

ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso como Académico de Número

**INGENIERÍA DE PARTÍCULAS: UNA HERRAMIENTA
INNOVADORA EN INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE
MEDICAMENTOS**

ILMO. SR. DR. RAMÓN MARTÍNEZ PACHECO

Discurso de contestación

EXCMO. SR. DR. JOSE LUIS VILA JATO

Santiago de Compostela

Octubre de 2006

INDICE

- PROLOGO
 - INTRODUCCIÓN
 - PROCEDIMIENTOS DE INGENIERÍA DE PARTÍCULAS
 - ATOMIZACIÓN
 - Atomización sobre fluidos criogénicos
 - Atomización y cristalización por ultrasonidos - NANONIZACIÓN
 - PRECIPITACIÓN-CRISTALIZACIÓN CONTROLADAS
 - TECNOLOGÍA DE FLUIDOS SUPERCRÍTICOS
 - Expansión rápida de disoluciones supercríticas
 - Antisolvente supercrítico
- APLICACIONES DE LA INGENIERÍA DE PARTÍCULAS.....
- SELECCIÓN Y PURIFICACIÓN DE POLIMORFOS
 - MEJORA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y LA BIODISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS POCO SOLUBLES
 - DISEÑO DE PARTÍCULAS PARA INHALACIÓN
 - DESARROLLO DE NUEVOS EXCIPIENTES
- CONCLUSION
- REFERENCIAS
- DISCURSO DE CONTESTACIÓN

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente,

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,

Sras y Sres.,

Constituye para mi un motivo de enorme satisfacción entrar a formar parte de la Academia de Farmacia de Galicia, por razones no sólo profesionales sino también, y no en menor medida, por razones afectivas. A mi más sincero agradecimiento a la Academia, quiero añadir mi compromiso ilusionado de trabajo.

Viajé desde Santander a Santiago de Compostela en octubre de 1970, parra iniciar la carrera de Farmacia, por supuesto, sin ser consciente de que este viaje no tendría retorno. Desde entonces, aquí han transcurrido mi vida familiar y mi vida profesional, encontrando siempre la mejor de las acogidas. Hoy puedo afirmar que me siento santiagués de adopción y me gustaría que estas palabras supusiesen mi personal elogio a la reconocida hospitalidad de Galicia.

En 1970, la Facultad de Farmacia agotaba sus años de ubicación en Fonseca y se encontraba en un momento de transición, al convivir en ella viejos maestros muy próximos a la jubilación como los profesores González-Carreró, Montañés y Charro, con otros que iniciaban o aún tenían por delante brillantes carreras académicas. No puedo dejar de recordar en este momento al profesor Cadórniga, figura decisiva para el desarrollo de la Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia en España, con el que, después, he tenido la fortuna de mantener una ininterrumpida relación personal y profesional. Me gustaría hacer una mención agradecida a los profesores Vila, Calleja, Miñones, Díaz-Fierros y Raviña, todos ellos excelentes docentes, a

los que debo buena parte de mi formación farmacéutica, que posteriormente me honraron con su amistad y con los que he compartido más de una aventura académica.

En 1975, animado por los profesores Vila y Llabrés, decidí prolongar mi estancia en Santiago para hacer mi tesis doctoral. En ese momento, el entonces Departamento de Farmacia Galénica, pasaba también por un momento de cambio después del traslado del profesor Cadórniga a Madrid y de la dispersión, hacia diversos puntos de España, para desempeñar brillantemente distintas actividades, de los doctores Arias, Cuña y Domínguez-Gil. Esta situación me permitió incorporarme inmediatamente a la actividad docente, a la que siempre he tenido un especial afecto. Finalizada la tesis doctoral, tomé la decisión - no sé si fue una decisión o algo ya asumido - de seguir la carrera universitaria. Ello me permitió asistir al crecimiento del hoy Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica que, bajo la dirección del profesor Vila, poco a poco se fue llenando de equipos, de proyectos, de colaboraciones con otras universidades, pero, sobre todo, de personas, de compañeros, de amigos. Fueron éstos, años inolvidables.

En los más de treinta años transcurridos desde mi incorporación al Departamento, tengo mucho que agradecer al profesor Vila y me gustaría destacar su decidido apoyo en los momentos siempre difíciles de pruebas y oposiciones, pero, sobre todo, su actitud abierta ante las iniciativas que le he planteado.

También quiero agradecer al profesor Llabrés, mi amigo Matías, su estímulo en los primeros años de mi formación y su espíritu, siempre, crítico.

Mi más sincero agradecimiento a todos mis compañeros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, con los que he compartido momentos buenos y menos buenos. Me gustaría hacerlo, de forma explícita con aquellos profesores con los que he trabajado día a día, al menos durante los últimos veinte años. Al profesor Angel Concheiro por su amistad y por su ayuda, siempre amable y llena de humor, y a los profesores Consuelo Souto, Jose Luis Gómez -Amoza y Mariana Landín por su constante apoyo y su sincera amistad.

Finalmente, quiero agradecer a Elena, mi mujer, su comprensión, al asumir conmigo lo que en los años setenta constituía una auténtica aventura - la de iniciar una carrera docente - y su constante apoyo

durante todos estos años, y a mis padres de los que siempre recibí el mayor de los alientos.

A todos, muchas gracias.

INTRODUCCION

Tal como he pretendido reflejar en el título de este discurso, es mi intención presentar un análisis del papel actual y de la proyección futura de la ingeniería de partículas en un campo como el diseño del medicamento en el que cada día se exigen unos niveles de eficacia y seguridad que sólo son alcanzables acudiendo a aproximaciones con alto contenido innovador.

En general, la innovación constituye un elemento esencial para que las empresas puedan mantener y mejorar su competitividad en cualquier ámbito y, de manera muy especial, en el campo farmacéutico. Como es bien sabido, las actividades de I+D en la industria farmacéutica responden a un doble objetivo: la introducción en el mercado de nuevos medicamentos que permitan hacer frente a necesidades terapéuticas no resueltas y el desarrollo de nuevas especialidades que contribuyan a mejorar, desde cualquier punto de vista, la eficacia de los tratamientos con fármacos ya conocidos.

Independientemente de que se trate de alcanzar uno u otro de estos objetivos, un aspecto fundamental en el desarrollo de los medicamentos es la incorporación de los fármacos a la forma de dosificación más adecuada. Desde el nacimiento de la Biofarmacia, a mediados del siglo pasado, se han producido continuos e importantes avances en el conocimiento del papel que juega la forma de dosificación en la consecución del efecto terapéutico óptimo (1) y hoy es un hecho perfectamente asumido que la visión de los fármacos no se puede limitar a su mera consideración como entidades químicas. Conviene señalar aquí que, en condiciones ambientales, la mayor parte de los fármacos son sólidos particulados, como también son sólidas la mayoría de las formas de dosificación a las que se

incorporan. Por lo tanto, para que la descripción de un fármaco sea completa resulta ineludible prestar atención, también, a sus propiedades físicas.

La preocupación de los farmacéuticos formuladores por la repercusión de ciertas propiedades físicas de los fármacos, en especial el tamaño de partícula, sobre la “estética, la elegancia y la estabilidad”(2) de los medicamentos es muy anterior al nacimiento de la Biofarmacia, pero fueron los trabajos publicados por Wagner y Levy a comienzos de la década de los sesenta del siglo pasado(3, 4, 5, 6) los que pusieron de manifiesto la necesidad de valorar más críticamente esta variable, incidiendo en su influencia sobre el comportamiento de los medicamentos en el organismo. El origen de estos trabajos se sitúa en la detección de numerosos problemas de ineficacia terapéutica asociados a la utilización de fármacos con un tamaño de partícula inadecuado (3). La incorporación de los avances en el conocimiento del proceso de disolución, que se habían iniciado con el clásico artículo de Noyes y Whitney en 1897 (7), resultó decisiva para entender el alcance potencial del tamaño de partícula como factor determinante de la eficacia terapéutica

Tomando estos hechos como punto de partida, se abordó la reformulación de un buen número de medicamentos acudiendo a los procedimientos - reducción mecánica y precipitación-cristalización - disponibles en ese momento, para modificar el tamaño de partícula de los fármacos. Ya en 1964 se había dado cuenta de la mejora del efecto clínico de al menos quince fármacos; entre ellos, dos tan representativos como la griseofulvina y la espironolactona (2).

A pesar de estos avances tan espectaculares, pronto se pudo comprobar que la reducción del tamaño de partícula no está exenta de problemas. Así, los procedimientos de división mecánica, que implican un intenso estrés térmico y mecánico, pueden inducir la degradación química del fármaco y provocar transiciones en su estructura cristalina. La aplicación de estas técnicas a biomoléculas encierra un considerable peligro de provocar su desnaturalización. Por su parte, los métodos convencionales de equilibrio entre fases dan lugar a productos potencialmente contaminados por disolventes orgánicos y tampoco están libres del peligro de desencadenar transiciones polimórficas y desnaturalizaciones. Por último, los procedimientos convencionales no son adecuados para combinar distintos componentes a nivel subparticular.

Hoy en día, es bien conocido que, además del tamaño de partícula, otras propiedades físicas de los fármacos tienen una gran importancia potencial (9). La forma, la distribución de tamaños, la porosidad, la rugosidad y la energía superficiales, resultan críticas para su correcta actuación, en especial si los fármacos se administran por vías alternativas a las convencionales. Técnicas como la microscopía electrónica de barrido, la impactación en cascada, la calorimetría diferencial de barrido, la porosimetría por intrusión de mercurio, junto con otras basadas en fenómenos como la adsorción de gases, la difracción de luz laser y la difracción y fluorescencia de rayos x (10, 11, 12, 13, 14) permiten, junto con una serie de modelos matemáticos desarrollados al efecto, una exhaustiva caracterización de los sólidos particulados.

La profundización en el conocimiento de la naturaleza de los fármacos, de las vías de administración y las formas de dosificación suministra criterios clave para delimitar a priori los requisitos a cumplir en relación con cada una de estas propiedades.

El problema que se plantea cuando se aborda la formulación de un fármaco es cómo conseguir que sus partículas combinen una serie de propiedades físicas de manera que su actuación resulte óptima.

Esta situación abre el camino a la ingeniería de partículas como instrumento esencial en el desarrollo farmacéutico.

Actualmente, más del 80% de los fármacos que se administran en formas sólidas, son objeto de tratamiento por técnicas más o menos sofisticadas de ingeniería de partículas, dirigidas a facilitar su procesado industrial y/o a mejorar su eficacia terapéutica (8). En muchos casos la trascendencia de la aplicación de estos procedimientos es tal que sin su concurso no cabría la posibilidad de plantearse el diseño de ciertas formas de dosificación. Por lo tanto, no resulta exagerado afirmar que la ingeniería de partículas se ha convertido en una herramienta, de uso habitual y de carácter innovador, en el ámbito del I+D farmacéutico.

PROCEDIMIENTOS DE INGENIERÍA DE PARTÍCULAS

En el esquema (Figura 1) se ha pretendido plasmar el estado actual de las técnicas de ingeniería de partículas que han encontrado mayor aplicación en el campo que nos ocupa.

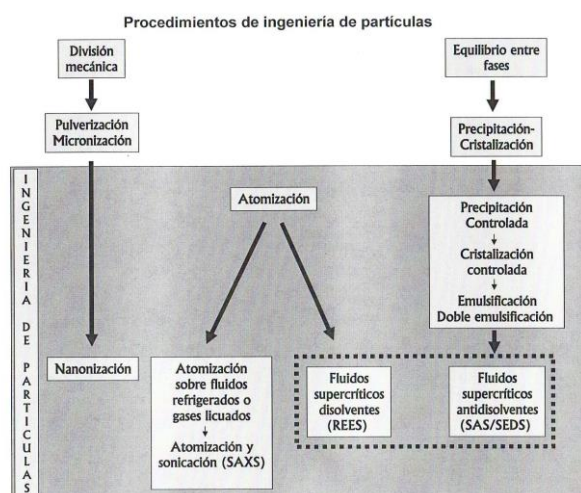


Figura 1.- Procedimientos de ingeniería de partículas aplicados en I+D de medicamentos.

Como puede observarse, algunas de ellas se derivan, en mayor o menor medida, de las dos aproximaciones clásicas ya citadas (es decir, la división mecánica y el equilibrio entre fases) y responden al objetivo genérico de paliar los inconvenientes y las limitaciones que le son propias.

ATOMIZACION

A la hora de presentar las técnicas de ingeniería de partículas es necesario referirse en primer lugar a la atomización. De hecho, el despegue de la ingeniería de partículas en el ámbito farmacéutico se produjo con la incorporación de esta técnica. Aunque como procedimiento de desecación, se utiliza en la industria láctea desde hace más de 150 años, sus primeras aplicaciones en Farmacia datan de mediados del siglo pasado, tal como se desprende de la revisión publicada en 1950 por Sidney Riegelman (15), autor que adquirió posteriormente un merecido renombre científico por sus novedosas y trascendentales aportaciones en el campo de la Farmacocinética.

En esencia, la atomización consiste en provocar la dispersión de una disolución o de una suspensión del sólido, en pequeñas gotículas que son rápidamente desecadas en una corriente de aire a presión (Figura 2). La desecación se produce a alta velocidad - raramente su duración va más allá de unos pocos segundos - debido a la elevada superficie de las gotículas y a su íntimo contacto con el aire. Las partículas, una vez desecadas, se recogen con ayuda de un separador ciclónico (16).

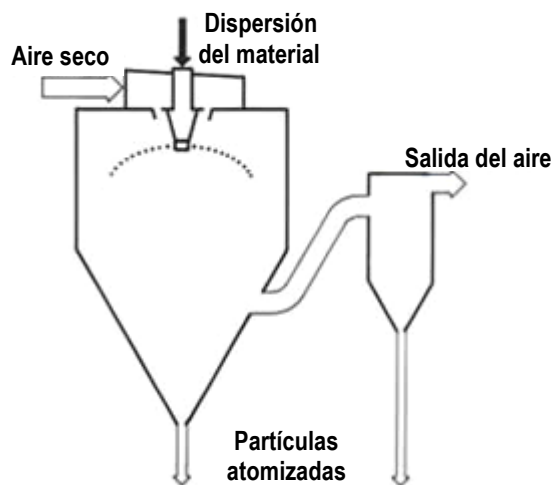


Figura 2.- Esquema de un equipo de atomización.

Aunque la temperatura del aire suele ser bastante elevada, el rápido enfriamiento que causa la evaporación del líquido y la corta duración del proceso, determinan que, en general, no se produzca la

degradación térmica de los materiales (16). Sin embargo, cuando se atomizan fármacos de naturaleza peptídica, las intensas fuerzas de cizalla que se desarrollan en el proceso de formación de las gotículas pueden dar lugar a su desnaturalización (17). El empleo de agentes protectores, especialmente azúcares y tensoactivos, permite atenuar este problema (18, 19, 20, 21).

Regulando la presión y la temperatura del aire y la concentración de fármaco en el líquido de alimentación, es posible modular, en cierta medida, la forma y la porosidad de las partículas atomizadas (16). En cambio, las posibilidades que ofrece la atomización para ajustar la distribución de tamaños son escasas. También, la adición de cosolutos, como manitol y cloruro sódico permite modificar, en ciertos casos, la energía superficial y la morfología de las partículas (22, 23).

Para mejorar la eficacia de esta técnica, se han desarrollado numerosas variantes entre las que me gustaría destacar las siguientes:

Atomización sobre fluidos criogénicos

Esta variante, que se desarrolló en la Universidad de Texas (24, 25), consiste en dispersar el líquido de alimentación que contiene el fármaco junto con agentes solubilizantes y crioprotectores, directamente sobre nitrógeno líquido u otros líquidos criogénicos, para formar partículas congeladas de tamaño micrométrico que, posteriormente se desecan por liofilización (Figura 3). En fármacos cristalinos este procedimiento provoca una evolución, casi cuantitativa, hacia formas amorfas y permite obtener partículas de estructura muy porosa. También se ha demostrado su utilidad para desecar sustancias peptídicas como la insulina o la albúmina sérica bovina (25).

Atomización y cristalización por ultrasonidos (SAXS)

En la Figura 4 se esquematiza esta variante de la atomización (26) que consiste, en esencia, en recoger las gotículas atomizadas sobre un vaso de cristalización que contiene un no-disolvente del fármaco. La aplicación de ultrasonidos, induce una nucleación muy homogénea y permite obtener partículas cristalinas de forma próxima a la esférica y con una distribución de tamaños muy homogénea (Figura 5). Por ello, las partículas procesadas por SAXS se desagregan con suma facilidad.

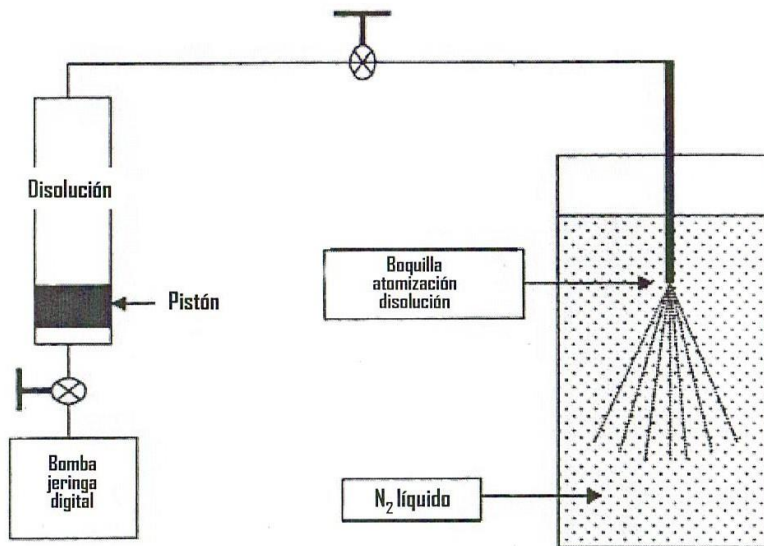


Figura 3.- Representación esquemática de un proceso de atomización sobre nitrógeno líquido.

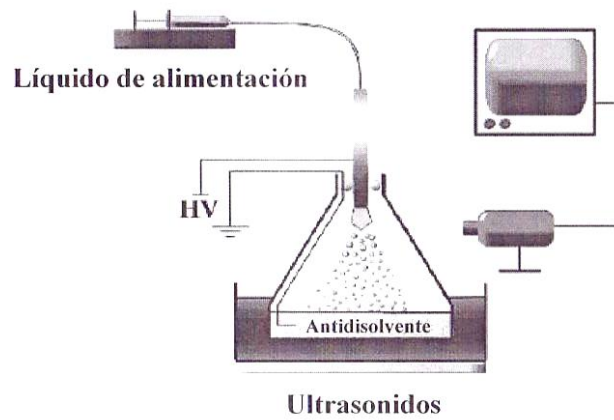


Figura 4.- Representación esquemática de un proceso SAXS.



Figura 5.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de partículas de paracetamol sometidas a los tratamientos indicados.

Otros procedimientos relacionados con la atomización requieren el empleo de disoluciones en fluidos supercríticos y serán objeto de comentario más adelante.

NANONIZACION

Una segunda línea de desarrollo de los procedimientos de ingeniería de partículas, se deriva directamente de los procesos clásicos de pulverización por división mecánica. Estos procesos, incluso en sus versiones más avanzadas como puede ser la micronización o pulverización neumática que utiliza corrientes de aire a presión como fuente de energía (Figura 6), no permiten reducir el tamaño de partícula por debajo de unas pocas micras. La marcada tendencia a la agregación de los productos micronizados es consecuencia de su elevada energía superficial (27).

La nanonización es un procedimiento de pulverización húmeda que fue patentado en 1992 por Liversidge y col (28). *Elan Drug Delivery* (24) adquirió posteriormente la patente y lo comercializa como NanoCrystal®. Esta técnica que permite obtener partículas cristalinas de tamaño nanométrico, comparte numerosas características con los procedimientos convencionales de

pulverización, como evidencia la estructura de los equipos que utiliza (Figura 7).

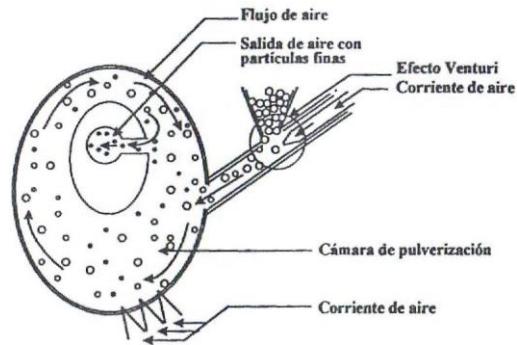


Figura 6.- Representación esquemática de un equipo de micronización.

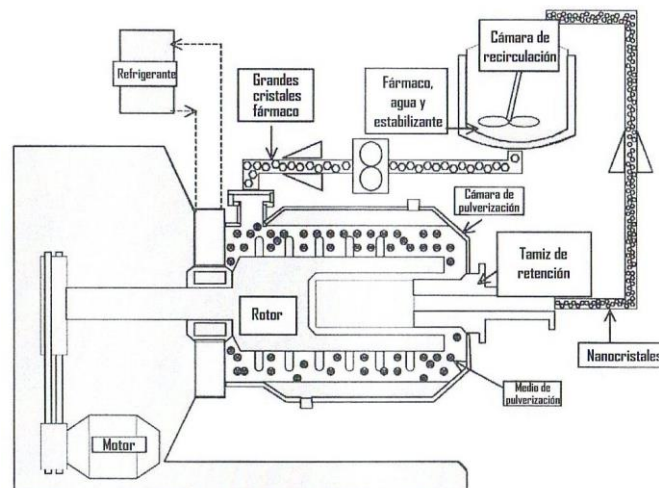


Figura 7.- Estructura de los equipos de nanonización.

Como medio de pulverización se usan esferas de óxido de zirconio o de resina de poliestireno fuertemente reticulada, de unos 3 milímetros de diámetro. Las fuerzas de cizalla de alta energía y las generadas por impacto de las esferas promueven la reducción del tamaño de los cristales hasta valores nanométricos (200-500 nm) (Figura 8). Dado que se trata de una pulverización húmeda, el

producto final es una nanosuspensión, que puede ser liofilizada o desecada para la preparación de formas parenterales u orales.

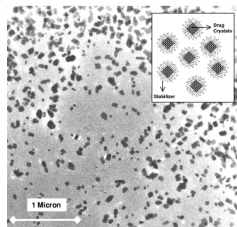


Figura 8.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas cristalinas de naproxeno obtenidas por nanonización.

La forma de las partículas resultantes depende mayoritariamente de la morfología de los cristales de partida y de sus planos de fractura, aunque también está condicionada por su interacción con el agente estabilizante, que es un elemento clave en este procedimiento. El agente estabilizante debe favorecer la humectación superficial de los cristales y proporcionar una barrera estérica o iónica que evite la aglomeración o la agregación de las nanopartículas formadas. Hasta el momento, la selección del agente estabilizante se lleva a cabo por procedimientos empíricos y los estabilizantes más utilizados son excipientes de uso tan frecuente en Tecnología Farmacéutica, como los derivados celulósicos, los polisorbatos o las povidonas (29, 30).

La aplicación de este procedimiento requiere tiempos de pulverización muy prolongados, normalmente de días, que implican riesgos apreciables de contaminación de los materiales. Finalmente, aunque se está avanzado en la adaptación del método para el procesado de biomoléculas, sigue existiendo un cierto peligro de desnaturalización de estos productos (31).

PRECIPITACION-CRISTALIZACION CONTROLADAS

Los procedimientos convencionales de precipitación-cristalización permiten ejercer sólo un cierto control sobre el tamaño medio de las partículas-cristales y prácticamente nulo sobre la distribución de tamaños. Además, cuando se aplican estas técnicas no es posible modular eficazmentela cristalinidad (32).

La Compañía Dow Chemical (33) ha desarrollado recientemente un procedimiento de precipitación controlada que

permite obviar alguno de estos inconvenientes, sobre la base del control estricto de la temperatura en la zona de precipitación y de la incorporación de agentes estabilizantes como poloxamer y polivinilpirrolidona (Figura 9). Si se reduce la temperatura de precipitación, es posible conseguir partículas de tamaño inferior a 1 μm que mantienen la cristalinidad de material de partida. La limitación más importante de este procedimiento radica en las escasas posibilidades de control sobre la distribución de tamaños, llegando a obtenerse con frecuencia distribuciones bimodales o, incluso, trimodales.

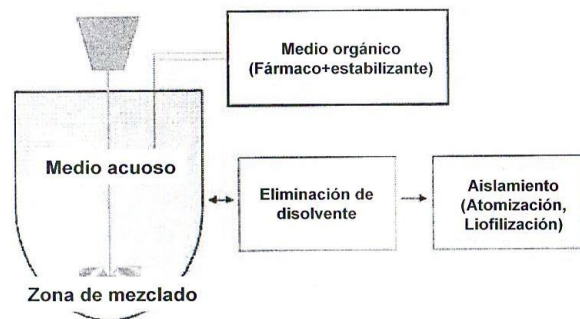


Figura 9.- Representación esquemática del procedimiento de precipitación controlada desarrollado por Dow Chemical.

En esta misma línea, el procedimiento de cristalización controlada de Bristol-Myers Squibb (34) se basa en el mantenimiento de niveles de supersaturación muy bajos por adición de ácidos o álcalis a velocidad programada, utilizando algoritmos que permiten minimizar la velocidad de nucleación (Figura 10). De esta forma, se hace más eficaz la modulación de características tan importantes como el tamaño y la energía superficial de los cristales.

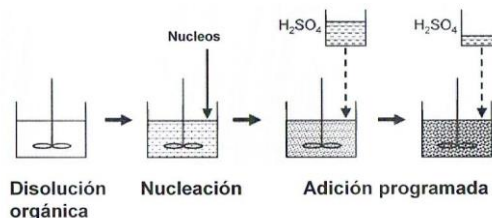


Figura 10.- Esquema del procedimiento de cristalización controlada desarrollado en Bristol-Myers Squibb.

Las técnicas de emulsificación por evaporación del disolvente se han empleado mayoritariamente para conseguir la encapsulación de fármacos, con vistas al desarrollo de sistemas de liberación controlada basados en materiales poliméricos. En el campo de la ingeniería de partículas su interés procede de las posibilidades que ofrecen para la modulación de la porosidad (35). La emulsificación simple conduce a la obtención de partículas esféricas de baja porosidad, mientras que la doble emulsificación da lugar a micropartículas de morfologías, tamaños y porosidades variadas (Figura 11). Cuando la diferencia entre los tamaños de los glóbulos y de los microglóbulos de la doble emulsión es suficientemente grande se obtiene micropartículas muy porosas con estructura típica de “panal” (Figura 12).

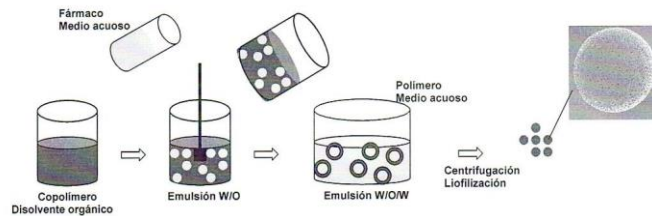


Figura 11.- Esquema de un proceso de doble emulsificación.

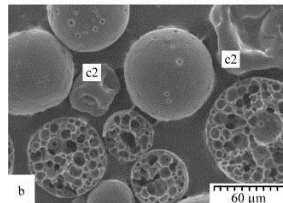


Figura 12.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de partículas obtenidas por un procedimiento de doble emulsificación.

TECNOLOGIA DE FLUIDOS SUPERCRITICOS

A pesar de los logros conseguidos con las técnicas comentadas hasta el momento, las innovaciones más importantes que se han producido en los últimos años están en su mayor parte ligadas al empleo de los llamados fluidos supercríticos. Como se muestra en la Figura 1, las técnicas de fluidos supercríticos combinan ideas propias

de los procesos de atomización y de los de precipitación-cristalización.

Los fluidos supercríticos son gases o líquidos a temperatura ambiente que se mantienen a temperatura y presión superiores a las críticas (Figura 13). En la región supercrítica, el fluido existe como una sola fase que presenta simultáneamente muchas de las propiedades ventajosas de los líquidos y de los gases. Así, su densidad favorece la capacidad disolvente, mientras que la difusividad de los solutos se mantiene en valores propios de un gas, lo que facilita enormemente la transferencia de masa. Además, los fluidos supercríticos son compresibles, de manera que su densidad y su capacidad disolvente, se pueden modificar notablemente mediante pequeños cambios de presión y de temperatura (36). El anhídrido carbónico, sin duda, es el fluido supercrítico más utilizado, ya que su punto crítico (31.2°C y 7.4 MPa) permite manejarlo como tal en condiciones no extremas. Además, se trata de un material no inflamable, no tóxico (reconocido como generalmente seguro o GRAS) y su precio es muy reducido (37).

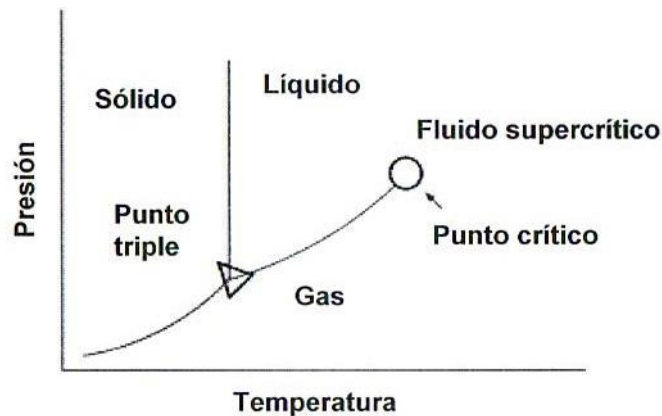


Figura 13.- Diagrama de fases de un compuesto puro.

Aunque ya en 1879 Hogarth dio cuenta de la posibilidad de precipitar como “nieve” los productos disueltos en un fluido supercrítico por simple reducción de la presión, hubo que esperar hasta la década de los 70 del pasado siglo para que el uso de los fluidos supercríticos se llegara a considerar como una alternativa a los procesos convencionales de extracción y de destilación. Su

aplicación más popular, la obtención de café descafeinado sin residuos de disolventes orgánicos, en especial de cloruro de metileno (38), ha dado paso a un crecimiento espectacular de estas técnicas en campos como la cerámica (39), la cromatografía (40), la química de polímeros y la microelectrónica (41) y, a partir de la década de los 90, en el campo de la Tecnología Farmacéutica (37).

Aunque, hasta el momento actual, se han descrito más de una decena de métodos de ingeniería de partículas basados en el empleo de fluidos supercríticos, en realidad todos ellos son variantes de dos procedimientos básicos, que consisten en su utilización bien como disolventes o bien como antidisolventes de los productos a procesar. A continuación presentaré los rasgos más destacados de estas dos aproximaciones básicas.

Expansión rápida de disoluciones supercríticas

En este método, conocido por las siglas anglosajonas RESS (rapid expansion of supercritical solution) el fluido supercrítico se utiliza como disolvente. La disolución se somete a una rápida expansión, haciéndola pasar a alta velocidad a través de una boquilla. Como consecuencia de ello, la densidad y la capacidad disolvente del fluido se reducen drásticamente, produciéndose la precipitación de las partículas (Figura 14).

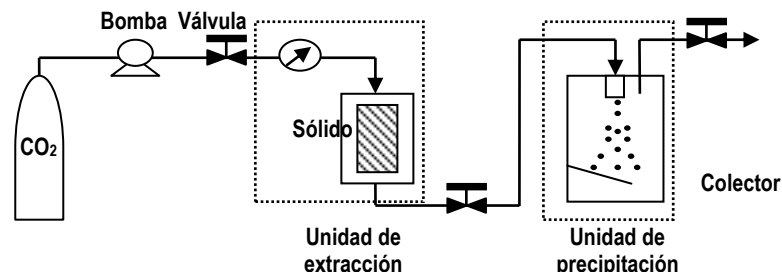


Figura 14.- Representación esquemática del procedimiento RESS con fluidos supercríticos.

Un requisito obvio para la aplicación de la modalidad RESS es que el producto sea soluble en el fluido supercrítico. Ciertas características del sólido resultante, como el tamaño, la distribución de tamaños o la morfología de las partículas, dependen mayoritariamente de las condiciones de expansión y de la concentración en el fluido supercrítico (42). La simplicidad de esta modalidad es, probablemente, responsable del escaso control que es

posible ejercer sobre el tamaño y la morfología de las partículas. Además, las temperaturas a las que tiene lugar la expansión del fluido supercrítico pueden ser responsables de la destrucción de materiales peptídicos (43)

Antidisolvente supercrítico

El método SAS (Supercritical Anti-Solvent) es complementario del anterior, ya que hace posible la cristalización de sustancias poco solubles en el fluido supercrítico (44). Para ello, los productos se disuelven en un disolvente orgánico, miscible con el fluido supercrítico. La precipitación se produce como consecuencia de la expansión del fluido supercrítico y la evaporación del disolvente (Figura 15). Algunos de los disolventes más empleados, como el dimetilsulfóxido y la dimetilformamida, pueden ser responsables de la inestabilización de ciertos fármacos (45, 46).

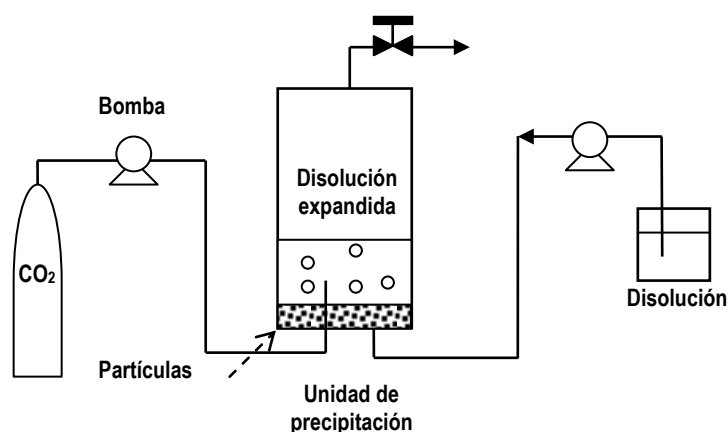


Figura 15.- Representación esquemática del procedimiento SAS con fluidos supercríticos.

En esta modalidad, las características de las partículas se controlan, fundamentalmente, por ajuste de los valores de presión y temperatura en la cámara de precipitación (47). Para que el control sobre las propiedades de las partículas resulte eficaz es necesario mantener constantes los niveles de sobresaturación (48)

El mayor inconveniente del método es que puede dar lugar a productos contaminados con residuos de disolvente, lo que hacen necesaria una posterior fase de lavado, que se lleva a cabo con el propio fluido supercrítico.

Entre las numerosas variantes de este procedimiento destacaré aquí la conocida por las siglas SEDS (solution enhanced dispersión by supercritical fluids), patentada por Hanna y York (48) que utiliza una boquilla coaxial con una cámara de mezclado (Figura 16). De esta forma se mejora la homogeneidad de la mezcla de la solución orgánica de fármaco y fluido supercrítico, formándose partículas de tamaño muy reducido (49). Estas características hacen posible un control muy eficaz del tamaño y de la morfología de las partículas (50).

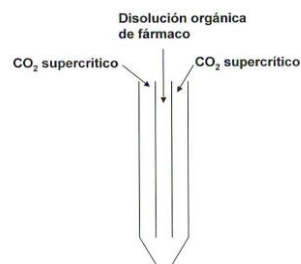


Figura 16.- Esquema de la boquilla coaxial utilizada en la modalidad SEDS con fluidos supercríticos.

Además, esta variante se adapta con facilidad para el procesado de sustancias hidrosolubles, como péptidos y proteínas, dispersando sus disoluciones acuosas en el fluido supercrítico y en el disolvente orgánico mediante el empleo de una boquilla coaxial de tres componentes (49).

APLICACIONES DE LA INGENIERIA DE PARTÍCULAS

SELECCIÓN Y PURIFICACIÓN DE POLIMORFOS

Son numerosos los fármacos que presentan polimorfismo; es decir, que pueden adoptar estructuras cristalinas diferentes. Los polimorfos de un compuesto se diferencian en sus propiedades termodinámicas, espectroscópicas, superficiales y mecánicas (51). El polimorfo más estable de un compuesto es el que presenta la más alta densidad de empaquetamiento molecular, junto con los valores más reducidos de energía libre y de fugacidad y presión de vapor, así como de solubilidad y velocidad de disolución (52). El destino de los polimorfos menos estables y de las formas no cristalinas (amorfas) es la transformación en el polimorfo más estable, si bien la transformación de las formas metaestables se puede producir a velocidades muy lentas. Las formas metaestables, por su mayor solubilidad y velocidad de disolución, se pueden utilizar con ventaja sobre la forma más estable (53)

En la actualidad, las autoridades sanitarias exigen una completa definición de las características polimórficas de los nuevos fármacos (54) con el objetivo de garantizar la selección del más adecuado a efectos de biodisponibilidad y de estabilidad.

Un buen ejemplo de los problemas que pueden derivarse del polimorfismo es el del ritanovir (55). Dos años después de su comercialización se comprobó que se transformaba en una forma más estable y, por lo tanto, menos soluble. Como consecuencia de ello se producían reducciones importantes en la biodisponibilidad, que obligaron a replantear su formulación.

Como ya se indicó previamente, algunos de los procedimientos de modulación del tamaño de partícula pueden inducir cambios polimórficos de origen térmico o causados por el uso de disolventes orgánicos (56). Estas transiciones, aunque sean cuantitativamente poco importantes, pueden acelerar el proceso de conversión a otro polimorfo, reduciendo la energía de activación del proceso (57).

La ingeniería de partículas con fluidos supercríticos, y en especial la modalidad SEDS, no sólo permite evitar transiciones no deseadas, sino que también hace posible la obtención del polimorfo más adecuado en estado de alta pureza. En el caso del salbutamol (58), que se utiliza habitualmente en su forma cristalina, es bien conocido que la micronización convencional induce la formación de fármaco amorfo en proporciones considerables (6%). Por el contrario, un tratamiento equivalente con CO₂ supercrítico mantiene en el 100% la cristalinidad del producto de partida. Esta misma técnica ha servido para obtener, con un elevado grado de pureza, polimorfos de salbutamol de alta estabilidad, que no experimentan transiciones apreciables en cinco años como mínimo (59). En el caso de la carbamacepina, de la que se conocen cuatro polimorfos diferentes, es posible obtener, de forma cuantitativa, cualquiera de ellos simplemente regulando la presión y la temperatura del fluido supercrítico (60).

Aplicando esta tecnología se ha conseguido incluso aislar polimorfos con propiedades mejoradas, antes desconocidos. Un nuevo polimorfo de fluticasona obtenido por este procedimiento mostró notables ventajas sobre las formas previamente conseguidas por cristalización convencional o por micronización (61). Finalmente, el empleo de fluidos supercríticos ha permitido simultanear la optimización del tamaño de partícula y de la estructura cristalina de fármacos como el sulfatiazol (62) o la flunisolida (63).

Por otra parte, es bien conocido que las impurezas generadas en los procesos de síntesis, extracción o cristalización de fármacos pueden tener efectos muy marcados sobre la morfología de los cristales (64). Este hecho se puede utilizar para mejorar las propiedades de las partículas. La incorporación selectiva de aditivos (conocida, aplicando un símil deportivo como “dopaje”) permite introducir cambios en la estructura cristalina de fármacos polimórficos con el fin último de optimizar sus propiedades biofarmacéuticas.

Por ejemplo, el dopaje de clorpropamida con urea permitió transformar cuantitativamente su polimorfo A en el polimorfo metaestable C empleando la técnica RESS (65). El rasgo más innovador de este procedimiento radica en la posibilidad que ofrece de conseguir simultáneamente y en una sola etapa la reducción del tamaño de partícula, el dopaje cristalino y la conversión polimórfica (66).

Por último, la modalidad SEDS se ha mostrado muy eficaz como técnica de separación de isómeros. Por ejemplo, partiendo de la efedrina racémica se consiguen, en una sola etapa de cristalización, proporciones superiores al 90% de un determinado isómero (67).

MEJORA DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y DE LA BIODISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS POCO SOLUBLES

Más del 40% de los fármacos de desarrollo reciente presentan una insuficiente hidrosolubilidad (68, 69). Para estos fármacos, la disolución constituye normalmente la etapa limitante en su absorción oral; es decir, pertenecen a la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) (70). En general, su biodisponibilidad es incompleta, errática y muy dependiente de factores como la ingestión concomitante de alimentos (71).

Aunque se han puesto a punto numerosas aproximaciones tecnológicas para obviar este problema (72, 73, 74, 75), quizá la más directa y también la más atractiva, sobre todo si el fármaco se administra en dosis elevadas, consiste en reducir su tamaño de partícula buscando el consiguiente incremento en la velocidad de disolución.

Como ya se ha comentado, el empleo de procedimientos convencionales de división mecánica y de cristalización no está exento de problemas y cuenta con limitaciones importantes cuando se requiere alcanzar tamaños de partícula inferiores a 1 μm (75).

Algunos procedimientos de ingeniería de partículas permiten descender hasta el rango nanométrico y conseguir así espectaculares incrementos en la superficie específica de los materiales. Los resultados obtenidos con la aplicación de estos procedimientos sobre fármacos como el naproxeno, la carbamacepina o la griseofulvina son una buena prueba de la utilidad de estos métodos para incrementar su velocidad de disolución y, en definitiva, su biodisponibilidad.

En la Figura 17 se muestran los espectaculares incrementos en la velocidad de disolución de naproxeno que se producen como consecuencia de su modificación a través de un procedimiento de precipitación controlada. Con este mismo fármaco, se observaron notables incrementos en la velocidad de absorción en voluntarios sanos tras su nanonización utilizando PVP como agente estabilizante (76).

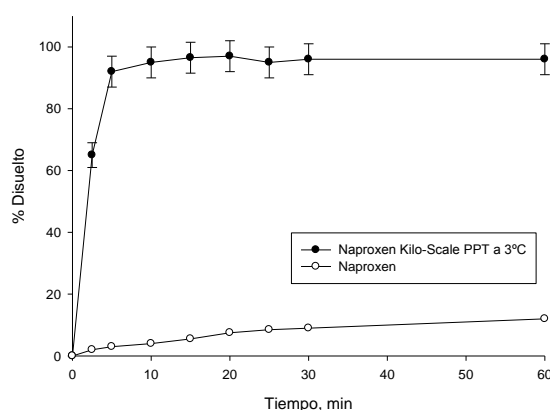


Figura 17.- Curvas acumuladas de disolución de naproxeno no tratado y obtenido por precipitación controlada a 3°C.

El danazol es un fármaco extremadamente insoluble en el que se han centrado numerosos estudios de aplicación de técnicas de ingeniería de partículas (77, 78, 79). En la Figura 18 se muestran los marcados efectos de la nanonización con Poloxamer 407 y de la precipitación controlada sobre su velocidad de disolución. Como consecuencia de estos efectos, la nanonización reduce sensiblemente los efectos de la ingestión concomitante de alimentos sobre su absorción (Figura 19).

La atomización sobre nitrógeno líquido produjo unos efectos similares sobre la velocidad de disolución de este fármaco. Esta misma técnica se aplicó también con muy buenos resultados para incrementar la velocidad de disolución de la carbamacepina (79). Finalmente, la utilización de la modalidad RESS con CO₂ supercrítico dio lugar a una velocidad de disolución de griseofulvina muy superior a la obtenida con el fármaco micronizado (80).

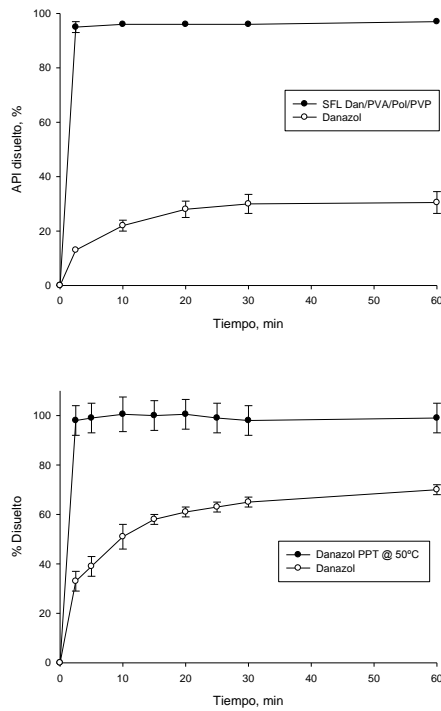


Figura 18.- Curvas medias acumuladas de disolución de danazol no tratado y danazol sometido a nanonización o a precipitación controlada a 50°C.

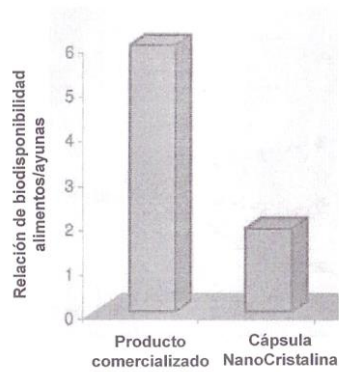


Figura 19.- Modificación de la biodisponibilidad de danazol por administración concomitante de alimentos en una especialidad comercializada y en una cápsula conteniendo nanocristales.

De la utilidad práctica que encierran estas aproximaciones habla claramente el hecho de que se encuentren ya comercializadas

cuatro especialidades (Tabla 1) que incorporan principios activos nanonizados (81).

Especialidad	Fármaco	Forma de dosificación
Rapamune	Sirolimus	Comprimidos
Emend	Aprepitant	Cápsulas
TriCor	Fenofibrate	Comprimidos
Megace	Megestrol	Suspensión oral

Tabla 1.- Especialidades farmacéuticas que contienen fármacos canonizados.

DISEÑO DE PARTÍCULAS PARA INHALACIÓN

La administración de medicamentos por inhalación se encuentra en clara expansión, no sólo para el tratamiento de procesos asmáticos, fibrosis quística y otras patologías pulmonares, sino también para la administración de fármacos buscando una acción sistémica (82). Para alcanzar este último objetivo, la vía pulmonar ofrece un área de absorción amplísima – entre 35 y 140 m²- y un epitelio fino y altamente vascularizado. Sin embargo, los pulmones también cuentan con medios para la eliminación de partículas muy eficaces como el sistema mucociliar y los macrófagos alveolares. Dado que la efectividad de estos sistemas es muy dependiente del tamaño de las partículas inhaladas (83), esta variable adquiere una importancia crítica.

Por otra parte, entre los aerosoles para administración pulmonar, los inhaladores de polvo seco están ganando una aceptación cada vez mayor frente a los que utilizan propulsores gaseosos, en especial desde que se suscribió el Protocolo de Montreal, que limita severamente el uso de los propulsores clorofluorados (84).

Para que las partículas sólidas se depositen a nivel pulmonar, deben tener un tamaño inferior a unas 5 micras y, si se pretende que alcancen los estratos pulmonares más profundos, inferior a unas 3 micras. Es importante resaltar que estas cifras se refieren al diámetro aerodinámico que, de forma aproximada, se obtiene multiplicando el diámetro físico de las partículas por la raíz cuadrada de su densidad (85). Este hecho hace posible que partículas de diámetro claramente superior a 5 micras alcancen eficazmente los pulmones si su densidad

se reduce suficientemente incrementando su porosidad. Este efecto ha sido resaltado recientemente por Dunbar y col (86) tras estudiar, por centelleo de rayos γ , la deposición pulmonar de partículas placebo de alta porosidad, elaboradas por atomización y marcadas con ^{99}Tc . Como puede observarse, Figura 20, las partículas de 3 μm de diámetro aerodinámico experimentan una intensa deposición pulmonar, que es claramente superior a la de las 5 μm , que incluso son parcialmente retenidas en la zona orofaríngea.

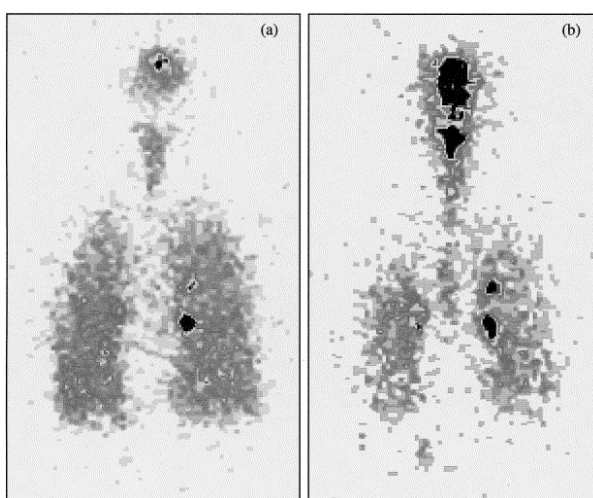


Figura 20.- Imágenes de centelleo de rayos γ de deposición pulmonar de partículas placebo de 3 μm (a) y de 5 μm (b) de diámetro aerodinámico.

En un amplio estudio, desarrollado de forma conjunta por investigadores del MIT y de la Universidad de Pensilvania, se evaluó recientemente el comportamiento de diferentes partículas placebo obtenidas por atomización a partir de mezclas de excipientes GRAS (87). Los autores concluyeron que la mayor eficacia de inhalación corresponde a las partículas con diámetro aerodinámico comprendido entre 1 y 3 μm . Además, se observó que la albúmina y la dipalmitoilfosfatidilcolina son coadyuvantes muy útiles para esta finalidad, ya que ofrecen amplias posibilidades de modulación del tamaño y de la densidad de las partículas atomizadas. A modo de ejemplo, en la Figura 21 se muestran los efectos de la proporción de la dipalmitoilfosfatidilcolina sobre estas propiedades.

El grupo de Robert Langer (88) ha sido pionero en el desarrollo de partículas para inhalación de baja densidad y alta porosidad. La

inhalación de partículas muy porosas, obtenidas por doble emulsificación, y cargadas con insulina o con testosterona condujo a mejoras espectaculares de la biodisponibilidad de ambos fármacos comparativamente con partículas poco porosas obtenidas por emulsificación simple.

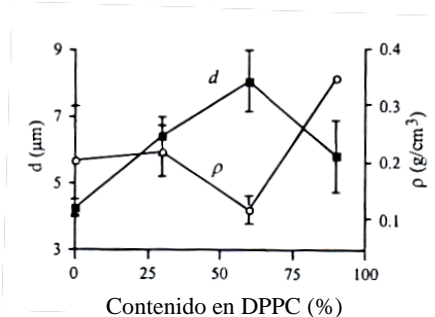


Figura 21.- Efectos del contenido en dipalmitoilfosfatidiscolina (DPPC) sobre el diámetro y la densidad de partículas obtenidas por atomización.

Por otra parte, y como ya se ha comentado, las partículas de tamaño reducido muestran una clara tendencia a la aglomeración, tendencia que está condicionada también por la energía superficial y por la morfología de las partículas (89). En los inhaladores de polvo seco esta tendencia debe ser controlada para que pueda producirse una descarga eficaz.

La importancia del necesario proceso de desagregación en la descarga de los dispositivos de aerosolización es una de las principales conclusiones de un estudio desarrollado por el grupo de Peter York de la Universidad de Bradford (90, 91) con partículas de salmeterol. Utilizando un impactador de cascada, se demostró la superioridad de las partículas obtenidas con CO₂ supercrítico aplicando la técnica SEDS sobre las elaboradas por micronización (Figura 22). La más fácil dispersabilidad de las partículas de origen supercrítico tiene su origen en su densidad y energía superficial más bajas y en su mayor tamaño y cristalinidad. La utilización de metanol, como cosolvente, junto con el fluido supercrítico dio lugar a mejoras apreciables en la dispersabilidad de las partículas.

En esta misma línea, el estudio comparativo de las propiedades de partículas de un decapeptido utilizado para la estimulación ovárica

en procesos de reproducción asistida, obtenidas por micronización, atomización clásica y atomización sobre nitrógeno líquido (92) permitió llegar a conclusiones muy interesantes. Las tres técnicas proporcionaron partículas “respirables”, aunque las partículas obtenidas por atomización clásica presentan una distribución de tamaños más homogénea que los micronizados, de mayor resistencia mecánica que las atomizadas sobre nitrógeno líquido.

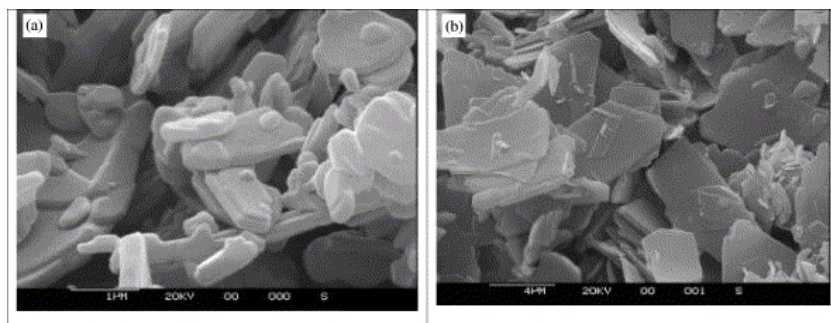


Figura 22.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de partículas de salmeterol obtenidas por micronización (a) y por SEDS con CO₂ supercrítico (b).

También se ha evaluado la incidencia de la morfología de las partículas sobre su dispersabilidad. Los resultados de los estudios llevados a cabo por Chew y Chan (93) prueban que las partículas no porosas de seroalbúmina humana con superficie “arrugada” (Figura 23) presentan una mayor dispersabilidad que las partículas esféricas lisas de la misma proteína.

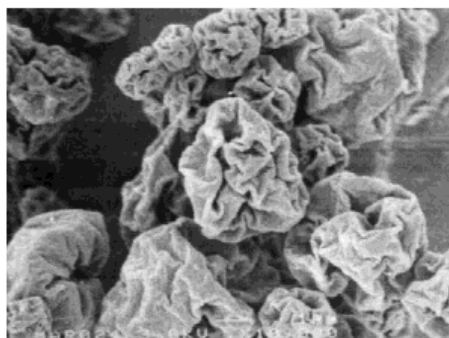


Figura 23.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de una partícula “arrugada” de seroalbúmina humana.

Otro aspecto al que se ha prestado atención es la incidencia de la modalidad SAS de CO₂ supercrítico, sobre la estabilidad de biomoléculas para inhalación, así como sobre el tamaño y la morfología de las partículas generadas. El proceso no provoca pérdidas apreciables en la actividad biológica de la lisozima. Por el contrario la albúmina sufre una desnaturalización próxima al 50% y la desoxiribonucleasa experimenta una amplísima desnaturalización (94).

DESARROLLO DE NUEVOS EXCIPIENTES

La utilidad de la ingeniería de partículas no se circunscribe a la modulación de las propiedades físicas de los fármacos, sino que también alcanza a un campo tan importante como es el desarrollo de nuevos excipientes.

Sin duda, una de las principales limitaciones a la hora de introducir nuevos excipientes en el ámbito farmacéutico, es la económica. Los excipientes, como componentes de los medicamentos que son, están fuertemente regulados para garantizar su seguridad. Esto determina que la introducción de un nuevo excipiente resulte muy costosa (95). La creación y puesta en marcha del IPEC (Internacional Pharmaceutical Excipient Council) encargado de la armonización de las especificaciones de los excipientes, no ha hecho sino incrementar el rigor de los requisitos de pureza, seguridad y estandarización de estos materiales (96). Además, y a diferencia de lo que ocurre con los nuevos principios activos, la recuperación posterior de las inversiones realizadas resulta muy problemática (97).

En esta situación, la atención se ha centrado en el desarrollo de excipientes que son modificaciones, fundamentalmente físicas, de los ya aprobados o bien combinaciones de éstos, con lo que se reducen drásticamente los gastos previos a su comercialización.

Estos hechos resultan particularmente relevantes en el campo de la compresión directa, en el que los procesos de elaboración de comprimidos dependen, en buena medida, de las propiedades de los excipientes. Así, las propiedades físico-mecánicas que garantizan el éxito de este grupo de excipientes se refieren a buenas propiedades de flujo, facilidad para formar comprimidos y reducida sensibilidad a los agentes lubricantes y a la humedad. La práctica totalidad de los excipientes de compresión directa incumplen alguno o algunos de estos requisitos de funcionalidad. Por ello, en la década de los 90

comenzaron a introducirse los denominados excipientes coprocesados, que son combinaciones a nivel intraparticular de dos, y raramente de más, excipientes ya existentes que se obtienen por técnicas de ingeniería de partículas (98).

El coprocesado no es, por lo tanto, una simple mezcla de dos o más excipientes, sino que con él se busca una sinergia entre las propiedades favorables de sus componentes junto con la eliminación o la atenuación de sus deficiencias (99). Esto equivale a afirmar que el desarrollo de excipientes coprocesados, cuyas etapas se esquematizan en la Figura 24, requiere un conocimiento en profundidad de la conducta de compresión y de las relaciones entre las propiedades químicas, estructurales y mecánicas de estos materiales y las características de los comprimidos a que dan lugar (100).

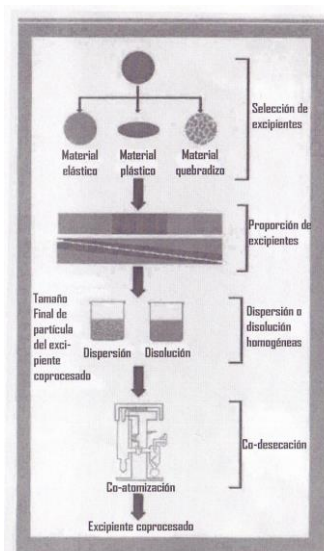


Figura 24.- Etapas del desarrollo de excipientes coprocesados.

En la Tabla 2 se muestra la composición y las características más relevantes de los principales excipientes coprocesados para compresión directa hoy disponibles. Como puede observarse, en todos los casos sus componentes son productos largamente utilizados en el campo de la formulación (101).

Fijémonos en uno de los excipientes coprocesados más característicos, el que se comercializa como Cellactose®, que contiene un 75% de α -lactosa monohidrato y un 25 % de celulosa

(102). Sus partículas resultan muy esféricas y con poros de tamaño considerable (Figura 25). Su comprimibilidad; es decir, la facilidad con la que origina comprimidos de adecuada resistencia mecánica, se atribuye a un efecto sinérgico entre los procesos de fragmentación de la lactosa y de deformación plástica de la celulosa (103). Además, la estructura de sus partículas (núcleo celulósico y cubierta de lactosa) determina que su higroscopicidad resulte mucho menor que la de la celulosa. A estas ventajas hay que añadir la superioridad del Cellactose frente a otros excipientes coprocesados en cuanto a propiedades de flujo y facilidad de formación de comprimidos (104).

Composición	Nombre comercial	Empresa	Ventajas
Lactosa, Kollidon 30 y Kollidon CL	Ludipress	BASF	Reducida higroscopicidad Buenas propiedades de flujo
Lactosa y celulosa	Cellactose	Meggle	Alta comprimibilidad Compresión a bajo coste
Celulosa microcristalina y dióxido de silicio	Prosolv	Penwest	Excelentes propiedades de flujo Reducida friabilidad Excelentes propiedades mecánicas
Celulosa microcristalina y goma guar	Avicel CE-15	FMC Corp	Palatabilidad mejorada
Carbonato cálcico y sorbitol	ForMaxx	Merck	Distribución de tamaños de partícula controlada
Celulosa microcristalina y lactosa	Microcelac	Meggle	Excelente capacidad de incorporación de principio activo
Beta-lactosa y lactitol	Pharmatose DCL40	DMV	Reducida sensibilidad a lubricantes Alta comprimibilidad
Lactosa y almidón de maíz	StarLac	Roquette	Excelentes propiedades de flujo
Almidón de maíz y maltodextrina	UNI-PURE LD	NS-CC	Reducida tendencia a la exfoliación Fácil deformación plástica
Almidón de arroz y celulosa microcristalina	-	-	Excelente comprimibilidad Reducida friabilidad Rápida disgregación

Tabla 2.- Composición y características de algunos excipientes coprocesados.

Sin embargo, en una serie de estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio (105) (106) se puso de manifiesto que, junto con una aplastante superioridad del Cellactose frente a dos excipientes de la misma composición y granulometría elaborados por granulación vía seca (excipiente B) y por extrusión-esferonización (excipiente C),

en lo que se refiere a propiedades mecánicas de los comprimidos, se observan lagunas, de indudable importancia, en el diseño de este excipiente coprocesado. Así se observó que si el proceso de compresión produce la eliminación de los macroporos presentes en las partículas, se producen retrasos muy notables en la disgregación de los comprimidos y una lentísima disolución de principios activos poco hidrosolubles, como furosemida. La Figura 26 resulta muy ilustrativa al respecto. Esta lenta disgregación y cesión de principio activo se atribuyó a que, en ausencia de los citados macroporos, el acceso de los líquidos acuosos a los núcleos celulósicos de las partículas se ve dificultado por la cubierta de lactosa que, al disolverse, origina disoluciones de marcada viscosidad. Estos hechos no hacen más que poner de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento de las propiedades y de las relaciones entre las distintas propiedades de estos materiales, incluyendo especialmente aquellas con claras implicaciones biofarmacéuticas que pueden ser determinantes de su funcionalidad.

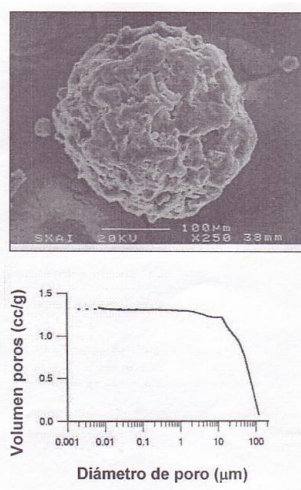


Figura 25.- Fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido de una partícula de Celactose y curva acumulada de distribución de tamaño de poro del excipiente.

A pesar de estas dificultades, en la actualidad continúa la introducción de nuevos excipientes coprocesados, como es el caso del recientemente desarrollado a base de almidón de arroz y celulosa microcristalina que reúne mejores propiedades de flujo y de compresión que el Cellactose y da lugar a comprimidos que completan su disgregación en tiempos extremadamente cortos(107).

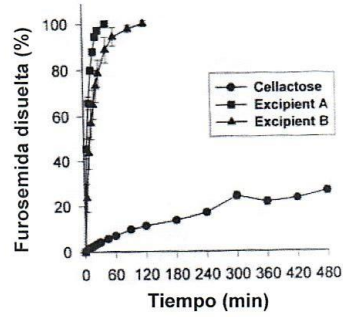


Figura 26.- Curvas acumuladas de disolución de furosemida a partir de comprimidos elaborados con los excipientes indicados.

Finalmente, investigadores del Departamento de Química de la Universidad de Virginia han evaluado en colaboración con Laboratorios Pfizer la eficacia de la eliminación con flúidos supercríticos de disolventes residuales como ácido fórmico y formaldehído, en distintos materiales, lo que constituye un primer paso para incorporar esta tecnología al desarrollo de nuevos excipientes (108).

CONCLUSIÓN

Los requerimientos, cada vez más exigentes, en lo que se refiere a las propiedades físicas de las partículas de los fármacos, y también de los excipientes, que se incorporan a los sistemas de liberación de medicamentos, han encontrado en la ingeniería de partículas una herramienta muy valiosa y de enorme proyección de futuro. Los importantes avances producidos en la modulación del tamaño medio y de la porosidad de las partículas y, en menor medida de su distribución de tamaños y sus propiedades superficiales, no pueden calificarse sino de espectaculares. Aunque hoy se dispone de un buen número de procedimientos, adaptados para la consecución de distintos objetivos, es necesario todavía recorrer un largo camino para que sea posible disponer de partículas “a medida”.

En este camino, que tiene un claro carácter multidisciplinar en el que confluyen áreas como Ingeniería Química, Físico-Química, Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, el farmacéutico debe seguir jugando el papel destacado que le corresponde, lo que, como siempre, dependerá directamente de su formación.

REFERENCIAS

- 1.- Wagner, J.G. Biopharmaceutics: Absorption aspects. J. Pharm. Sci. 50, 359-387, 1961.
- 2.- Fincher, J.H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. J. Pharm. Sci. 57, 1825-1835, 1968.
- 3.- Wagner, J.G. biopharmaceutical: Gastrointestinal absorption aspects. Antibiot. Chemother. Adv. 12, 53-84, 1964.
- 4.- Wagner, J.G. Method of estimating relative absorption of a drug in a series of clinical studies in which blood levels ... measured after single and/or multiple doses. J. Pharm. Sci. 56, 652-653, 1967.
- 5.- Levy, G. y Miller K.E. Determination of drug absorption rates without chemical assay. J. Pharm. Sci. 53, 1301, 1964.
- 6.- Levy, G. y Hollister L.E. Inter and intrasubject variations in drug absorption kinetics. J. Pharm. Sci. 53, 1446-1452, 1964.
- 7.- Documetzidis, A. y Macheras, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. Int. J. Pharm. 321, 1-111, 2006
- 8.- York, P. Strategies for particle design using supercritical fluid technologies. PSTT 2, 430-440, 1999
- 9.- Martin Del Valle, E.M. y Galan, M.A. Supercritical fluid technique for particle engineering: Drug delivery applications. Rev. Chem. Eng. 64, 33-69, 2005
- 10.- Allen, T. Particle size measurements. Vol. I. Powder samplig and particle size measurements. (5^a ed.) Chapman & Hall, London, 1997

- 11.- Allen, T. Particle size measurements. Vol. II. Surface area and pore size determination (5^a ed.). Chapman & Hall, London, 1997
- 12.- Ford, J.L. y Timmins, P. Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications. Ellis Horwood, Chichester, 1989
- 13.- Van Grienen, E. Y Markowicz, A.A. eds. Handbook of x-ray spectrometry: methods and techniques. Marcel Dekker, New York, 1993
- 14.- Cliff, M.J., Gutierrez, A. y Ladbury, J.E. A survey of the year 2003 literature on applications of isothermal titration calorimetry. *J. Mol. Recognit.* 17, 513-523, 2004
- 15.- Riegelman, S. Applications of spray drying techniques to pharmaceutical powders. *J. Am. Pharm. Assoc.* 39, 440-450, 1950.
- 16.- Master, K. Spray Drying Handbook. Longman Scientific and Technical, Essex, 1991.
- 17.- Bittner, B. y Kissel, T. Ultraatomization for spray drying: a versatile technique for the preparation of protein loaded biodegradable microspheres. *J. Microencapsul.* 16, 325-341, 1999.
- 18.- Broadhead, J., Ronan S.K.F., Jan, I y Rhodes, C.T. The effect of process and formulation variables on the properties of spray dried β -galactosidase. *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 458-467, 1994.
- 19.- Labrude, P., Rasolomanan, M, Vigneron, C., Tirón, C. y Chailott, B. Protective effects of sucrose on spray drying of oxyhemoglobin. *J. Pharm. Sci.* 78, 223-229, 1989.
- 20.- Maa, Y. F., Mgyuen, P.A., Andya, J.D., Sweeney, T.D., Shire, S.J. y Hsu, C.C. Effects of spray drying and.....
- 21.- Liao, Y.H., kBrown, M.B., Jones, S.A., Nazir, T. y Martin, G.P. The effect of polyvinyl alcohol on the in-vitro stability and delivery of spray-dried protein particles from surfactant-free HFA 134a-based pressurized metered dose inhalers. *Int. J. Pharm.* 304, 29-39, 2005.
- 22.- Chan, H.K., Clark, A., Gonda, I., Mumnthaler, M y Hsu, C. Spray dried powders and powder blends of recombinant human desoxyribonuclease (rhDNase) for aerosol delivery. *Pharm. Res.* 14, 431-437, 1997.

23.- Adler, M., Unger, M. y Lee, G. Surface composition of spray dried particles of bovine serum albumin/trehalose/surface. *Pharm. Res.* 17, 863-870, 2000.

24.- Rogers, T.L., Melsen, A.C., Hu, J., Brown, J.M., Sarkari, M., Young, T.J., Johnston, K.P. y Willian III, R.O. A novel particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: Spray-freezing into liquid. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54,271-280, 2002.

25.- Rogers, T.L., Hu, J., Yu, Z., Johnston, K.P. y William III, R.O. A novel particle engineering technology: spray-freezing into liquid. *Int. J. Pharm.* 242, 93-100, 2002

26.- Kaerger, J.S. y Price, R. Processing of spherical crystalline particles via a novel solution atomization and crystallization by sonication (SAXS) technique. *Pharm. Res.* 21, 372-381, 2004.

27.- Rehman, M., Kippax, P. Y York, P. Particle engineering for improved dispersión in drug powders inhalers. *Pharm. Technol. Eur.* Sept. 34-39, 2003

28.- Liversidge, G.G., Cundy, K.C., Bishop, J.F. y D.A. Czekai, D.A. Surface modified drug nanoparticles. U.S. Patent 5145684, 1992

29.- E. Merisko-Liversidge, E., Liversidge, G.G. y Cooper, E.R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.* 18, 113-120, 2003

30.- Kibbe, A.H. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3^a Ed. AphA y PhP, Washington 2000.

31.- Lizio, R., Damm, M., Sarlikiotis, A.W., Bauer, H.H. y Lehr, C.M. Low temperature micronization of a peptide drug in a fluid propellant: case study cetorelix. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2, 1-7, 2001

32.- Kim, S., Wei, C. y Kiang, S. Particle engineering using power ultrasound. *Org. Process Res. Dev.* 7, 1002-1006, 2003.

33.- Hitt, J.E. Tucker, C.J., Evans, J.C., Curtis, C.A. y Svenson, S. Process to precipitate drug particles. U.S. Patent n° 2003/0049323 A1, 2003.

34.- Kim, S., Lotz, B., Lindrud, M., Girard, K., Moore, T., Magarajan, K., Alvarez, M., Lee, T., Nikfar, F., Davidovich, M., Srirastara, S. y Kiang, S. *Org. Process Res. Dev.* 9, 894-901, 2005.

35.- Rosca, I.D., Watari, F. y Vo, M. Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation. *J. Control. Release* 99, 271-280, 2004.

36.- Fages, J., Lochard, H., Letorneau, J.J., Sauceau, M. y Rodier, E. Particle generation for pharmaceutical applications using supercritical fluid technology. *Powder. Technol.* 141, 219-226, 2004

37.- Knez, Z. y Weidner, E. Particle formation and particle design using supercritical fluids. *Curr. Opin. Solid-State Matter. Sci.* 7, 353-361, 2003

38.- Jung, J. y Perrot, M. Particle design using supercritical fluids: Literatura and patent survey. *J. Supercrit. Fluids* 20, 179-219, 2001

39.- Sarrade, S., Guizard, C. y Rios, G.M. New applications of supercritical fluids and supercritical fluid processes in separation. *Sep. Purif. Technol.* 32, 57-63, 2003

40.- Marr, R. Y Gamse, T. Use of supercritical fluids for different processes including new developments – a review. *Chem. Eng. Proceed* 39, 19-28, 2000

41.- Perut, M. Supercritical fluids applications: industrial development and economic issues. *Ind. Eng. Chem. Res.* 39, 4531-4535, 2000

42.- Phillips, E.M. y Stella, V.J. Rapid expansion from supercritical solutions: applications to pharmaceutical processes. *Int. J. Pharm.* 94, 1-10, 1993

43.- Johnson, K.A. Preparation of peptide and protein powders for inhalation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 26, 3-15, 1997

44.- Rehman, S.M., Shekunov, B.Y., York, P. y Colthorpe, P. Solubility and precipitation of nicotinic acid in supercritical carbon dioxide. *J. Pharm. Sci.* 90, 1570-1582, 2001

45.- Yeo, S.D., Lim, G.B., Debenedetti, P.G. y Bernstein, H. Formation of microparticulate protein powders using a supercritical fluid anti-solvent. *Biotechnol. Bioeng.* 41, 341-346, 1993

46.- Jackson, M. y Mantsch, H.H.. Beware of proteins in DMSO. *Biochem. Biophys. Acta* 1078, 231-235, 1991

47.- Jovanovic, N., Bouchard, A., Hofland, G.W., Witkamp, G., Crommelin, D.J. y Jiskoot, W. Stabilization of proteins in dry powder formulations using supercritical fluid technology. *Pharm. Res.* 21, 1955-1969, 2004

48.- Hanna, M y York, P. PCT Patent Application WO 95/01221, 1995

49.- Polakodaty, S. y Cork, P. Phase behavioural effects on particle formation processes using supercritical fluids. *Pharm. Res.* 16, 976-985, 1999

50.- York, P., Hanna, M., Shekunov, B.Y. y Humphreys, G.O. Microfine particle formation by SEDS (Solution enhanced dispersion by supercritical fluids): scale-up by design. *Proc. Resp. Drug Deliv.* VI, 169-175, 1998

51.-Brittain, H.G. Polymorphism in pharmaceutical solids. Marcel Dekker, New York, 1999

52.- Yu, L., Reutzel, S.M. y Stephenson, G.A. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *Pharm. Sci. Technol. Today* 1, 118-127, 1998

53.-Raw, A.S., Furness, M.S., Gill, D.S., Holcombe, F.O. y Yu, L.X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphs in abbreviated new drug applications. *Ad. Drug. Deliv. Rev.* 56, 397414, 2004

54.- Raw, A.S. y Yu, L.X. Pharmaceutical solid polymorphs in drug development and regulation. *Ad. Drug. Dev. Rev.* 56, 235-236, 2004

55.- Morisette, S.L., Soukasene, S., Levinson, D., Cima, M.J. y Almarsson, O. Elucidation of cristal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 2180-2184, 2003

56.- Pasquali, I., Bettini, R. y Giordano, F. Solid-state chemistry and particle engineering with supercritical fluids in pharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Sci.* 27, 299-320, 2006

57.- York, P. Particle design, a "supercritical" sigue for the pharma industry. *Pharm. Vision*, 28-30, 2000

- 58.- Feely, J. G. Tomado de ref. 8
- 59.- Beach, S., Latham, D., Sidgwick, C., Hanna, M. y York, P. Control of the physical form of salmeterol xinafoate. *Org. Process Res. Dev.* 3, 370-376, 1999
- 60.- Cooper, S.M. PCT Patent Application WO98/17676, 1998
- 61.- Bettini, R., Bonsái, L., Castoro, V., Rossi, A., Zema, L., Gazzaniga, A. y Giordano, F. Solubility and conversión of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 281286, 2001
- 62.- Gosselin, P.M., Thibert, R., Preda, M. y McMullen, J.M. Polymorphic properties of micronized carbamazepine produced by REES. *Int. J. Pharm.* 252, 225-233, 2003
- 63.- Kordikowski, A., Shekunov, T. y Cork, P. Polymorph control of sulfathiazole in supercritical carbon dioxide. *Pharm. Res.* 18, 682-688, 2001
- 64.- Velaga, S.P., Berger, R. y Carlfors, J. Supercritical fluids crystallization of budesonide and flunisolide. *Pharm. Res.* 19, 1564-1571, 2002
- 65.- Weissbuch, I., Leiserowitz, L. y Lahav, M, "Taylor-made" additives and impurities en Mersann, A. Ed. "Crystallization Technology Handbook". Marcel Dekker, New York, 2001. *pages.* 401-457
- 66.- Vemavavapu, C., Hollan, M.J. y Needham, T.E. Cristal doping arded by rapad expansion of supercritical solutions. *AAPS Pharma. Sci. Technol.* 29, 1-15, 2002
- 67.- Kordikowski, A., Cork, P. y Latham, D. Resolution of ephedrine in supercritical carbon dioxide: a novel technique for the separation of chiral drugs. *J. Pharm. Sci.* 88, 786-791, 1999
- 68.- Radtke, M. Pure drug nanoparticles for the formulation of poorly-soluble drugs. *New Drugs* 3, 62-68, 2001
- 69.- Lipinski, C. Poor aqueous solubility – an industry wide problem in drug delivery. *Am. Pharm. Rev.* 5, 82-85, 2001
- 70.- Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate – release solid oral dosage forms based on a

biopharmaceutics classification system. FDA, Rockville, MD, USA, 2000

71.- Veber, D.F., Johsson, S.R., Cheng, H.Y., Smith, B.R., Ward, K.W. y Kopple, K.D. Molecular properties that influence oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615-2623, 2002

72.- Zerroik, N., Chemtob, C., Arnaud, P., Toscani, E. Y Duque, J. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine – PEG 6000 solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 225, 49-62, 2001

73.- Arias, M.J., Moyano, J.R. y Gines, J.M. Investigation of the triamterene – beta – cyclodextrin system prepared by co – grinding. *Int. J. Pharm.* 128, 45-54, 1996

74.- Esclusa-Diaz, M.T., Guimaraens-Mendez, M., Perez-Marcos, M.B., Vila-Jato, J.L. y Torres-Labandeira, J. Characterization and in vitro dissolution behaviour of ketoconazole/beta- and 2-hydroxypropyl- beta cyclodextrin inclusion compounds. *Int. J. Pharm.* 84, 295-299, 1995

75.- Lawrence, M.J. y Rees, G.D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Ad. Drug. Deliv. Rev.* 45, 89-121, 2000

76.- Rogers, T.L., Gillespie, I.B., Hitt, J.E., Fransen, K.L., Crowl, C.A., Tucker, C.J., Kupperblatt, J.B., Becker, J.M., Wilson, D.L., Toodd, C., Broomall, C.F., Evans, J.C. y Elder, E.J. Development and characterization of a scalable controlled precipitation process to enhance the dissolution of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Res.* 21, 2048-2057, 2004

77.- Brown, S., Rowley, G. y Pearson, J.T. Surface treatment of the hydrophobic drug danazol to improve drug dissolution. *Int. J. Pharm.* 125, 91-97, 1995

70.- Liversidge, G.G. y Cundy, K.C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 168, 209-220, 1998

80.- Turk, M., Hils, P., Helfgen, B., Schaber, K. Martin, H.J. y Whal, M.A. Micronization of pharmaceutical substances by the rapid expansion of supercritical fluids: a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents. *J. Supercrit. Fluids* 22, 75-84, 2002

- 81.- Das, N. y Das, S. Formulation of poorly soluble drugs. *Drugs Deliv. Rep.* Spring/Summer, 2006
- 82.- Corkery, K. Inhalable drugs for systemic therapy. *Respir. Care* 45, 831-835, 2000
- 83.- Sorokin, S.P. A morphological and cytochemical study of the great alveolar cell. *J. Histochem. Cytochem.* 14, 884-897, 1961
- 84.- United Nations Environment Program (UNEP). Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer, 1987
- 85.- Chan, H. K. Drugs powder aerosol dry delivery. Opportunities for colloid and surface scientists. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* En prensa
- 86.- Dunbar, C., Scheuch, G., Sommerer, K., DeLong, N., Verma, A. y Batycky, R. In vitro and in vivo dose delivery characteristics of large porous particles for inhalation. *Int. J. Pharm.* 245, 179-189, 2002
- 87.- Vanbever, R., Mintzes, J.D., Wang, J., Nice, J., Chen, D., Batycky, R., Langer, R. y Edwards, D.A. Formulation and physical characterization of large porous particles for inhalation. *Pharm. Res.* 16, 1735-1742, 1999
- 88.- Edwards, D.A., Hanes, J., Caponetti, G., Hrkach, J., Ben-Jebria, A., Eskew, M.L., Mintzes, J., Deaver, D., Lotan, N. y Langer, R. Large porous particles for pulmonary drugs delivery. *Science* 276, 1868-1871, 1997
- 89.- Edwards, D.A., Ben-Jebria, A. y Langer, R. Recent advances in pulmonary drugs delivery using large, porous inhaled particles. *J. Appl. Physiol.* 85, 379-385, 1998
- 90.- Beach, S., Latham, D., Sidjwick, C., Hanna, M. y York, P. Control of the physical form of salmeterol xinafoate. *Org. Proc. Res. Dev.* 3, 370-376, 1999
- 91.- Shekunov, B.Y., Feeley, J.C., Chow, A.H.L., Tong, H.H.Y. y York, P. Aerosolisation behaviour of micronised and supercritically-processed powders. *J. Aerosol Sci.* 34, 553-568, 2003
- 92.- Zijlstra, G.S., Hinrichs, W.L.J., de Boer, A.H. y Frijlink, H.W. The role of particle engineering in relation to formulation and de-agglomeration principle in the developmen of a dry powder

formulation for inhalation of cetorelix. *Eur. J. Pharm. Sci.* 23, 139-149, 2004

93.- Cheew, N.Y.K. y Chang, H.K. Use of solid corrugated particles to enhance powder aerosol performance. *Pharm. Res.* 18, 1570-1577, 2001

94.- Bustami, R.T., Chang, H.K., Dehghani, F. Y Foster, N.R. Generation of micro-particles of protein for aerosol delivery using high pressure modified carbon dioxide. *Pharm. Res.* 17, 1360-1366, 2000

95.- Shangraw, R.F. Compressed tablets by direct compression in *Dosage Forms. Tablets.* Lieberman, H.A., Lachman, L. and Schwartz, J.B. eds. Marcel Dekker, New York, 1990. pags. 195-246

96.- Blecher, I. Pharmaceutical excipients-producers and users strengthen their voice. *Pharm. Technol.* 17, 38-39, 1993

97.- Nachaegar, S.K. y Bansal, A.K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Technol.* Jan, 52-64, 2004

98.- Bolhuis, G.K. y Armstrong, M.A. Excipients for direct compression-an update. *Pharm. Dev. Technol.* 11, 111-124, 2006

99.- Reimerdes, D. The near future of tablet excipients. *Manuf. Chem.* 64, 14-15, 1993

100.- Cork, P. Cristal engineering and particle design for the powder compaction process. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 18, 677-721, 1992

101.- Gobel, M.C. y Jogami, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 8, 76-93, 2006

102.- Reimerdes, D. y Aufmuth, K.P. Tableting with co-processed lactose-cellulose excipients. *Manuf. Chem* 63, 21-24, 1992

103.- Armstrong, N.H., Roscheisen, G. Y Al-Aghbar, M.R. Cellactose as a tablet diluent. *Manuf. Chem.* 67, 25-26, 1996

104.- Belda, P.M. y Mielck, J.B. The tableting behaviour of Cellactose compared with mixtures of celluloses and lactoses. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 42, 325-330, 1996

105.- Casalderrey, M. Souto, C., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J.L. y Martinez Pacheco, R. A comparison of Cellactose with

two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. Chem. Pharm. Bull. 48, 458-463, 2000

106.- Casalderrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J.L. y Martinez-Pacheco, R. A comparison of drug loading capacity of Cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. Chem. Pharm. Bull. 52, 398-401, 2004

107.- Limwong, V., Sutanharibul, N. y Kulvanich, P. Spherical composite particle of rice starch and myricicrystalline cellulose: A new coprocessed excipient for direct compression. AAPS Pharm. Sci. Tech. 5, 1-10, 2004

108.- Ashrat-Khorassani, M., Taylor, L.T., Waterman, K.C., Narayan, P., Brannegan, D.R. y Reid, G.I. Purification of pharmaceutical excipients with supercritical fluid extraction. Pharm. Dev. Tech. 10, 507-516, 2005

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

En mi opinión, una de las mejores satisfacciones que puede tener un profesor es el ver que sus alumnos alcanzan importantes metas en el desarrollo de su actividad profesional. Este es el caso del Profesor Ramón Martínez Pacheco el cual, comenzando como alumno mío en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, acaba de leer su discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia, lo cual supone el reconocimiento a una dilatada y fructífera labor profesional desarrollada totalmente en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. A lo anterior debo añadir que no es solo el hecho de contestar a su discurso de ingreso, por razón de la misma área científica en la que trabajamos, sino también por la amistad que mantenemos a lo largo de muchos años, lo que me hace agradecer a la Academia de Farmacia de Galicia el que hoy haga, en su nombre, el discurso de contestación a tan excelente profesional.

El Profesor Ramón Martínez Pacheco cursó sus estudios de Licenciatura en Farmacia con premio extraordinario en la Universidad de Santiago de Compostela, Universidad en la que también obtuvo su grado de doctor y posteriormente las plazas de Profesor Titular y Catedrático del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Santiago. Ha sido Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y es especialista en Farmacia Hospitalaria, en Farmacia Industrial y Galénica y en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas; ha dirigido 9 tesis doctorales, es autor de 105 trabajos científicos, gran parte de ellos en revistas internacionales

de Tecnología Farmacéutica, capítulos de libros y de numerosas conferencias.

Durante el desarrollo del I Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética, una tarde el profesor Matías Llabrés me comentó que había tenido un excelente alumno en el curso de Galénica Especial, el cual quería realizar la Tesis Doctoral. Estuvimos de acuerdo en aceptar éste alumno para el doctorado y fue así como se incorporó el Profesor Martínez Pacheco al entonces exiguo Departamento de Farmacia Galénica constituido por el Profesor Llabrés y el que os habla.

En su tesis doctoral abordó el tema de la formulación de comprimidos de liberación modificada de amoxicilina consiguiendo su objetivo al diseñar una formulación que podía administrarse cada 8 horas; sin embargo el aspecto más destacado es la utilización del diseño experimental como metodología para el estudio de la influencia de los excipientes en la biodisponibilidad del fármaco. Quiero resaltar éste aspecto porque ésta metodología ha sido una constante en la labor investigadora del Profesor Martínez Pacheco, contribuyendo a la puesta a punto y a la aplicación de diseños experimentales que han mostrado su utilidad en la optimización de formas farmacéuticas convencionales y de liberación modificada y porque, en la época en que se realizó, el FDA había establecido, pocos años antes, la necesidad de utilizar los diseños en cuadrado latino en los estudios de biodisponibilidad.

Posteriormente se orientó hacia un tema de gran trascendencia en Biofarmacia y Tecnología Farmacéutica como es el de la caducidad biofarmacéutica; los trabajos realizados en ésta línea pusieron de manifiesto la enorme incidencia potencial de los procesos de envejecimiento de las formas de dosificación sólidas sobre la biodisponibilidad y su relación con determinadas modificaciones físicas y estructurales que afectan no solo al fármaco, sino también a ciertos excipientes, en especial los de naturaleza polimérica. Los trabajos desarrollados en ésta área han supuesto la introducción en el campo de la Tecnología Farmacéutica de nuevas técnicas instrumentales como la espectroscopia de difracción de Rayos X, porosimetría de intrusión de mercurio o la microscopia electrónica. Por otra parte cabe resaltar que, como consecuencia de la publicación de uno de éstos trabajos, la prestigiosa editorial farmacéutica Marcel Dekker, se puso en contacto con el Departamento invitándonos a escribir un libro sobre caducidad biofarmacéutica el cual no se llegó a

realizar porque en aquella época la bibliografía existente era muy escasa.

Otra línea de investigación que merece ser destacada es la farmacocinética en la cual ha publicado trabajos encaminados a optimizar el ajuste posológico de teofilina y anticonvulsivantes en subpoblaciones pediátricas, así como en el campo de la farmacocinética ocular en la que el trabajo Soft Contact Lenses Capable of Sustained Delivery of Timolol fue objeto de una reseña en la sección News in Brief que la revista Modern Drug Discovery de la American Chemical Society dedica a presentar mensualmente los tres o cuatro avances más relevantes en el campo de los sistemas de liberación de medicamentos.

Finalmente sus trabajos en el campo de la caracterización de los excipientes farmacéuticos han dado lugar a que algunos de ellos, como los relativos a celulosa microcristalina y carbopol, sean incorporados como publicaciones de referencia en las correspondientes monografías del Handbook of Pharmaceutical Excipients publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

El discurso del profesor Martínez Pacheco nos acerca al campo de la ingeniería de partículas, instrumento de la Tecnología Farmacéutica que desempeña un papel, cada día más relevante, en el desarrollo y la optimización de sistemas de liberación de fármacos destinados a una amplia gama de vías de administración.

El origen de la aplicación de la ingeniería de partículas a la formulación de medicamentos se puede asociar a lo que el profesor Ganderton denominó Physical Pharmacy que, en una primera etapa, se orientó casi exclusivamente a la resolución de problemas de carácter eminentemente tecnológico. Sin embargo, como señala - creo que acertadamente - el profesor Martínez Pacheco, el nacimiento de la Biofarmacia supuso un impulso decisivo para alcanzar su importancia actual en investigación y desarrollo de medicamentos.

Esta evolución se enmarca en el contexto, de contenido más general, que ha convertido la Ciencia de los Materiales en un pilar fundamental de cualquier disciplina tecnológica y, por lo tanto, de la Tecnología Farmacéutica, concebida cada vez en mayor medida como una materia multidisciplinar.

El profesor Martínez Pacheco ha resaltado el papel de la ingeniería de partículas para resolver nuevos problemas de

formulación que se plantean especialmente cuando se aborda el desarrollo de formas de dosificación destinadas a su administración por vías alternativas, cuyas potencialidades se han ampliado extraordinariamente en los últimos años. En esta línea, ha destacado los notables avances tecnológicos en este campo, junto con la incorporación de nuevas técnicas, como las basadas en el empleo de los fluidos supercríticos, para alcanzar claras mejoras, entre otros, en los sistemas de administración pulmonar. En este sentido, me gustaría destacar que se están dando los primeros pasos para su aplicación al desarrollo de otras formas innovadoras; en concreto, las de administración nasal. También, y en relación con la vía transdérmica, el interés que comienza a despertarse por los dispositivos basados en mecanismos físicos, como los inyectores supersónicos de polvo, en los que la morfología de las partículas debe resultar crucial, permite augurar nuevas e importantes aplicaciones en la ingeniería de partículas.

Por otra parte, en otros campos, relacionados también con la Tecnología Farmacéutica, el empleo de fluidos supercríticos está utilizándose con grandes ventajas para la obtención de espumas microporosas y de dispersiones sólidas de fármacos, sin necesidad de acudir al empleo de disolventes orgánicos.

La Academia de Farmacia de Galicia recibe con satisfacción al profesor Ramón Martínez Pacheco como nuevo académico, en la seguridad de que su incorporación va a contribuir al progreso de esta Institución. En nombre de la Academia y en el mío propio, reciba la más cordial bienvenida.

Muchas gracias.