

**MEDICAMENTOS PERSONALIZADOS:
SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN
AVANZADOS PARA MEDICINA DE PRECISIÓ**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Corresponent
Il·lustre Sr. Dr. Angel Concheiro Nino
Celebrat el dia 22 de març de 2021

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Domenech Berrozpe

Barcelona
2021

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



Generalitat de Catalunya
Departament de Justícia

Amb la col·laboració del Departament de
Justícia de la Generalitat de Catalunya

Dipòsit legal: B-4437-2021
TIRO Y RETIRO

PRESENTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Josep Domenech Berrozpe

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

Es para mí un honor y una doble satisfacción el presentar a esta Ilustre Real Academia de Farmacia de Catalunya al Dr. Angel Concheiro Nine en calidad de Académico Correspondiente.

Es una satisfacción doble porque en esta presentación se aglutinan el perfil humano y científico del Dr. Concheiro. Desde que le conocí nuestra amistad se ha consolidado debido a que, a nivel académico, compartimos los mismos intereses.

Mi amistad con el Dr. Concheiro surge en los diversos congresos que se han celebrado de Biofarmacia y Farmacocinética, pero nuestra relación a lo largo de los años se ha asentado a partir de unas oposiciones celebradas en Madrid para proveer seis plazas de lo que anteriormente se denominaba “Profesor Adjunto”.

A la luz de los breves comentarios anteriores, me permito la licencia de poder afirmar que el Dr. Angel Concheiro Nine es una excelente persona.

A nivel científico el Dr. Concheiro, inició el bachillerato en su pueblo natal, Ordenes (A Coruña). Terminó el bachillerato y el curso pre-universitario en Santiago de Compostela. Los aspectos científicos han sido siempre una premisa para el Dr. Concheiro. Por este motivo cursó la carrera de Ciencias Químicas en la Universidad de Santiago

de Compostela. Paralelamente inició la carrera de Farmacia. Tras finalizar los estudios de la licenciatura en Químicas, obtuvo una beca FPI para hacer el doctorado, al tiempo que completó los estudios de Farmacia.

Una vez que obtuvo el doctorado en Químicas, se incorporó en 1977 al denominado en aquellos tiempos Departamento de Farmacia Galénica en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela. Amén de otras actividades, se doctoró también en Farmacia con un trabajo dirigido por los doctores José Luis Vila Jato (q.e.p.d.) y Matías Llabrés con el título “Bioinequivalencias en medicamentos de velocidad de eliminación lenta y baja solubilidad. Estudio con formas orales de espirolactona”.

Desde 1988 es Catedrático en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Compaginando su labor docente e investigadora, realizó tareas de gestión académica: fue Secretario y Vicedecano de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, y Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. En la actualidad es presidente del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Inmerso en el campo del medicamento, ha desempeñado los cargos de Vocal de la Comisión de la Especialidad en Farmacia Industrial y Galénica y de Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica.

Fruto de la actividad científica del Dr. Concheiro, es la dirección de 23 Tesis Doctorales y la publicación de más de 350 artículos, la mayoría en revistas internacionales de gran difusión en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Entre sus diversas líneas de investigación, destaca su trabajo en diseño de nuevas plataformas poliméricas que puedan alojar el principio activo en posiciones específicas, liberándolo a una velocidad proporcional al estímulo que reciba el entramado polimérico, y captar de nuevo el principio activo liberado que permanece en el entorno, si cesa o disminuye la intensidad del estímulo.

En este punto cabe comentar que la liberación del fármaco de la forma farmacéutica que lo contiene, dentro del proceso de LADME es primordial. Es el único proceso de los que sufre el fármaco que puede

modular el farmacéutico formulador y que a la vez regula el resto de procesos de LADME. Por lo expuesto, la influencia de los excipientes, en general, es muy significativa en el resto de los procesos de LADME.

Las experiencias realizadas por el Dr. Concheiro en el campo de los excipientes le han servido de base para abordar el diseño de formas farmacéuticas avanzadas utilizando impresión 3D, y también para preparar “scaffolds” para medicina regenerativa mediante técnicas como el electrospinning o el espumado con CO₂ supercrítico.

Los estudios sobre hidrogeles acrílicos han permitido al Dr. Concheiro contribuir a la preparación de lentes de contacto medicadas para tratar patologías oculares.

Las publicaciones y los contactos en los congresos con personal que trabaja en el sector industrial, le ha llevado a registrar 15 patentes, extendidas a distintos países europeos, USA y Japón. Ha sido Presidente del Comité organizador de la última edición del Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica.

Ha recibido distintos premios entre los que destaca el “PSWC Research Achievement Award 2010” de la International Pharmaceutical Federation (FIP) y la American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) “en reconocimiento a su importante contribución al avance de las ciencias farmacéuticas en el transcurso de una destacada carrera”.

No cabe ninguna duda de que el ingreso del Dr. Angel Concheiro Nino aportará a la Real Academia de Farmacia de Catalunya conocimientos que enriquecerán el extenso patrimonio que en el campo farmacéutico atesora la Real Academia de Farmacia de Catalunya.

Muchas gracias por su atención.

**MEDICAMENTOS PERSONALIZADOS:
SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN
AVANZADOS PARA MEDICINA DE PRECISIÓN**

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

Las primeras palabras de este discurso no pueden ser más que palabras de agradecimiento hacia las personas que han hecho posible que me encuentre hoy aquí para incorporarme, como Academico Correspondiente, a esta prestigiosa Institución, en la que me han precedido tantas figuras ilustres de la Farmacia y en la que me honro con contar con excelentes compañeros y amigos. Especialmente quiero dar las gracias al anterior presidente Doctor Josep Maria Ventura Ferrero por su amable disposición para acogerme en esta Academia y a los Doctores Martí Pujol Forn, Julian García Rafanell y Josep Domené Berrozpe por haberme propuesto como nuevo académico. Al Dr. Domenech, con el que he compartido tantos buenos momentos de nuestra vida universitaria, le agradezco especialmente sus palabras de presentación.

Tambien quiero dedicar unas palabras de agradecimiento a los miembros del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Santiago de Compostela y, en particular al Prof. José Luis Vila Jato, Catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela y Académico Correspondiente de esta Real Academia, que ya no está entre nosotros, y al Prof. Matías Llabrés Martínez, Catedrático jubilado de la Universidad de La Laguna, que fueron los directores de mi Tesis Doctoral y me iniciaron en el mundo de la Farmacia Galénica; al Prof. Ramón Martínez Pacheco, Catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela, hoy jubilado, con el que compartí

tareas docentes e investigadoras durante más de treinta años, y a los integrantes del grupo I+DFarma de la Universidad de Santiago de Compostela en el que desarrollo mi actividad como investigador. Todos ellos han contribuido con sus enseñanzas y con su colaboración a mi formación y a mi evolución como docente y como investigador.

Para terminar quiero dedicar un recuerdo cariñoso a mis padres y manifestar mi agradecimiento a mis amigos y a mi familia, en particular a mis hermanos y a mis sobrinos, por el apoyo y el estímulo que siempre han supuesto para mí.

1. Medicina personalizada

En los últimos años la eficacia y la seguridad de un buen número de tratamientos farmacológicos se están viendo beneficiadas por el rápido desarrollo de la **medicina personalizada**. Con la expresión medicina personalizada se hace referencia al ajuste de las actuaciones sanitarias tomando como base el perfil genético, pero prestando atención también a los conocimientos, el contexto social y los condicionamientos culturales y religiosos de los individuos. Se trata, por lo tanto, de una personalización que no se restringe a la terapia farmacológica, sino que abarca todas las etapas del cuidado de los pacientes, desde la prevención y el diagnóstico hasta la aplicación del tratamiento y el seguimiento sus efectos. El objetivo que se persigue con la medicina personalizada es optimizar las actuaciones sanitarias para mantener o restablecer más eficazmente la salud (US Food and Drug Administration, 2013).

La expresión **medicina de precisión** es de introducción más reciente. De acuerdo con la definición de la US Precision Medicine Initiative, la medicina de precisión es una aproximación emergente al tratamiento y la prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad genética individual, el ambiente y el estilo de vida de las personas (Genetics Home Reference, 2019). El objetivo de la medicina de precisión es poner a punto y aplicar las estrategias de prevención y los tratamientos más efectivos para cada grupo de pacientes con características propias. La medicina de precisión plantea un modelo de atención sanitaria fuertemente centrado en los datos, el análisis y el acceso a la información. El modelo va más allá de la aplicación de las herramientas que ofrecen la genómica y la proteómica e implica además de otros aspectos, el compromiso y la participación activa de los pacientes, los avances en la “salud digital” entendida como la convergencia de las tecnologías digitales con la salud, y el acceso a una gran cantidad de datos compartidos (Ginsburg y Phillips, 2018).

El desarrollo de la US Precision Medicine Initiative y otros programas en medicina de precisión, se está beneficiando de:

- (i) las mejoras en la secuenciación de ADN que permiten conseguir resultados de manera más rápida y más barata.

- (ii) la disponibilidad generalizada de registros electrónicos de datos clínicos, y
- (iii) la monitorización de los pacientes que están sometidos a tratamiento, y el uso cada vez más frecuente de las tecnologías de la información y la comunicación en la resolución de problemas sanitarios, lo que permite disponer de una fuente continua y abundante de datos individuales.

El valor añadido de la medicina de precisión radica en su capacidad para guiar las decisiones hacia el tratamiento más efectivo para cada paciente concreto y, por lo tanto, para mejorar la calidad de la atención sanitaria, evitando pruebas diagnósticas y terapias innecesarias (Ginsburg y Phillips, 2018). A este respecto, la medicina de precisión se considera como disruptiva por su utilidad para reducir los costes del cuidado de la salud sin comprometer la calidad de los resultados.

Aunque el interés que despiertan la medicina personalizada y la medicina de precisión pueda parecer un fenómeno reciente al estar directamente ligado a los avances científicos que se han producido en los últimos años, la idea básica sobre la que se asientan no es nueva. Hipócrates, reconocido como padre de la medicina y al que se deben los métodos que constituyeron la base de la práctica médica hasta bien entrado el siglo XIX, ya era consciente en el siglo IV a. de C. de que a la hora de valorar el estado de un paciente para decidir su tratamiento no basta con plantearse preguntas sobre la enfermedad, sino que también hay que prestar atención a las particularidades de la persona que sufre esa enfermedad. Una práctica médica que se remonta muchos años atrás como es la transfusión de sangre, se puede ver como precursora de la medicina de precisión; un paciente que necesita una transfusión, recibe sangre de un donante de un grupo sanguíneo coincidente con el suyo, no de cualquier donante elegido al azar.

Hoy en día es bien conocido que no todos los pacientes afectados por una determinada patología responden de igual manera cuando se les aplica el mismo tratamiento. Se sabe, por ejemplo, que el porcentaje de pacientes con cáncer, enfermedad de Alzheimer o asma que no responden a una determinada terapia alcanza el 75%, el 70% y el 40%, respectivamente (Cardon y Harris, 2016). La repercusión de este hecho sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos y también sobre

el aprovechamiento de los recursos económicos -se están financiando tratamientos ineficaces- supone un importante motivo de preocupación para investigadores, compañías farmacéuticas y gestores sanitarios. El conocimiento científico y las herramientas tecnológicas con las que se cuenta en el siglo XXI permiten llegar a las bases moleculares de las enfermedades y a la identificación de los polimorfismos genéticos que rigen la respuesta a los tratamientos, lo que abre la posibilidad de corregir las causas, y no sólo de tratar los síntomas, de numerosas enfermedades. La finalización del proceso de secuenciación del genoma humano en el año 2003 y los avances subsiguientes en genómica han hecho posible que se puedan identificar mutaciones asociadas al riesgo de padecer una determinada enfermedad y también otras muchas mutaciones que causan la sobreexpresión de receptores que eventualmente se pueden utilizar para dirigir de manera selectiva un fármaco hacia las células afectadas por esa patología.

La farmacogenética estudia la influencia de la variabilidad genética de los individuos sobre su respuesta a determinados tratamientos farmacológicos, mientras que la farmacogenómica se ocupa de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento (Relling y Evans, 2015). Ya se han identificado un buen número de marcadores genómicos que permiten establecer relaciones dosis-eficacia-seguridad. Por ejemplo, las personas que expresan el gen *HLA-B*5701* deben evitar el fármaco antiretroviral abacavir, mientras que las que expresan el *HLA-B*1502* no deben ser tratadas con el antiepiléptico carbamazepina. Por su parte la expresión de variantes en *TPMT* o en *CYP2C9/VKORC1* obliga a reajustar las dosis de mercaptopurina o warfarina, respectivamente, para atenuar problemas de toxicidad y mejorar la eficacia. El National Cancer Institute de los EEUU ofrece en su página web una relación de marcadores tumorales sobre los que existe evidencia de utilidad en detección, diagnóstico y tratamiento de algún tipo de cáncer (National Cancer Institute, 2015). Además de los pequeños cambios en el ADN y en el ARN de cada individuo, un gran número de factores ambientales, sociales y culturales pueden afectar también de manera muy marcada al curso de una enfermedad y a su respuesta frente a las actuaciones terapéuticas.

La medicina de precisión puede ser útil para el cuidado de la salud

a lo largo de toda la vida de las personas. El análisis genético puede servir para predecir, antes de la concepción, el riesgo de transmisión de una anomalía genética a la descendencia. A las 8-12 semanas de embarazo, la práctica de pruebas genéticas permite detectar posibles alteraciones cromosómicas y se puede, incluso, secuenciar el genoma completo del feto (Kitzman y col., 2012). En los recién nacidos, la secuenciación se puede utilizar para detectar precozmente ciertas anomalías y reducir la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades asociadas a ellas. A lo largo de la vida, este tipo de análisis son útiles para diagnosticar y tratar enfermedades como el cáncer y una amplia variedad de enfermedades crónicas, contribuyendo a mejorar la calidad y la esperanza de vida (Topol, 2014; Jameson y Longo, 2015).

2. Medicamentos personalizados

La materialización de la terapia farmacológica personalizada requiere la identificación del fármaco más adecuado para cada variante genética, y a continuación el desarrollo simultáneo del medicamento y del sistema de diagnóstico o identificación genética de los pacientes que son destinatarios potenciales del tratamiento. En la etapa de desarrollo del medicamento, hay que decidir si se debe adaptar la forma farmacéutica a las características de cada paciente; es decir, si se necesita también **personalizar el sistema de administración**. Frente a la visión clásica que identifica como paciente “objetivo” al paciente medio, la medicina de precisión, al tener en cuenta las diferencias entre grupos y entre individuos, demanda para cada tratamiento, el diseño de medicamentos adaptados a necesidades específicas, es decir “personalizados”.

La personalización de la forma de dosificación se puede abordar a cuatro niveles: dosis, velocidad de cesión, lugar de cesión y evolución de la enfermedad. Uno de los primeros medicamentos aprobados en el marco de la medicina personalizada fue Kalydeco®, que incorpora el fármaco ivacaftor, para el tratamiento de la fibrosis quística; una enfermedad hereditaria rara que afecta gravemente a los pulmones, al sistema digestivo y a otros órganos. Kalydeco® fue aprobado como medicamento huérfano en 2008 para tratar la enfermedad en pacientes de uno o más años con una de las siguientes mutaciones en el gen

de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R*. A partir de los seis años el fármaco se administra por vía oral en comprimidos de 150 mg cada 12 horas. En pacientes con las mutaciones indicadas, el tratamiento conduce a la remisión completa de la enfermedad (EMA, 2019). Desde el punto de vista del desarrollo, Kalydeco® es un medicamento similar a otros medicamentos en comprimidos convencionales dado que no se necesitan formulaciones “a medida”, lo que constituye una excepción en el ámbito de la medicina personalizada que, en general, requiere la estratificación de los pacientes en subgrupos y el desarrollo de un número más o menos amplio de medicamentos con características adaptadas a necesidades concretas de cada subgrupo.

2.1 Medicamentos imprimidos

El diseño de **formas de dosificación personalizadas** permite responder a demandas diversas en cuanto a dosis y condiciones espacio-temporales a las que debe adaptarse el acceso del fármaco a su lugar de acción, incluyendo el ajuste del perfil de cesión a la evolución de la enfermedad. La complejidad del desarrollo de una forma de dosificación personalizada depende de las prestaciones adicionales a las de un medicamento convencional que se quieran conseguir, y de las peculiaridades de los pacientes a los que va dirigida (Alvarez Lorenzo y Concheiro, 2016; Concheiro, 2018). En los párrafos siguientes, se presentan algunas estrategias tecnológicas a las que se puede acudir para personalizar las características de las formas de dosificación.

Incluso en grupos de pacientes con edades próximas, es frecuente que las necesidades de dosis sean distintas. Las diferencias genéticas pueden ser causa de que los procesos de metabolización y excreción transcurran por mecanismos y a velocidades diferentes. Por ejemplo, las personas con fenotipo de metabolizador ultrarrápido pueden requerir la administración de dosis entre 50 a 100 veces mayores que las personas con fenotipo de metabolizador lento para conseguir niveles similares de fármaco en plasma. En las situaciones extremas de metabolización ultrarrápida y lenta se puede hacer realidad la **personalización de las dosis** acudiendo a “impresoras” especiales de características parecidas a las de las impresoras de inyección de tinta (Sandler y Preis, 2016). **Estas impresoras 2D** cuentan con “cartuchos” que se

rellenan con una disolución o una suspensión del fármaco, denominada “tinta”, preparada bien con anterioridad o bien extemporáneamente por reconstitución de un polvo liofilizado. La impresora dispone de dosificadores muy precisos que permiten depositar de manera controlada microgotas de volumen prefijado sobre películas muy finas (films) de polímeros aprobados para administración oral. Una vez depositadas las gotas, el film se seca y se corta en porciones de tamaño adecuado a la dosis requerida. Para verificar que se ha depositado la dosis correcta, el film es objeto de un control online de contenido en principio activo durante el proceso utilizando un lector de absorción ultravioleta-visible o infrarrojo cercano. Para regular la velocidad de cesión, el film se puede volver a procesar para aplicar una capa de polímero sobre el fármaco depositado previamente. También es posible depositar alternativamente capas de fármacos y polímeros y obtener sistemas que ceden secuencialmente los fármacos a velocidades ajustables. Combinando varios cartuchos se pueden incorporar varios fármacos en una sola etapa.

Las condiciones suaves de procesado, que son típicas de las impresoras 2D, abren un amplio abanico de posibilidades a la hora de formular fármacos lábiles, como péptidos y proteínas. Por ejemplo, se han desarrollado films para administración bucal de proteínas terapéuticas que contienen promotores de absorción junto con la sustancia activa, y aseguran la total incorporación de la proteína al sistema manteniendo su viabilidad estructural (Montenegro-Nicolini y col., 2017). También se está ensayando la impresión 2D para formulación oral de péptidos en microdispositivos cilíndricos constituidos por polímeros entéricos (Nemeth y col., 2019), y para preparar aerogeles para administración de fármacos por vía pulmonar (Lopez-Iglesias y col., 2019).

En el ámbito de la administración oral también son muy útiles las **impresoras 3D**. La impresión 3D es una técnica de manufactura aditiva que permite reproducir estructuras complejas diseñadas por ordenador depositando los materiales capa a capa mediante una regulación precisa del movimiento en las tres dimensiones del espacio. Las primeras impresoras 3D se utilizaron para fabricar prototipos de objetos de estructura compleja destinados a ensayos rápidos previos al escalado industrial. Esta tecnología ha evolucionado muy rápidamente en la última década, mejorando en precisión y reproducibilidad y amplian-

do la gama de materiales susceptibles de ser procesados. La implantación de la impresión 3D en numerosos sectores de la industria está causando un profundo cambio en los procesos de fabricación, hasta el punto de que se le atribuye el desencadenamiento de una 4ª Revolución Industrial. Frente a la producción masiva de objetos iguales buscando el coste más bajo posible, la impresión 3D ha abierto el camino hacia la personalización de cada objeto introduciendo cambios en los materiales, las formas y las funcionalidades de manera rápida y con un volumen mínimo de residuos (Dickinson, 2018).

En el campo de la tecnología farmacéutica, la impresión 3D se ha posicionado ya como una de las herramientas más revolucionarias y versátiles, por sus ventajas sobre las tecnologías de fabricación de formas sólidas tradicionales en lo que se refiere a:

- (i) posibilidad de producir con rapidez formas de dosificación sólidas de distintos tamaños con geometrías internas y externas complejas;
- (ii) control preciso de la distribución espacial de las sustancias activas dentro de la forma de dosificación; y
- (iii) capacidad para producir bajo demanda pequeños lotes de medicamentos personalizados en cuanto a dosis de fármaco (lo que es especialmente relevante cuando se requieren ajustes farmacogenéticos o para poblaciones especiales), excipientes (cuando se plantean problemas derivados de intolerancias, alergias o condicionamientos culturales) y perfiles de cesión ajustados a las necesidades de pacientes concretos (Awad y col., 2018).

Aunque el ritmo de fabricación que ofrecen las impresoras actuales es aún más lento que el que se consigue con los procedimientos usuales de producción de comprimidos y otras formas sólidas, en 2015 la FDA aprobó el primer medicamento fabricado por impresión 3D; el Spritam® que contiene levetiracetam como sustancia activa. En este caso la impresión 3D no se utiliza para resolver un problema de personalización de dosis, sino para conseguir una cesión muy rápida de una dosis alta cuando el medicamento entra en contacto con la saliva. El proceso de impresión de Spritam® es el resultado de la adaptación al procesado capa a capa, de un procedimiento de humectación de polvo similar a la granulación por vía húmeda convencional y evita la

etapa final de compresión (Norman y col., 2017). En paralelo, se han desarrollado otras metodologías que ofrecen una mayor versatilidad de diseño, basadas en la extrusión a través de la boquilla de la impresora de la mezcla de fármaco y excipientes, en forma de masa húmeda o como filamento sólido. La forma de dosificación se diseña en tres dimensiones utilizando un programa informático y, a continuación, los datos se envían a la impresora que, con la boquilla mantenida a temperatura controlada y desplazándose en las tres dimensiones del espacio, genera la forma farmacéutica con el tamaño, la estructura interna y la forma externa elegidos (Conceição y col., 2019; Farto-Vaamonde y col., 2019). Modulando la arquitectura tridimensional, es posible imprimir formas de dosificación del mismo peso, y por lo tanto con el mismo contenido en principio activo, pero con superficie y estructura porosa diferentes, lo que permite conseguir perfiles de liberación muy variados. Las impresoras son muy útiles para producir, con costes relativamente bajos, pequeños lotes para investigación, ensayos clínicos y tratamiento de pacientes hospitalizados. También tienen un gran interés en la personalización de dosis y la adaptación de tamaños y morfologías para pacientes pediátricos y geriátricos, y para preparar productos sanitarios medicados, es decir, productos de combinación fármaco-producto sanitario. La combinación de varios fármacos en diferentes dosis y que se pueden ceder por distintos mecanismos y a distintas velocidades ofrece la posibilidad de mejorar la seguridad y el cumplimiento terapéutico en pacientes polimedicados. La impresión 3D también podría solucionar problemas ocasionales de demanda de medicamentos en situaciones de emergencia, con equipos portátiles instalados en el lugar en el que se ha producido un accidente o una catástrofe natural (Norman y col., 2017).

Sin embargo, la implementación de la impresión 3D como procedimiento de producción de medicamentos a gran escala plantea cuestiones importantes derivadas de la necesidad de que sea una compañía farmacéutica la que certifique la calidad de las tintas a imprimir, de que se implementen procedimientos de control de la calidad durante la producción en la oficina de farmacia, en el hospital o en un campamento de emergencia, y de que se desarrolle la reglamentación que regule el manejo de la información sensible sobre los pacientes y los aspectos técnicos de la producción y la dispensación, y que delimite las correspondientes responsabilidades (Lind y col., 2017).

2.2 Medicamentos bioelectrónicos

Una aproximación más avanzada para controlar de manera precisa la dosis y la velocidad y el momento de la cesión, consiste en incorporar a la formulación **sensores bioelectrónicos** que “perciben” las peculiaridades del entorno biológico y que se pueden programar para desempeñar funciones concretas, enviar información a dispositivos electrónicos externos o, incluso, responder a órdenes procedentes del exterior. Estos sistemas se conocen como **medicamentos bioelectrónicos**. Las cápsulas programables que permiten monitorizar su localización en tiempo real y regular los pulsos de cesión de fármaco se han mostrado muy útiles en las primeras etapas del desarrollo de nuevas formulaciones. Con estos sistemas es posible relacionar los niveles plasmáticos de fármaco con el lugar (la zona del aparato digestivo) o el momento (hora del día, periodo digestivo o interdigestivo) en el que se ha producido la cesión, e identificar así los perfiles que proporcionan el inicio y la duración de la respuesta más adecuados. La información obtenida sirve de base para diseñar cápsulas o comprimidos aplicando los procedimientos convencionales. Una ventaja adicional de los medicamentos bioelectrónicos que se administran por vía oral es que ofrecen la posibilidad de hacer un seguimiento validado del grado del cumplimiento de la pauta terapéutica. Con este fin, se han diseñado sensores que emiten señales cuando la forma farmacéutica entra en contacto con los fluidos gastrointestinales y que, por medio de un receptor adecuado, se registran en dispositivos tipo teléfono móvil o tablet. De esta manera se puede registrar el número de unidades administradas y el momento de la administración, e incluso es posible enviar una señal de recordatorio al teléfono móvil del paciente indicándole la hora de la siguiente toma (Yadav y col., 2019).

Para administrar fármacos por vía subcutánea, se han diseñado **prototipos de microchips** que incorporan una batería y cuentan con numerosos compartimentos con dosis individuales de fármaco, que se sellan con una capa fina de platino y titanio. El microchip se implanta programado para que emita pequeñas corrientes eléctricas y que cada pulso funda la cubierta de un compartimento, permitiendo que se ceda una porción de la dosis. Ya se ha probado en ensayos clínicos un prototipo de microchip cargado con teriparatida para tratamiento de osteoporosis, con veinte dosis de fármaco que se cedieron de forma escalonada durante cuatro meses, y se están desarrollando microchips

que pueden albergar hasta 365 compartimentos con sistemas externos de verificación de apertura (Farra y col., 2012). También están en fase de evaluación implantes con microchips cargados con antibióticos, que permiten regular la cesión del fármaco por activación externa o en respuesta a un cambio en el pH del entorno, y prevenir la formación de biofilm bacteriano (Eltorai, 2017).

3. Nanomedicamentos personalizados

Los avances en el conocimiento sobre el origen de las enfermedades, sus biomarcadores y las barreras que deben superar los fármacos hasta acceder a su diana junto con el desarrollo de la nanotecnología están abriendo nuevos caminos para abordar el desarrollo de nanomedicamentos personalizados.

Los nanotransportadores ofrecen interesantes posibilidades para diseñar formas de dosificación avanzadas, ya que permiten encapsular moléculas de muy diferente polaridad en dosis elevadas, proporcionan protección a los fármacos frente a agentes biológicos y agentes externos, y modifican su biodistribución. La elevada relación superficie/volumen ofrece la posibilidad de decorar las nanoestructuras con una amplia variedad de ligandos de vectorización para el direccionamiento activo de los fármacos primero hacia los tejidos afectados, y en una segunda fase hacia las células y las estructuras celulares diana, lo que permite mejorar los perfiles de eficacia/seguridad, minimizando la exposición de las células sanas (Fornaguera y García-Celma, 2017).

El conocimiento de los receptores que sobre-expresa cada grupo poblacional afectado por un determinado tipo de cáncer resulta esencial para poder diseñar de forma correcta el nanotransportador más adecuado para cada fármaco y para cada paciente. Una vez que los nanotransportadores se acumulan en el tejido o en las células diana, resulta crítico que el fármaco se ceda rápidamente para que se alcancen concentraciones terapéuticas. Este proceso se ve facilitado si el nanotransportador incorpora componentes sensibles a variables internas características de la zona diana (por ejemplo, temperatura, pH, concentración de glutatión) o a estímulos que se pueden generar

con una fuente externa (campo magnético, luz, impulsos eléctricos) que desestabilicen su estructura y desencadenen la cesión (Alvarez-Lorenzo y Concheiro, 2014).

Un paso más en las prestaciones que puede proporcionar la integración de la nanotecnología en el campo de los sistemas de administración de fármacos es el diseño de **sistemas teranósticos**, que son nanotransportadores que además de encapsular moléculas terapéuticas, incorporan elementos de diagnóstico. El término **teranosis** hace referencia a una nueva estrategia que combina diagnóstico, terapia y evaluación de la eficacia del tratamiento. Los sistemas teranósticos son el ejemplo más claro de nanomedicamento personalizado, ya que se diseñan a medida para cada paciente aprovechando las anomalías asociadas a la enfermedad que se manifiestan en los tejidos y las células para vectorizar y ceder el fármaco al tiempo que se monitoriza el estado de esos tejidos y esas células antes, durante y después del tratamiento. La incorporación de **agentes de contraste** permite visualizar en tiempo real, por procedimientos no invasivos, la distribución y la acumulación de los nanotransportadores tanto en la zona diana como en los tejidos sanos, y evaluar de manera continua la eficacia de los tratamientos. Por ejemplo, se han desarrollado sistemas nanoteranósticos incorporando conjuntamente un fármaco antitumoral y un agente trazador (generalmente un radionúclido) o un agente de contraste de imagen (por ejemplo, iones metálicos paramagnéticos, nanopartículas de oro, *quantum dots* o gotas de perfluorocetilbromuro) a liposomas, nanopartículas o micelas, para visualizar por un procedimiento no invasivo la posición del nanotransportador y seguir la evolución del tamaño del tumor a medida que se va cediendo el fármaco (Lim y col., 2015). La nanoteranosis también encuentra interesantes aplicaciones en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, inflamatorias, infecciosas, metabólicas y degenerativas (como la enfermedad de Alzheimer) para las que los tratamientos suelen ser ineficaces debido a las bajas concentraciones de fármaco que se alcanzan en la zona diana, y a la alta incidencia de efectos secundarios graves (Kevadiya y col., 2018).

La nanoteranosis permite detectar efectos secundarios o poner de manifiesto una eficacia insuficiente en las etapas tempranas de la terapia y ofrece a los clínicos la posibilidad de reajustar las dosis o acudir a

otras opciones terapéuticas para los pacientes no-respondedores.

4. Conclusión

Aunque las ideas generales sobre las que se asienta la medicina personalizada o de precisión vienen de siglos atrás, ha habido que esperar al comienzo del siglo XXI para que hayan empezado a desarrollarse de una manera sistemática contando con un fuerte apoyo científico y tecnológico. Hoy en día la medicina personalizada es una realidad y buena prueba de ello es que más de una tercera parte de los medicamentos innovadores aprobados por la FDA en 2017 y 2018 incluyen en su ficha técnica información sobre el perfil genético de los pacientes que pueden obtener un mayor beneficio terapéutico o experimentar menos efectos secundarios al recibir el correspondiente tratamiento (Personalized Medicine Coalition, 2019). Entre los logros más relevantes que se han alcanzado con los medicamentos personalizados que se han aprobado en los últimos años, destacan la cura de la hepatitis C, el restablecimiento de la visión en personas afectadas por una enfermedad congénita que causa ceguera, y la mejora en la expectativa de vida de pacientes con cáncer colorectal, de mama y de pulmón. La FDA está firmemente comprometida con la medicina personalizada y ha puesto en marcha procedimientos para facilitar que los test genéticos sean accesibles al público en general, sin necesidad de prescripción médica. Desde un punto de vista económico, la implementación de estrategias de medicina personalizada debe contribuir a que se reduzcan los costes de los tratamientos comparativamente con los que se derivan del progreso de la enfermedad y de los efectos secundarios que lleva asociados un tratamiento aleatorio, lo que puede compensar sus costes iniciales, que generalmente son más elevados. En cualquier caso, los beneficios en términos de morbilidad y mortalidad tienen un mayor impacto cuando los tratamientos personalizados se aplican en las etapas más tempranas de la enfermedad.

Muchas gracias por su atención.

Bibliografía

- Alvarez Lorenzo, C.; Concheiro, A. Formas farmacéuticas y sistemas de entrega de fármacos. En: *Fundamentos del Medicamento*; Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 2016, pp. 143-162.
- Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic. *Chem. Commun.* 50, 7743-7765, 2014.
- Awad, A.; Trenfield, S. J.; Goyanes, A.; Gaisford, S.; Basit, A. W. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov. Today* 23, 1547-1555, 2018.
- Cardon, L.R.; Harris, T. Precision medicine, genomics and drug discovery. *Human Molecular Genetics*, 25, R166–R172, 2016.
- Conceição, J.; Farto-Vaamonde, X.; Goyanes, A.; Adeoye, O.; Concheiro, A.; Cabral-Marques, H.; Sousa Lobo, J.M.; Alvarez-Lorenzo, C. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing. *Carbohydr. Polym.* 221, 55-62, 2019.
- Concheiro, A. Sistema de administración e eficacia dos medicamentos. Discurso Inaugural Curso 2018-2019. Universidade de Santiago de Compostela, 2018.
- Dickinson, H. The next industrial revolution? The role of public administration in supporting government to oversee 3D printing technologies. *Public Adm. Review* 78, 922–925, 2018.
- Eltorai, A.E.M. On-demand antibiotic-eluting microchip for implanted spinal screws. *J. Orthop.* 14, 565-570, 2017.
- EMA. Ficha técnica Kalydeco. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_es.pdf. Consultado en Junio 2019.
- Farra, R.; Sheppard, N.F.; McCabe, L.; Neer, R.M.; Anderson, J.M.; Santini, J.T.; Cima, M.J.; Langer, R. First-in-human testing of a wirelessly controlled drug delivery microchip. *Science Transl. Med.* 4, 122ra21, 2012.

- Farto-Vaamonde, X.; Auriemma, G.; Aquino, R.P.; Concheiro, A.; Alvarez-Lorenzo, C. Post-manufacture loading of filaments and 3D printed PLA scaffolds with prednisolone and dexamethasone for tissue regeneration applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 141, 100-110, 2019.
- Fornaguera, C.; García-Celma, M.J. Personalized Nanomedicine: A Revolution at the Nanoscale. *J. Pers. Med.* 7, 12, 2017.
- Genetics Home Reference. Precision Medicine, 2019. <https://ghr.nlm.nih.gov/>. Consultado en Junio 2019.
- Ginsburg, G.S.; Phillips, K.A. Precision Medicine: From Science to Value. *Health Aff (Millwood)* 37, 694–701, 2018.
- Jameson, J.L.; Longo, D.L. Precision medicine-personalized, problematic, and promising. *N. Engl. J. Med.* 372, 2229–2234, 2015.
- Kevadiya, B.D.; Ottemann, B.M.; Thomas, M.B.; Mukadam, I.; Nigam, S.; McMillan, J.E.; Gorantla, S.; Bronich, T.K.; Edagwa, B.; Gendelman, H.E. Neurotheranostics as personalized medicines. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 148, 252-289, 2019.
- Kitzman, J.O.; Snyder, M.W.; Ventura, M.; Lewis, A.P.; Qiu, R.; Simmons, L.E.; Gammill, H.S.; Rubens, C.E.; Santillan, D.A.; Murray, J.C.; Tabor, H.K.; Bamshad, M.J.; Eichler, E.E.; Shendure, J. Non-invasive whole genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med.* 4, 137ra76, 2012.
- Lim, E.K.; Kim, T.; Paik, S.; Haam, S.; Huh, Y.M.; Lee, K. Nanomaterials for theranostics: recent advances and future challenges. *Chem. Rev.* 115, 327–394, 2015.
- Lind, J.; Sporrang, S.K.; Kaae, S.; Rantanen, J.; Genina, N. Social aspects in additive manufacturing of pharmaceutical products. *Expert Opin. Drug Deliv.* 14, 927-936, 2017.
- Lopez-Iglesias, C.; Casielles, A.M.; Altay, A.; Bettini, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Garcia-Gonzalez, C.A. From the printer to the lungs: Inkjet-printed aerogel particles for pulmonary delivery. *Chem. Eng. J.* 357, 559-566, 2019.
- Montenegro-Nicolini, M.; Miranda, V.; Morales, J.O. Inkjet printing of proteins: an experimental approach. *AAPS Journal* 19, 234-243, 2017.

- National Cancer Institute. Tumor Markers. 2015 <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>. Consultado en Junio 2019.
- Nemeth, C.L.; Lykins, W.R.; Tran, H.; ElSayed, M.E.H.; Desai T.A. Bottom-up fabrication of multilayer enteric devices for the oral delivery of peptides. *Pharm. Res.* 36, 89, 2019.
- Norman, J.; Madurawe, R. D.; Moore, C. M.; Khan, M. A.; Khairuzzaman, A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 108, 39-50, 2017.
- Personalized Medicine Coalition. Personalized Medicine at FDA. A Progress & Outlook Report 2018. 2019 <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>. Consultado en Junio 2019.
- Relling, M.V.; Evans, W.E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526, 343-350, 2015.
- Sandler, N.; Preis, M. Printed drug-delivery systems for improved patient treatment. *Trends Pharmacol. Sci.* 37, 1070-1080, 2016.
- Topol, E.J. Individualized medicine from pre-womb to tomb. *Cell* 157, 241–253, 2014.
- US Food and Drug Administration. Paving the way for personalized medicine. FDA’s role in a new era of medical product development. October 2013. Disponible en: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>. Consultado en Junio 2019.
- Yadav, K.S.; Kapse-Mistry, S.; Peters, G.J.; Mayur, Y.C. E-drug delivery: a futuristic approach. *Drug Discov. Today* 24, 1023-1029, 2019.

