilidad muy baja.

Las estrategias para resolver la baja solubilidad en medio acuoso se podrían clasificar en tecnologías que modifican las interacciones soluto-soluto en el estado sólido, las que aumentan la interacción del soluto-solvente en solución, y las que incrementan la disolución mediante el aumento del área superficial, o bien una combinación de estas estrategias.

Entre las tecnologías que aumentan la solubilidad o la velocidad de disolución, se cuentan, además de la formación de sales, el uso de las moléculas en forma amorfa, la reducción del tamaño de partícula (a escala micrométrica o nanométrica) con el consecuente aumento exponencial de

Tabla 1. Solicitud de marcas por sector industrial

Sector	Cuota(%)		
	2007	2012	Variación
Productos y servicios para la agricultura	14,5	16,0	1,6
Textiles: ropa y accesorios	12,9	14,1	1,2
Investigación científica, tecnologías de la información, comunicaciones	14,6	13,8	-0,8
Gestión, comunicaciones, estado bienes y servicios financieros	11,4	11,8	0,4
Farmacéutica, salud, cosméticos	11,4	11,1	-0,3
Ocio, educación, formación	12,3	11,0	-1,3
Construcción, infraestructuras	7,6	6,9	-0,6
Equipamiento del hogar	6,3	6,5	0,3
Transporte y logística	6,0	5,6	-0,3
Químico	3,1	2,9	-0,2

superficie, y por tanto de los fenómenos de superficie como la disolución, la modificación de las condiciones de solubilización (uso de cosolventes, surfactantes, ciclodextrinas, etc.), el empleo de dispersiones sólidas o la utilización de formulaciones lipídicas.

Muchas formulaciones lipídicas y dispersiones sólidas, por ejemplo, contienen el activo en forma no cristalina (amorfo, dispersión molecular) y, por tanto, evitan la necesidad de vencer la energía de cristalización para su disolución, a la vez que pueden favorecer la solubilización o estabilización de la supersaturación mediante el uso de surfactantes, lípidos o polímeros.

Las formulaciones lipídicas mimetizan el efecto posprandial de los alimentos, basado en que la ingestión de lípidos incrementa el estado de solubilización de los fármacos en el tracto gastrointestinal creando un microclima lipídico con un gradiente de concentración favorable al transporte hacia los lugares de absorción en dicho tracto.

Actualmente existe un enorme arsenal de excipientes lipídicos que permiten numerosas formulaciones basadas en ellos, como emulsiones, microemulsiones, micelas, liposomas, niosomas y varios sistemas autoemulsionables.

Dadas las ventajas de dichas formulaciones, durante las últimas décadas se ha investigado mucho para conseguir administrar formulaciones lipídicas transformándolas en formas sólidas, por su conveniencia en la administración y la producción, e incluso por sus ventajas en cuanto a estabilización de los sistemas coloidales (figura 1).

En la figura 2 se resumen los principales tipos de formulaciones lipídicas sólidas destinadas a uso oral para mejorar la solubilidad de activos farmacéuticos.

Tabla 2. Solicitudes de patentes internacionales por sector tecnológico

Sector tecnológico	Año de publicación					Tasa de crecimiento 2007-2011 (%)
	2007	2008	2009	2010	2011	
Ingeniería eléctrica						
Maquinaria eléctrica, aparatos, energía	101.013	105.591	111.876	116.009	122.697	5,0
Tecnología audiovisual	92.978	91.258	85.411	80.607	75.881	-5,0
Telecomunicaciones	68.915	69.804	60.808	56.417	49.533	-7,9
Comunicación digital	57.696	64.237	69.191	74.389	79.726	8,4
Procesos de comunicación básica	17.208	17.734	17.164	16.515	15.554	-2,5
Tecnología informática	123.504	134.493	133.072	130.052	134.272	2,1
Tecnologías de la información (métodos para la gestión)	19.370	21.684	25.022	23.261	23.532	5,0
Semiconductores	76.617	81.238	78.685	77.547	80.049	1,1
Instrumentos						
Ópticos	75.328	74.435	69.346	64.099	61.438	-5,0
De medidas	65.895	71.762	76.263	76.742	76.730	3,9
Análisis de materiales biológicos	11.218	11.345	11.778	11.390	11.694	1,0
Control	27.357	28.617	29.024	28.662	27.635	0,3
Tecnología médica	74.172	77.069	77.741	77.466	78.765	1,5
Química						
Química orgánica fina	52.609	53.873	53.009	52.559	51.271	-0,6
Biotechnología	33.929	35.654	37.652	38.423	40.849	4,7
Farmacéutica	73.345	73.769	72.126	69.258	69.311	-1,4
Química macromolecular, polímeros	27.627	28.345	28.800	28.683	28.748	1,0
Química de los alimentos	21.690	23.582	27.245	27.889	30.858	9,2
Materiales de química básica	38.920	41.085	42.322	43.795	45.115	3,8
Materiales, metalurgia	30.200	33.775	34.968	36.988	38.542	6,3
Tecnología de superficies, recubrimiento	29.348	30.732	32.792	33.215	33.954	3,7
Microestructural y nanotecnología	2.302	2.478	2.829	3.094	3.203	8,6
Ingeniería química	33.263	35.087	35.766	36.618	37.991	3,4
Tecnología ambiental	21.688	22.605	24.333	25.572	26.324	5,0
Ingeniería mecánica						
Manipulación	42.764	42.783	42.764	42.414	44.344	0,9
Herramientas para maquinaria	36.607	38.315	40.585	43.242	46.363	6,1
Motores, bombas, turbinas	41.891	43.573	48.156	48.372	48.423	3,7
Maquinaria textil y de papel	35.815	33.681	32.251	30.633	30.364	-4,0
Otras máquinas especiales	44.008	45.912	47.541	49.011	50.981	3,7
Procesos y aparatos térmicos	25.280	25.699	27.259	29.382	29.855	4,2
Elementos mecánicos	43.957	47.513	47.286	46.405	46.913	1,6
Transporte	65.237	67.717	70.542	67.015	65.439	0,1
Otros campos						
Muebles, juegos	44.201	44.837	43.666	42.564	42.031	-1,3
Otros bienes de consumo	31.831	31.974	32.119	32.172	33.306	1,1
Ingeniería civil	52.704	52.495	54.835	56.067	57.414	2,2

La tabla de tecnología de concordancia IPC (disponible en: www.wipo.int/ipstats/en) se utilizó para convertir símbolos de la IPC en 35 campos de tecnología correspondientes. Los datos se refieren a solicitudes de patentes publicadas.

Fuente: WIPO Statistics Database and EPO PATSTAT Database, octubre de 2013.

Tabla 3. Firmas que llenaron 26 o más solicitudes internacionales de aplicaciones de patentes en 2012

Clasificación	Nombre del aplicante	Origen	Aplicaciones internacionales en Madrid		
			2010	2011	2012
1	Novartis AG	Suiza	118	125	176
2	Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & Co	Alemania	112	98	160
3	L'Oréal	Francia	43	67	138
4	Glaxo Group Limited	Reino Unido	60	51	127
5	Société des Produits Nestlé, SA	Suiza	68	80	105
6	Richter Gedeon NYRT	Hungría	8	89	91
7	BSH Bosch und Siemens Hausgeräte GMBH	Alemania	65	74	90
8	Philip Morris Brands SARL	Suiza	137	110	88
9	Koninklijke Philips Electronics NV	Países Bajos	76	92	83
10	Egis Gyógyszergyár	Hungría	53	57	73
11	Zentiva Group, AS	República Checa	36	29	65
12	World Medicine Ilaçları Limited	Turquía	–	3	64
13	Volkswagen AG	Alemania	14	27	56
14	Siemens AG	Alemania	36	52	52
15	Microsoft Corporation	EEUU	30	15	51
16	Biofarma	Francia	14	14	50
16	Noao SA	Francia	–	–	50
18	Krka	Eslovenia	80	26	48
19	Merck KGaA	Alemania	–	26	45
20	Henkel AG & Co KGAA	Alemania	78	46	42
20	Saint-Gobain SA	Francia	7	27	42
22	Bayer AG	Alemania	23	48	41
22	Kowe Company Ltd	Japón	–	15	41
24	Tesco Stores Ltd	Reino Unido	19	21	39
25	Tribeka, Llc	Rusia	–	–	37
25	Philip Morris Bulgaria	Bulgaria	–	13	37
27	Avon Products, Inc	EEUU	11	15	35
27	Out Fit 7 Limited	Chipre	–	–	35
29	Bayerische Motoren Werke AG (BMW)	Alemania	42	75	34
29	Medi GMBH & Co KG	Alemania	–	16	34
31	Janssen Pharmaceutica Nv	Bélgica	66	68	33
32	Apple Inc	EEUU	49	50	32
33	ITM Enterprises, SA	Francia	32	26	31
34	Abercrombie & Fitch Europe, SA	Suiza	22	59	30
34	Daimler AG	Alemania	31	34	30
34	Spar Österreichische Warenhandels AG	Austria	22	23	30
34	Universal Entertainment Corporation	Japón	8	7	30
38	Almirall, SA	España	3	17	29
38	Alvogen Pharma Trading Europe	Bulgaria	–	3	29
38	Fast Lane Ventures, Llc	Rusia	–	–	29

(continúa)

Tabla 3. Firmas que llenaron 26 o más solicitudes internacionales de aplicaciones de patentes en 2012

Clasificación	Nombre del aplicante	Origen	Aplicaciones internacionales en Madrid		
			2010	2011	2012
38	Plunges Kooperatine Prekyba UAB	Lituania	1	4	29
42	Sanofi, SA	Francia	18	47	27
42	Audi AG	Alemania	12	18	27
42	Rhodia Operations	Francia	15	–	27
42	Zalando GMBH	Alemania	–	–	27
46	Griesson-De Beukelaer GMBH & Co KG	Alemania	8	16	26
46	Parfums Christian Dior	Francia	5	20	26
46	Pivovarna Union DD	Eslovenia	27	25	26
46	Poslovni Sistem Mercator, DD	Eslovenia	14	10	26
46	Syngenta Participaations Ag	Suiza	62	28	26

Fuente: WIPO Statistics Database, octubre 2013



Figura 1. Técnicas comunes para la transformación en sólido de sistemas lipídicos

Cada una de las citadas estrategias incluye un sinfín de posibilidades en cuanto a nuevas formulaciones y sistemas de producción, como oportunidades abiertas a la innovación y a la mejora. Los liposomas, por ejemplo, son una clase de forma farmacéutica en sí misma, así como muchos otros ejemplos.

Además del clásico problema de la solubilidad, otras necesidades y otras fuentes generan innovación en el mundo de los sistemas de liberación.

Ejemplos de ello serían la aplicación de tecnología proveniente de otros sectores, retos de barreras fisiológicas, la

necesidad creciente de vehiculizar macromoléculas, péptidos, etc., la aplicación creciente de ingeniería de partículas, retos de *target delivery*, tecnologías asociadas a la creciente vía de administración inhalada, o aplicaciones de *sustained release* diversas.

La tecnología de *hot-melt extrusion*, mediante la cual se preparan, por ejemplo, dispersiones sólidas de amorfo, utiliza la tecnología que se desarrolló en el mundo de la extrusión de plásticos décadas antes de su aplicación farmacéutica. Otro ejemplo clásico es la micronización, usada mucho antes en el sector de pinturas o alimentación.

Veamos un ejemplo de innovación orientada a resolver el problema de salvar barreras fisiológicas, como sería el caso de la piel, orientada a defender la entrada de agentes externos a nuestro organismo, y en la que la absorción a través del estrato córneo y epidermis puede representar un verdadero reto en algunos casos en que el principio activo no tiene las características adecuadas para una formulación estándar. El ejemplo en este caso serían las microagujas (*microneedles*). A pesar de que el concepto de microagujas existe desde hace décadas, el mayor avance se ha dado a partir del momento en que han estado disponibles nuevas tecnologías de fabricación de microdispositivos, permitiendo su preparación como: a) sistema indoloro para pretratamiento de la piel incrementando su permeabilidad; b) microagujas recubiertas de activo para su disolución en la piel; c) microagujas de polímero con activo encapsulado para su completa disolución, y d) microagujas huecas para infusión de activos (figura 3). Los últimos avances en este campo incluyen incorporación de microbombas, microreservorios y sensores electrónicos inteligentes.

Otro ejemplo de innovación, en este caso relativo a dispositivos de administración nasal, con sus ventajas inhe-

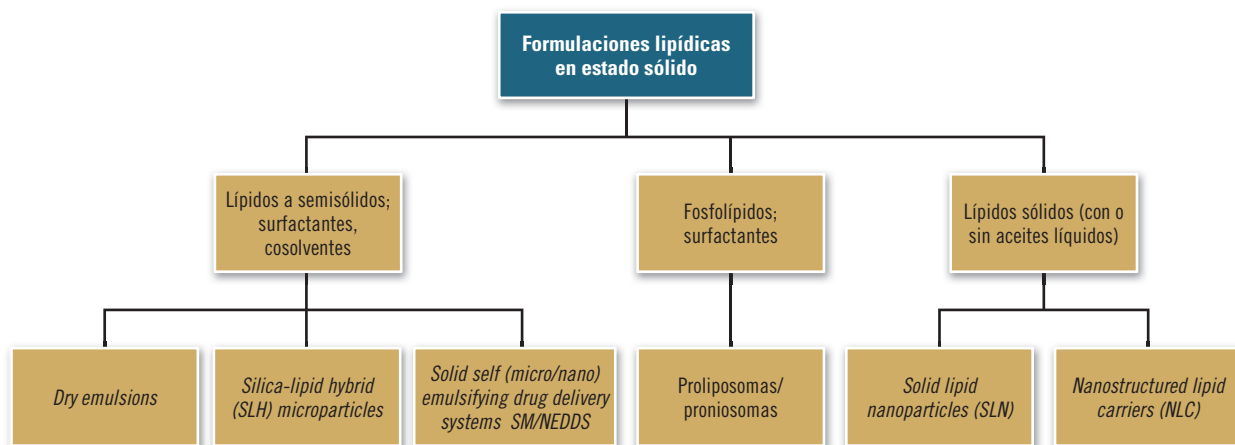


Figura 2. Principales tipos de formulaciones lipídicas sólidas destinadas a uso oral

rentes para evitar efecto de primer paso, o vía adecuada para péptidos, vacunas o productos biológicos, sin necesidad de inyección, tiene relación con un diseño directamente vinculado con la fisiología nasal. La tecnología bi-direccional impulsada por la propia respiración del paciente se basa en un dispositivo con una cánula bucal soldada a una nasal. Cuando el paciente inserta uno de los extremos, éste abre el canal nasal; una vez ubicado el otro extremo en la boca, la exhalación por la boca produce una presión positiva que eleva el paladar blando (*velum*) y aísla la cavidad nasal del resto del sistema respiratorio. El sistema evita simultáneamente la falta de coordinación que en sistemas tradicionales se da entre la administración y la inspiración, al tiempo que evita cualquier paso al tracto gastrointestinal (figura 4).

En gran número de ocasiones la fisiología es un recurso que se ha usado para innovar resolviendo nuevos retos, como por ejemplo la administración de forma conveniente de péptidos y macromoléculas. Así, recientemente se ha publicado gran número de artículos sobre la absorción bucal de este tipo de productos, mostrando también tendencia al respecto. La innovación en este campo se centra en sistemas de retención bucal, o en uso de nanotecnología para incrementar la absorción sin producir irritación por el uso de potenciadores de la absorción.



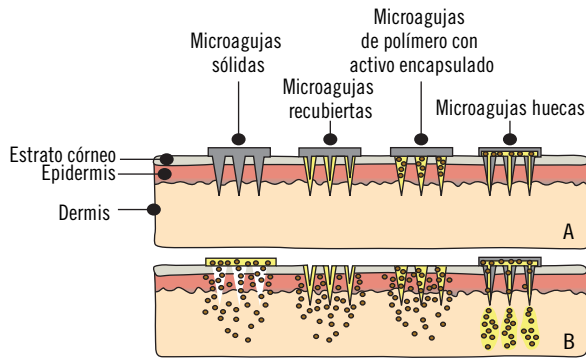


Figura 3. Mecanismo de penetración de las microagujas

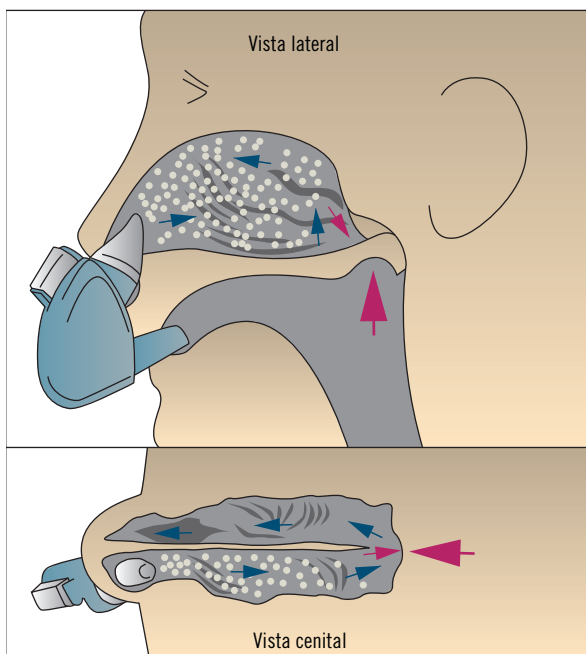


Figura 4. Dispositivo de administración nasal con tecnología bidireccional

En algunas ocasiones la liberación de fármacos requiere una direccionalidad muy específica sobre la diana para evitar efectos secundarios severos, como ocurre con los tratamientos de quimioterapia. En dichos casos se han ensayado con éxito los llamados *bacterial ghosts*. Se trata de la cubierta no desnaturalizada de bacterias gramnegativas con la estructura superficial intacta, que pueden mostrar afinidad por unión a células específicas del organismo (*drug targeting*). Dichos *bacterial ghosts* actúan como vehículo para liberar intracelularmente el activo citotóxico solo en las células cancerosas y no en las células no deseadas, evitando o reduciendo los efectos secundarios indeseados. *M. haemolytica* o *E. coli* son ejemplos de microorganismos que se han utilizado con esta técnica. El proceso en general requiere una lisis inicial de los microorganismos mediante

proteínas/plásmidos, seguida de centrifugado y lavado de las estructuras remanentes, y una posterior carga del activo mediante resuspensión de los *bacterial ghosts* liofilizados en una solución del activo y una posterior purificación.

Conclusión

En definitiva, son numerosos los ejemplos de innovación galénica, y también las fuentes de necesidad de la misma.

Quedan por mencionar muchos más campos de innovación, entre los cuales hay apasionantes ejemplos de ingeniería de partículas, en especial a escala nanométrica (nanocrystal, *silica porous nanoparticles*, técnicas de fluidos supercríticos, *spray freeze drying*), y otros muchos universos por explorar.

Quisiera concluir señalando que es imposible escribir sobre el tema sin dejar de mencionar muchos aspectos, y declarando que la inmensa cantidad de posibilidades que se abren cada día en nuestro campo es en sí una misma fuente de motivación fundamental para los científicos dedicados al apasionante mundo del desarrollo de sistemas de liberación, y al desarrollo en el sentido más amplio y general. ●

Bibliografía

Caon T, Jin L, Simoes CMO, Norton RS, Nicolazzo JA. Enhancing the buccal mucosal delivery of peptide and protein therapeutics. *Pharm Res* 2014. DOI 10.1007/s 1095-014-1485-1.

Djupestrand G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. *Drug Deliv Transl Res*. 2013; 1: 42-62.

Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Res*. 2012; 64: 1.547-1.568.

Ochoa M, Mousoulis C, Ziaie B. Polymeric microdevices for transdermal and subcutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Res*. 2012; 64: 1.603-1.616.

Paukner S, Kohl G, Lubitz W. Bacterial ghost as novel advanced drug delivery systems: antiproliferative activity of loaded doxorubicin in human Caco-2 cells. *J Control Release* 2004; 94: 63-74.

Porter CJH, Williams HD, Trevaskis NL. Recent advances in lipid-based formulation technology. *Pharm Res*. 2013; 30: 2.971-2.975.

Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *Eur J Pharm Sci*. 2013; 48: 371-384.

Tan A, Rao S, Prestidge CA. Transforming lipid-based oral drug delivery systems into solid dosage forms: An overview of solid carriers, physicochemical properties, and biopharmaceutical performance. *Pharm Res*. 2013; 30: 2.993-3.017.

World Intellectual Property Organization 2013 Report.