



SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS: RETO Y OPORTUNIDAD CIENTÍFICA PARA OFRECER NUEVAS TERAPIAS FRENTE A ENFERMEDADES SIN SOLUCIÓN MÉDICA

Entre los desafíos más apasionantes en la vida de los seres humanos se encuentra, sin lugar a dudas, el desarrollo de medicamentos. Las personas con esa vocación responden a un proceso inscrito en la ley natural, íntimamente ligado con la propia supervivencia y el cuidado a los demás.

PILAR CALVO,

Head of Analytical and Pharmaceutical Development en PharMamar.

En los primeros años del ser humano, se paliaban las enfermedades tal y como se iban descubriendo remedios en un proceso azaroso de interacción con la Naturaleza. Hoy en día, este **proceso está liderado por las empresas biofarmacéuticas y su personal altamente cualificado con la vocación de ofrecer, estando al servicio de la población, los avances científicos y lograr novedosos tratamientos frente a enfermedades que aún no tienen solución médica.**

El objetivo final de los que se dedican al desarrollo farmacéutico es que un principio activo logre llegar al lugar de acción en la concentración y tiempo adecuados para que produzca el efecto terapéutico esperado en los pacientes. Se dice pronto, pero no es un proceso nada fácil. Para lograrlo, es necesario conocer las relaciones existentes entre el fármaco o principio activo y el propio organismo y diseñar su forma farmacéutica o formulación para conseguir el objetivo deseado.

En este artículo se presentan los **sistemas de liberación de fármacos** como innovación fundamental en el desarrollo de nuevas terapias, los principales retos y oportunidades existentes según el tipo de fármaco y el futuro de los mismos con el advenimiento de las nuevas tecnologías. También se expone la necesidad de colaboración público-privada para lograr ofrecer las nuevas terapias a los pacientes. En este sentido, se destaca al consorcio ONCOLIBERYX, liderado por la farmacéutica española Pharma Mar para los años 2022-2025, que reúne a grupos

de investigación españoles punteros en nanomedicina y oncología con el fin de obtener nuevas terapias oncológicas basadas en compuestos de origen marino de la colección de Pharma Mar.

Caminando solo se llega más rápido, pero acompañado se llega más lejos

Aunque no se valora en la extensión que se debiera, ha sido gracias a los conocidos como sistemas de liberación de fármacos –*Drug Delivery Systems* en inglés– la causa por la que se ha logrado unas correctas propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas en los principios activos más innovadores que han llegado al mercado.

Sin las estrategias de *Drug Delivery*, las moléculas más prometedoras en cuanto a eficacia *in vitro* podrían desarrollar, una vez en el organismo, alta toxicidad, degradación, baja estabilidad en sangre, corta vida media, poca o nula permeabilidad en ciertos tejidos y/o efectos secundarios en otros órganos o tejidos no diana. Se hace necesario, por lo tanto, el desarrollo de estos sistemas para que mejoren el principio activo pudiendo realizar así el efecto terapéutico esperado.

La primera aproximación que se hizo en la industria farmacéutica relacionada con el *Drug Delivery* fue en 1952 con el desarrollo de Spansule® por parte de Smith, Kline & French Laboratories. Se trata de una tecnología de liberación sostenida basada en el control de la disolución del

fármaco contenido en la misma durante 12 horas, mediante una barrera de recubrimiento químico que limita la difusión del fármaco a los fluidos gastrointestinales. Desde entonces, la industria ha ido desarrollando soluciones de liberación de fármacos muy novedosas en su momento, como la inhalación, parches, inyectables o cápsulas hasta las más recientes como microesferas, nanocápsulas, liposomas y/o nanopartículas capaces de controlar la liberación y también dirigirse a un tejido en concreto. Recientemente han destacado las nanopartículas desarrolladas para las vacunas de mRNA frente al SARS-CoV-2 que han permitido a la sociedad hacer frente a una pandemia en tiempo récord. En la Figura 1 se recogen algunos de los principales avances innovadores en el campo de los *Drug Delivery Systems*.

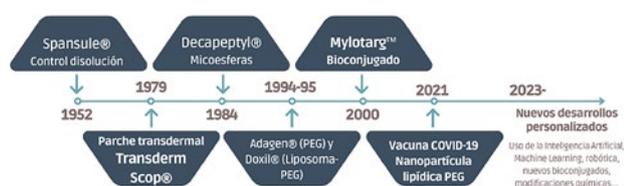


Figura 1. Línea del tiempo de los principales avances en los sistemas de liberación de fármacos.

Como resultado, tras décadas de esfuerzos investigadores nos encontramos ante un ámbito en creciente crecimiento que permite solucionar los diversos problemas de administración de moléculas muy prometedoras para enfermedades sin solución médica. No obstante, siguen presentándose numerosos retos que se exponen a continuación.

Principales retos en el Drug Delivery según el tipo de fármaco

De cara al diseño de nuevos sistemas de Delivery, es necesario conocer en primer lugar las características físico-químicas de la molécula tales como la estructura química, peso molecular, solubilidad, estabilidad en fluidos biológicos, dosis efectiva y tejido diana. Hoy en día las terapias en desarrollo suelen clasificarse en 5 tipos: *small molecules* (moléculas químicas), proteínas o péptidos, anticuerpos, ácidos nucleicos o células.

Los fármacos basados en **small molecules** presentan *a priori* la ventaja de una alta difusión a través de fluidos biológicos dado su pequeño tamaño siempre y cuando sean solubles en los mismos. Sin embargo, a día de hoy el 90% de los candidatos en preclínica no son solubles, por lo que requieren de un sistema de liberación que les permita transportarse en el organismo. Podría ser necesario, además, reducir la toxicidad, mejorar la permeabilidad a determinadas barreras y/o dirigirlo a algún tejido en concreto.

En el caso de los **péptidos o proteínas** (incluidos los anticuerpos) el desafío está en mejorar su estabilidad y reducir posibles inmunogenicidades ya que al ser macromoléculas biológicas suelen ser degradadas por proteasas o reconocidas por el sistema inmune. También pueden requerir mejorar la permeabilidad, la selectividad y buscar un método de administración no invasivo.

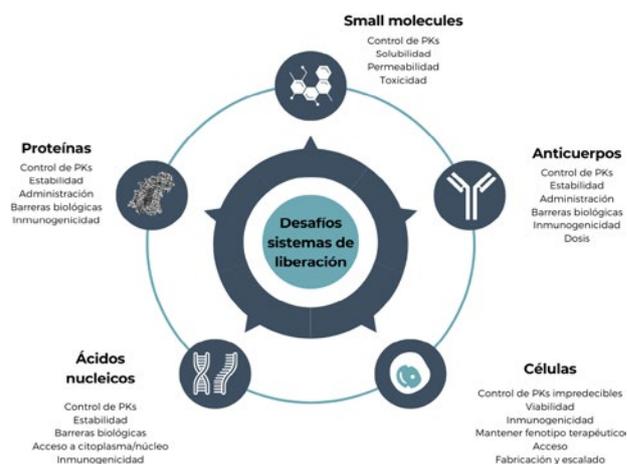


Figura 2. Resumen de los principales desafíos por tipo de fármaco por resolver con estrategias de Drug Delivery.

Respecto a los fármacos basados en **ácidos nucleicos** el sistema de liberación es crucial, ya que son moléculas muy susceptibles de la degradación por nucleasas presentes en el organismo como método de protección del sistema inmune frente a un ADN o ARN extraño. Además, el mecanismo de acción de estas moléculas tiene lugar en el citoplasma (mRNAs, siRNAs) o en el núcleo (ASOs, DNA, CRISPR) de la célula, por lo que requieren ser internalizados y liberarse del endosoma una vez dentro de la célula.

Por último, en el caso de **terapias celulares** ocurre que su tamaño es sustancialmente mucho mayor al de las anteriores categorías de fármacos lo que hace que puedan llegar a tener problemas para encontrar su lugar de acción. Además, el fenotipo de las células es muy dependiente de su ambiente y puede perder eficacia.

Todos estos desafíos han sido y están siendo abordado de diferentes formas. Por ejemplo, la **PEGilación** (unión a cadenas de polietilenglicol) para aumentar la vida media plasmática de proteínas (Adagen-PEG) o la encapsulación de *small molecules* en liposomas como Doxil® (doxirrubina liposomal PEGilada) para modificar la biodistribución y la toxicidad del fármaco.

En el caso de los ácidos nucleicos se han obtenido importantes avances realizando, desde la **modificación química** de los azúcares (Spinraza®, 2016), la encapsulación en nanopartículas lipídicas (Onpatro®, 2018) o la bioconjugación con, por ejemplo, N-acetilgalactosamina (GalNAc) (Givlaari®, 2019).



Las estrategias de *Delivery* en el caso de las terapias celulares están siendo abordadas con **microencapsulación** que modifiquen el microentorno de actuación, asegurando su función terapéutica. Todas estas posibilidades conforman un mercado global del *Drug Delivery* que se estima en USD 2.206,5 miles de millones para el 2026, con una tasa de crecimiento anual del 5,9%.

Uso de las nuevas tecnologías aplicadas al Drug Delivery

El futuro del *Drug Delivery* va a estar marcado muy posiblemente por el uso de las nuevas tecnologías. En el proceso de desarrollo de fármacos, ya hay algunas compañías que han desarrollado plataformas basadas en Inteligencia Artificial para el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos y se espera que dicha tecnología se aplique a todo el proceso de desarrollo de los mismos.

La **Inteligencia Artificial** se plantea también como una herramienta muy poderosa y aplicable en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación. Un software desarrollado

ad hoc sería capaz de tener en cuenta numerosos parámetros relacionados con la farmacocinética, farmacodinamia y biofarmacia y por lo tanto diseñar sistemas de liberación óptimos para cualquier tipo de molécula y patología. Además, podría tener en cuenta parámetros de mercado, como la posible escalabilidad y producción a gran escala del medicamento resultante.

Otra aproximación actualmente en desarrollo es la aplicación de la **electrónica** en la nanomedicina, diseñando dispositivos implantables capaces de controlar la liberación de fármacos según se den o no ciertas condiciones en el organismo.

Colaboración público-privada, esencial para lograr nuevos tratamientos

Ante este apasionante reto que, una vez superado, permitirá llevar al mercado numerosos tratamientos para pacientes que a día de hoy no tienen opción terapéutica, la colaboración público-privada se hace una vez más indispensable. Esto es principalmente debido a los numerosos parámetros y las diferentes áreas (física, química, biología, ingeniería) que se deben estar implicadas para el diseño y fabricación de estos *Drug Delivery Systems* con prometedoras aplicaciones médicas reales. Además, los sistemas de liberación desarrollados deben ser reproducibles y escalables en su producción de cara a poder realizar ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos con fiabilidad. Se hace por lo tanto indispensable la elevada caracterización de las formulaciones y estrictos controles de calidad con equipamiento de última generación.

En este sentido, en España destaca el recientemente creado consorcio **ONCOLIBERYX**. Está liderado por Pharma Mar y reúne a grupos de investigación de la Universidad de Santiago, País Vasco, Navarra y CIMA de cara a desarrollar sistemas únicos para moléculas de origen marino con actividad antineoplásica. Para ello, se cuenta con la ayuda de Colaboración Público-Privada CPP2021-008362 financiado por MICIN/AEI/10.13039/501100011033 y por la Unión Europea NextGenerationEU/PRTR que permite probar las innovaciones de las universidades en moléculas con desarrollo comercial que puedan, si así se logra, llegar a pacientes con cáncer en los próximos años.

Bibliografía

- [1] "The evolution of commercial drug delivery technologies". Ava M. Vargason et al. Nat Biomed Eng. 2021.
- [2] "The Future of Drug Delivery" Jingjing Gao et al. Chem. Mater. 2023.
- [3] "A Comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products" Hao Zhong. Pharmaceutics. 2018.
- [4] "Pharmaceutical Drug Delivery Market – Forecast to 2026". Markets and Markets Report.



7-12 Noviembre 2023
Alcalá de Henares, Madrid

19^a ASAMBLEA DE OTOÑO

Congreso europeo de estudiantes de farmacia.
El futuro del sector reunido en una oportunidad única en nuestro país.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA SALUD
TRANSFORMANDO LA ATENCIÓN SANITARIA

Para más información y colaboraciones, escribenos a sponsors-epsa.aa2023@feef.es



www.epsaaa2023.feef.es



@EPSAAA2023