

INSTITUTO DE ESPAÑA

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**HACIA LA CONVERGENCIA DE LA TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA EN EL
DESARROLLO Y FABRICACIÓN
DE MEDICAMENTOS**

**DISCURSO DEL
EXCMO. SR. D. JOSÉ MARTÍNEZ LANA O**

**Leído el día 11 de noviembre de 2021
para su ingreso como académico de número**

**Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ**



MADRID, 2021

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**HACIA LA CONVERGENCIA DE LA TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA EN EL
DESARROLLO Y FABRICACIÓN DE
MEDICAMENTOS**

DISCURSO DEL
EXCMO. SR. D. JOSÉ MARTÍNEZ LANA O

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 11 DE NOVIEMBRE DE 2021 PARA
SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. ALFONSO DOMINGUEZ-GIL HURLÉ



Madrid, 2021

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
LAUDATIO DEL EXCMO. SR. D. DON JESÚS LARRALDE BERRIO.....	6
JUSTIFICACIÓN DE LA TEMÁTICA DEL DISCURSO	7
EL DESARROLLO FARMACÉUTICO COMO UNA ETAPA FUNDAMENTAL EN LA I+D DE NUEVOS MEDICAMENTOS.....	8
LA FARMACIA GALÉNICA Y SU EVOLUCIÓN HACIA LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA.....	9
ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA	12
Antecedentes históricos de la Tecnología Farmacéutica	12
Evolución histórica de la Biofarmacia y Farmacocinética	15
AVANCES EN BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA	19
La Biofarmacia y Farmacocinética como soporte de la Tecnología Farmacéutica	19
La biodisponibilidad como objetivo prioritario en el desarrollo de formas farmacéuticas.	20
Herramientas de simulación en el desarrollo y la evaluación biofarmacéutica de nuevas formas farmacéuticas	23
Sistemas de clasificación BCS y BCDDS y su importancia en Biofarmacia	24
Disolución predictiva <i>in vivo</i> (IPD) para evaluar el comportamiento biofarmacéutico.....	26
Las correlaciones <i>in vitro-in vivo</i> (IVIVC) como herramienta de bioexención.....	27
LA FARMACOCINÉTICA COMO HERRAMIENTA DE DESARROLLO FARMACÉUTICO Y EN LA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS.	28
El papel de la farmacocinética en el desarrollo farmacéutico	28
Contribución de la Farmacocinética Clínica en la optimización de tratamientos	31
Contribución de la Farmacocinética Clínica a la medicina de precisión	32
LA FABRICACIÓN AVANZADA DE MEDICAMENTOS.....	34
AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA	35
Avances en la tecnología de formas sólidas orales	39
La contribución de la Tecnología Farmacéutica a la Nanomedicina	44
Vectores biológicos para la administración de fármacos.....	48
Portadores celulares como sistemas de <i>Drug Delivery</i>	49
Medicina personalizada e impresión 3D.....	52
Fabricación en continuo	58
CALIDAD POR DISEÑO (QBD) EN EL DESARROLLO Y FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	60
Uso de herramientas de modelado y simulación para generar espacios de diseño	62
EVOLUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL MARCO DE LA FABRICACIÓN AVANZADA.....	68

La 4ª revolución industrial: Industria 4.0 y Farma 4.0.....	68
Realidad aumentada, gemelos digitales e inteligencia artificial.	69
CONCLUSIONES.....	72
BIBLIOGRAFIA	74
DISCURSO DE CONTESTACIÓN EXCMO. SR. D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ	95

AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excelentísimas señoras y señores Académicos numerarios, Ilustrísimas señoras y señores Académicos correspondientes, señoras y señores.

Desde esta tribuna quiero dirigir mis primeras palabras a todos los miembros de esta corporación para manifestar mi sincero agradecimiento por haberme elegido académico de número de esta Real Academia Nacional de Farmacia. Institución que en su objetivo de fomentar el estudio y la investigación de las Ciencias Farmacéuticas se constituye como defensora del carácter científico y el pensamiento crítico en el ámbito de la Farmacia.

Quiero hacer extensivo este agradecimiento a los académicos numerarios Excmos. señores Don Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, Don Fidel Ortega Ortiz de Apodaca y Doña Rosa Basante Pol por apadrinar mi candidatura, así como por el apoyo y confianza que han depositado en mi persona para ocupar este puesto. También quiero expresar mi agradecimiento a otros ilustres miembros de esta corporación que me han animado, expresado su confianza y apoyado de forma continuada y concretamente los Excmos. señores Don Antonio Luis Doadrio Villarejo, Don Antonio Ramón Martínez Fernández, Don José Antonio Cabezas Fernández del Campo, Don Javier Puerto Sarmiento, Doña María del Carmen Francés Causapé, Don Bartolomé Ribas Ozonas, Doña María José Alonso Fernández y Don José María Medina Jiménez, entre otros académicos.

Quiero dirigirme en primer lugar a mi maestro y amigo el Profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, designado por la Academia para contestar a mi discurso de ingreso, lo que es para mí motivo de orgullo y satisfacción. El Prof. Domínguez-Gil es un referente en la Farmacia Galénica y en la Farmacia Hospitalaria española en las últimas décadas. Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca y jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria del complejo hospitalario de Salamanca, ha impulsado la colaboración entre el mundo académico y la realidad hospitalaria con numerosos servicios médicos asistenciales, promoviendo numerosos proyectos y trabajos de colaboración, principalmente en los campos de la Biofarmacia y Farmacocinética experimental y clínica. Ha sido también uno de los pioneros de la monitorización de fármacos en España y creador en la década de los años 80 del curso de Monitorización de fármacos en la práctica clínica, del que se han impartido ya 38 ediciones y en el que han recibido formación sobre este tema más de 2500 farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria españoles, así como farmacéuticos de hospital procedentes de otros países. También ha sido uno de los pioneros en España de los estudios de Biofarmacia y Farmacocinética y contribuido a su introducción en los planes de estudio vigentes en la actualidad en las Facultades de Farmacia españolas.

En el otoño de 1977, recién obtenida mi licenciatura en Farmacia en la Universidad de Salamanca, empecé a trabajar con el Profesor Domínguez-Gil, que en aquel entonces era un joven catedrático y decano de una incipiente Facultad de Farmacia. En sus clases, nunca mejor dicho, magistrales nos transmitía a sus alumnos el interés por el mundo de la Farmacia, la Farmacia Galénica, la proyección asistencial de la Farmacia y el apasionante mundo de la investigación en temas de medicamentos.

Es en esa misma época cuando, mi maestro, el Prof. Domínguez-Gil, que en aquellos años ya era Jefe del Servicio de Farmacia Hospitalaria, inicia una ardua tarea de colaboración con diversos servicios hospitalarios en el campo de la Farmacocinética Clínica y la monitorización de fármacos. Esta iniciativa permitió a un grupo de jóvenes farmacéuticos, entre los que me encuentro, realizar su tesis doctoral a la par que fundar uno de los primeros grupos de nuestro país especializado en el campo de la Biofarmacia y Farmacocinética.

En aquella época, tuve la oportunidad de formarme con ilustres profesores, algunos de ellos académicos numerarios de esta institución, como el profesor Rodríguez Villanueva, ya fallecido, el profesor Cabezas Fernández del Campo y el Profesor Sentandreu Ramón que me ayudaron también a vislumbrar el apasionante mundo de la investigación científica. También quiero dedicar un afectuoso recuerdo al Profesor Rafael Cadórniga, ya fallecido, que fue a su vez Director de esta Real Academia y que me animó mucho en los inicios de mi carrera académica y científica.

También quiero expresar mi agradecimiento y reconocimiento especial a mis compañeros del Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y del servicio de Farmacia Hospitalaria del Complejo Hospitalario de Salamanca, que siempre me han brindado su amistad y apoyo, así como a mis discípulos y colaboradores, actuales y pasados, algunos de ellos catedráticos y profesores titulares de Universidad y de los que siempre estoy aprendiendo.

Asimismo, quiero hacer mención expresa de mi agradecimiento a la Universidad de Salamanca, ocho veces centenaria, por haberme permitido formar parte de su claustro de profesores y por el apoyo que siempre he recibido de mi universidad en mi carrera docente e investigadora. También quiero extender este agradecimiento a otros compañeros y amigos del área en diferentes universidades, y a mis compañeros del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, así como al claustro de profesores y a mis alumnos de la Facultad de Farmacia de Salamanca.

Por último quiero hacer público la mezcla de cariño y agradecimiento a mi familia, especialmente a mi mujer Berna y a mi hija Laura, que también conocen el mundo de la Farmacia y que siempre me han apoyado a lo largo de muchos años, especialmente en los momentos difíciles. También quiero mencionar de forma especial a mis padres y a mis hermanos que siempre apostaron por mí y que me han prestado su apoyo incondicional en mi carrera académica.

LAUDATIO DEL EXCMO. SR. D. DON JESÚS LARRALDE BERRIO

Antes de comenzar mi discurso es tradición en esta Academia y un justo reconocimiento el hacer una referencia biográfica al ilustre académico que me ha precedido en la posesión de esta medalla. Tengo el honor de ocupar la vacante dejada por el Excmo. Sr. Don Jesús Larralde Berrio que fue destacado miembro de esta academia durante más de 26 años. Aunque no he tenido la oportunidad de conocerle personalmente, los testimonios de sus compañeros y discípulos, así como numerosas referencias a su biografía y trayectoria profesional me han permitido conocer su dilatada actividad profesional y científica, así como admirar su categoría humana. El Dr. Larralde nació en Pamplona en 1920, obtuvo la licenciatura en Ciencias Químicas en 1943 y en Farmacia en 1944, ambas en la entonces Universidad central en Madrid y en 1947 obtuvo el grado de doctor en Farmacia. Posteriormente en 1948 obtuvo por oposición la plaza de técnico en la sección de Fisiología del Instituto de Investigaciones Médicas de la Diputación de Barcelona, actividad que desempeñó hasta 1950. Su trayectoria académica como profesor de universidad se inicia en la Universidad de Barcelona como ayudante de clases prácticas. En Diciembre de 1951 obtuvo por oposición la plaza de catedrático de Fisiología Animal de la Universidad de Santiago de Compostela; posteriormente en 1965 ocupó la cátedra de igual denominación en la Universidad de Navarra hasta su jubilación en 1995, y en esta etapa también realizó actividad docente como profesor ordinario de Nutrición y Dietética. Fue director de los departamentos de Fisiología Animal de las Facultades de Farmacia de Santiago de Compostela y de Navarra, jefe de la agregación de Fisiología Animal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Pamplona, jefe de sección de Alimentación Animal en Pamplona, del Patronato Alonso Herrera del CSIC y profesor emérito de Fisiología y Nutrición de la Universidad de Navarra. Además de director de departamento, también ocupó otros cargos académicos y fue miembro de diferentes sociedades científicas a nivel nacional e internacional y miembro fundador de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas y de la Sociedad Española de Nutrición. Miembro de la Fundación Alfonso Martín Escudero. Vocal de la Comisión Asesora de Investigación de la Excmo. Diputación Foral de Navarra. Miembro Fundador del *European Intestinal Transport Group* de la Sociedad Española de Bromatología, de la Federación Española de Sociedades de Biología Experimental, de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, de la *European Society for Comparative Physiology and Biochemistry* de la *Nutrition Society* de Londres y miembro del Consejo Rector de la Asociación de la Industria Navarra. Fue asimismo profesor visitante en diferentes universidades extranjeras como las de Oxford, Cambridge y Sheffield, entre otras. Durante su dilatada carrera académica el profesor Larralde tuvo una intensa actividad científica y docente contribuyendo a la formación de 50 promociones de farmacéuticos y dirigió 48 tesis doctorales. De sus numerosos discípulos muchos son actualmente catedráticos y profesores titulares de Universidad, e incluso académicos de número y correspondientes de esta ilustre institución. También publicó numerosos trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales de gran impacto científico

como *Nature* o *Enzymologie*, entre otras revistas, sobre disponibilidad y biodisponibilidad de los alimentos, tóxicos naturales, valor nutritivo de proteínas o interacción entre fármacos y nutrientes, entre otras muchas aportaciones. En octubre de 1992 tomó posesión de la medalla 34, como Académico de Número en esta corporación y fue también académico correspondiente en la Real Academia de Farmacia de Barcelona y en la Real Academia de Doctores de España.

También quería aprovechar este discurso de ingreso para recordar a los catedráticos de Farmacia Galénica, ya fallecidos, y que fueron destacados miembros de esta corporación y concretamente a los Excmos. Sres. Don Rafael Cadórniga Carro, Don Eugenio Selles Martí, Don José Luis Vila Jato, Don Víctor Jiménez Torres y Don Eugenio Selles Flores, recientemente fallecido.

JUSTIFICACIÓN DE LA TEMÁTICA DEL DISCURSO

Antes de iniciar mi discurso quiero resaltar, que en esta época de pandemia que nos ha tocado vivir y que ha puesto a prueba los sistemas de salud en todo el mundo, la investigación biomédica en general y la investigación farmacéutica y más concretamente el desarrollo de medicamentos y vacunas en particular, ha cobrado un protagonismo especial. Desde los gobiernos e instituciones hasta los ciudadanos, se ha reconocido la importancia de la investigación sobre medicamentos y su importante papel en la preservación de la salud.

Actualmente, el desarrollo tecnológico y la fabricación de formas farmacéuticas y sistemas de vehiculización de fármacos debe abordarse teniendo en cuenta el objetivo terapéutico buscado y aspectos relacionados con el comportamiento biofarmacéutico del medicamento como vía de administración y biodisponibilidad o comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, así como los diferentes factores físico-químicos, tecnológicos o fisiopatológicos que lo condicionan van a resultar fundamentales a lo largo del proceso.

En base a ello, en mi discurso voy a abordar la evolución que ha tenido el desarrollo galénico y la fabricación industrial de medicamentos haciendo hincapié en el papel fundamental y a su vez complementario que tiene la moderna Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia en el diseño y fabricación de nuevas formas farmacéuticas, así como su contribución a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

EL DESARROLLO FARMACÉUTICO COMO UNA ETAPA FUNDAMENTAL EN LA I+D DE NUEVOS MEDICAMENTOS

El diccionario de la Lengua española de la Real Academia Española (RAE), en su primera definición, describe la Farmacia como *“Ciencia que enseña a preparar y combinar productos naturales o artificiales como remedios de las enfermedades, o para conservar la salud”*. Esta sencilla definición incide de forma clara en el carácter científico de la Farmacia y destaca a su vez su papel en la elaboración de medicamentos y su proyección sanitaria en la conservación de la salud.

La primera pregunta que debe plantearse y que justifica el desarrollo y la fabricación de nuevos medicamentos, es que tipo de medicamentos demanda la sociedad, teniendo en cuenta que el fin último es descubrir y desarrollar nuevos medicamentos que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de procurar su bienestar y aumentar sus expectativas de vida.

Los requerimientos, entre otros, que deben reunir estos medicamentos son que sean eficaces y que esta eficacia haya sido demostrada en ensayos clínicos controlados. También demanda medicamentos más seguros en términos de tipo, severidad y frecuencia de efectos adversos y cada vez más y como criterio de selección de medicamentos se buscan medicamentos más y mejor coste-efectivos, en términos de utilidad y en términos de desarrollo y fabricación.

Actualmente se trabaja en el desarrollo de nuevos fármacos en todas las áreas terapéuticas con especial énfasis en áreas como cardiovascular, metabolismo, oncología, sistema nervioso o enfermedades infecciosas entre otras áreas terapéuticas.

El I+D farmacéutico, desde las primeras etapas de *Drug Discovery*, pasando por la investigación preclínica hasta llegar a las fases de investigación clínica, debe considerarse como un proceso largo ya que se tarda años en introducir nuevas moléculas en el mercado, complejo porque son muchas las actividades y tareas implicadas en este proceso que requieren el concurso de científicos especializados en áreas muy diversas, y por supuesto es un proceso muy costoso.

Tradicionalmente el desarrollo de nuevos fármacos ha requerido el concurso de especialistas en Química Orgánica y Farmacéutica, bioquímicos, farmacólogos, toxicólogos, así como científicos especializados en Biofarmacia, Farmacocinética y Tecnología Farmacéutica. Más recientemente en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos se incorporan especialidades como la Genómica, Proteómica y la Biotecnología.

La utilización de química combinatoria y técnicas de alto rendimiento juegan un papel fundamental en la selección de candidatos para actuar sobre dianas terapéuticas específicas. La química combinatoria permite la síntesis de cientos de moléculas. Los modelos inicialmente utilizados para evaluar la relación entre estructura química y

actividad farmacológica (QSAR por sus siglas en inglés) han evolucionado hacia modelos que permiten establecer la relación entre estructura química y comportamiento farmacocinético (QSPKR por sus siglas en inglés) así como en la relación entre estructura química y comportamiento farmacodinámico (QSPDR por sus siglas en inglés)

Las etapas de investigación preclínica juegan un papel fundamental en el desarrollo de nuevos fármacos a la hora de caracterizar el perfil farmacológico, farmacocinético, y toxicológico de las moléculas seleccionadas en las etapas de *Drug Discovery*, así como iniciar la etapa de desarrollo galénico que permite optimizar la forma o formas farmacéuticas que incorporan el principio activo.

Complementariamente a otras etapas de investigación preclínica como son los estudios de farmacología, farmacocinética y metabolismo y toxicidad se inicia la etapa de desarrollo farmacéutico o galénico que implica el desarrollo galénico y analítico del medicamento. Esto supone desarrollar y evaluar la forma o formas farmacéuticas en las que se incorpora el principio activo para las diferentes vías de administración y en las que actualmente se empiezan a aplicar la tecnología analítica de procesos (PAT, por sus siglas en inglés) y los principios de la calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) de los que se hablará más adelante. Una vez desarrollada la formulación a escala de laboratorio se realizan lotes pilotos que posteriormente serán utilizados en otros estudios preclínicos, ensayos clínicos, estudios de estabilidad, etc. En consecuencia, es importante destacar que el desarrollo galénico de medicamentos juega un papel intermedio pero fundamental en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

En las etapas preclínicas de desarrollo de un nuevo fármaco, el desarrollo galénico de la forma farmacéutica, también denominada forma de dosificación, guarda una fuerte interrelación con los estudios de farmacocinética y metabolismo puesto que aspectos como biodisponibilidad, biodistribución o metabolismo del fármaco, entre otros, va a condicionar de manera muy directa aspectos como la selección de las vías de administración, forma o formas farmacéuticas a utilizar, sistemas de *Drug Delivery*, etc (Youn YS & Lee BJ. 2011, Mitragotri S y cols. 2014). Los estudios farmacocinéticos juegan también un papel fundamental en los ensayos clínicos en Fase I de nuevos fármacos orientados fundamentalmente a conocer su tolerancia y farmacocinética (Zhao y cols. 2020).

LA FARMACIA GALÉNICA Y SU EVOLUCIÓN HACIA LA TECNOLOGIA FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA

La misión tradicional de la Farmacia Galénica, como disciplina científica, ha sido la de elaboración de formas de dosificación de los medicamentos. Los planteamientos actuales de la Terapéutica, obligan a considerar el papel biológico y terapéutico de la forma de dosificación cuando esta es administrada en el organismo. Esto implica que la forma farmacéutica deja de ser un mero vehículo del principio activo para convertirse en un sistema cuyos objetivos en relación con el principio activo son los

de permitir su correcta administración, conservar su potencial terapéutico y garantizar además su correcta liberación en el punto de administración a fin de que el medicamento pueda absorberse, penetrar en la circulación sistémica, alcanzar el lugar acción y ejercer su efecto farmacológico. La Farmacia Galénica tradicional ha evolucionado hacia la Tecnología Farmacéutica moderna que hoy en día juega un papel fundamental en el desarrollo y fabricación de formas farmacéuticas.

Sin embargo, el papel del farmacéutico en relación con la forma de dosificación, no termina en su elaboración, considerando que la forma farmacéutica elaborada debe de administrarse en el paciente por una determinada vía. Ahora bien, dependiendo de la vía de administración seleccionada y de la forma farmacéutica utilizada, condicionada por el proceso tecnológico conducente a su elaboración, el principio activo se va a liberar y absorber a mayor o menor velocidad e incluso se va a ver afectado su grado de absorción o biodisponibilidad. Por todo ello, el proceso de elaboración de la forma farmacéutica y la vía de administración utilizada, pueden inducir modificaciones en la respuesta farmacológica y clínica de un medicamento. En consecuencia, el estudio de todos aquellos factores que condicionan la incorporación de medicamentos en el organismo administrados en formas de dosificación específicas y por determinadas vías de administración, es objetivo de la Biofarmacia, de lo que se desprende el interés de los estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos previos en el diseño de formas de dosificación.

Un análisis profundo de estos conceptos nos conduce al hecho de que los objetivos de la Farmacia Galénica en un sentido amplio son diversos, de manera que el campo de actuación de esta ciencia puede considerarse a dos grandes niveles (Martínez R. 2016):

- 1.- Diseño, elaboración y control de formas de dosificación cuyos conocimientos son englobados por la Tecnología Farmacéutica.
- 2.- Estudio del papel biológico y terapéutico de la forma de dosificación y de los procesos de disposición del principio activo en el organismo liberado de la forma de dosificación y cuyos conocimientos son englobados por la Biofarmacia y Farmacocinética. De hecho, esta disciplina se constituye como un puente que interrelaciona la Tecnología Farmacéutica con otras disciplinas como la Farmacología.

La Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y la Farmacocinética se encuentran íntimamente ligadas entre sí, hasta el punto que no puede pensarse en el diseño tecnológico apropiado de una forma de dosificación, sin plantearse previamente el comportamiento biofarmacéutico, el perfil farmacocinético y la respuesta farmacológica buscada del principio activo que va a ser incorporado en la misma.

El diccionario de la lengua española de la R.A.E en su primera definición define "Tecnología" como el conjunto de teorías y de técnicas que permiten el aprovechamiento práctico del conocimiento científico. En la práctica puede entenderse la Tecnología como el proceso o conjunto de procesos que conducen a la elaboración o fabricación de productos de la mejor calidad posible en base a criterios técnicos y económicos. Por lo tanto, la Tecnología orientada a la elaboración de productos farmacéuticos y más concretamente de formas de dosificación, da origen a la Tecnología Farmacéutica. La Tecnología Farmacéutica engloba las operaciones básicas y las operaciones de fabricación destinadas a la formulación, elaboración y control de formas farmacéuticas.

Cuando se diseña una nueva forma de dosificación, se establecen habitualmente una serie de objetivos que definen el perfil de calidad final del producto como son: obtener la máxima eficacia terapéutica, ausencia de efectos secundarios, aceptación por parte del paciente, concordancia con las especificaciones, máxima estabilidad física y química, mínimas variaciones en el producto y cumplimiento de los requerimientos establecidos a nivel regulatorio.

La importancia relativa de las propiedades físico-químicas del medicamento en las propiedades finales de la formulación, justifica la necesidad de los estudios de preformulación en el diseño de nuevas formas de dosificación. Así, propiedades como magnitud granulométrica, solubilidad, polimorfismo etc, pueden influir decisivamente en las propiedades tecnológicas, biofarmacéuticas e incluso terapéuticas del medicamento.

En el diseño de la formulación resulta de suma importancia disponer de información biofarmacéutica, farmacocinética y farmacológica que permita diseñar la forma farmacéutica con el fin de obtener una liberación adecuada del principio activo de la forma de dosificación que en algunos casos puede incluso llegar a ser "controlada" como ocurre, entre otros, en las formas farmacéuticas de liberación sostenida.

La fuerte dependencia de las propiedades biofarmacéuticas de cada formulación con el proceso tecnológico implicado en su elaboración, condiciona de manera fundamental el diseño de la misma. La estrecha relación existente entre la Biofarmacia y la Farmacocinética, facilita que la realización de estudios farmacocinéticos en animales de experimentación y en el hombre permita deducir las propiedades biofarmacéuticas específicas de cada forma de dosificación, así como su incidencia en la respuesta farmacológica. Esta información resultará decisiva en el diseño de la forma farmacéutica desde un punto de vista tecnológico.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y LA BIOFARMACIA

Antecedentes históricos de la Tecnología Farmacéutica

La elaboración de los medicamentos, como otras disciplinas con base científica, ha experimentado una importante evolución a lo largo de los siglos, que sin embargo ha estado influida en sus comienzos por el empirismo y la religión siendo relativamente reciente la introducción de fundamentos científicos y tecnológicos asociados a la elaboración de medicamentos que en sus comienzos estaba asociada a la medicina, en clara referencia a Hipócrates, Dioscórides y principalmente Galeno.

Claudio Galeno era un médico griego que nació en Pérgamo (129-216 dC) y que desarrolló numerosos conocimientos en Medicina y Farmacia que prevalecieron en Europa durante siglos. Sus numerosos escritos incluyen descripciones de medicamentos, fundamentalmente de origen vegetal, así como sus métodos de preparación. Basta recordar la famosa frase atribuida a Galeno que reza “*El médico es solo asistente de la naturaleza*” y que demuestra claramente la visión naturalista que tenía Galeno de la elaboración de medicamentos. De hecho, durante mucho tiempo se ha utilizado el término en castellano de Farmacia Galénica equivalente al concepto anglosajón de *Pharmaceutics* para denominar a la disciplina encargada de divulgar los conocimientos relacionados con la elaboración de medicamentos, aunque más recientemente ha sido sustituido por el sinónimo, Tecnología Farmacéutica. Durante siglos, la elaboración de medicamentos ha estado asociada a otras disciplinas como la Botánica o la Farmacognosia. De hecho, la gran dependencia de productos de origen animal y vegetal, así como la gran influencia de Galeno sobre la Medicina y la Farmacia dificultó, durante siglos, el desarrollo de métodos con fundamento químico en la elaboración de medicamentos (Petit C y cols. 2021, Zunic y cols. 2017).

Es en la baja edad media cuando empiezan a desarrollarse las formas farmacéuticas a partir de conocimientos previos y de la influencia árabe propiciada por las cruzadas. En lo referente a la preparación de formas farmacéuticas los árabes introdujeron métodos orientados a mejorar su presentación como son el uso de sustancias aromáticas o el recubrimiento de las píldoras. Paralelamente Avicena o Al-Rhazes introdujeron los métodos alquimistas con fundamento químico en la preparación de formas farmacéuticas como por ejemplo el uso de sales metálicas con aplicaciones terapéuticas (Jazi R. 1995).

La introducción de fundamentos químicos en la elaboración de medicamentos facilitó la producción de alcohol utilizándose habitualmente como solución extractiva de numerosos medicamentos dando lugar a las tinturas. El uso del alcohol permitió obtener y aislar alcoholoides y otros compuestos con actividad terapéutica procedentes de las plantas.

La llegada del médico y astrólogo suizo Paracelso en el siglo XVI supuso una profunda transformación en la Farmacia de aquella época. Paracelso, con un enfoque antigalenista, fue precursor de conocimientos químicos posteriores e introdujo cambios significativos en los métodos de elaboración de formas farmacéuticas. Entre sus aportaciones destaca el rechazo a la polifarmacia demostrando la eficacia de principios activos aislados, en procesos patológicos específicos. Entre las formas farmacéuticas introducidas por Paracelso deben destacarse las obtenidas por extracción como tinturas o extractos (Pioreschi P. 2006).

Es entre los siglos XVII a XIX cuando las prácticas relacionadas con la elaboración de medicamentos experimentan una gran expansión. En el siglo XVII se introdujeron numerosos medicamentos de origen químico y vegetal y, es en esta época, cuando aparecen las primeras patentes sobre combinaciones específicas de medicamentos y empiezan a publicarse las primeras farmacopeas.

El siglo XIX supone profundos cambios en la elaboración de las formas de dosificación propiciada por la revolución tecnológica e industrial de este siglo. En esa época se produjeron cambios muy profundos en la Farmacia en general y especialmente en los relativo a la elaboración de medicamentos, con la introducción de nuevas formas farmacéuticas desconocidas hasta entonces, como los comprimidos o las cápsulas con gran impacto en la Farmacia de la actualidad así como la introducción de métodos industrializados en la elaboración de medicamentos que permitía su fabricación a gran escala y siendo precursores de lo que hoy conocemos como Farmacia Industrial.

El progreso que experimentó paralelamente por la Química como disciplina científica influyó en los progresos realizados por la Farmacia a largo del siglo XIX, especialmente en la síntesis química aplicada a la producción de principios activos (Jones AW. 2011).

En el siglo XIX se desarrollan en Europa dos modelos de industria farmacéutica, el modelo suizo-alemán basado fundamentalmente en la Química Farmacéutica y en la síntesis de nuevas sustancias con actividad farmacológica y el modelo mediterráneo de inspiración francesa basado en laboratorios, muchos de ellos de origen familiar, y con un fuerte componente de elaboración de medicamentos a través de la Farmacia Galénica.

En Alemania, lo que originalmente fue una oficina de farmacia fundada en el siglo XVII evoluciona en el siglo XIX hacia la fabricación industrial de sustancias con actividad terapéutica propiciado por Heinrich Emanuel Merck que inicia la producción industrial de alcaloides en 1873. En 1863, Friedrich Bayer y Johann Friedrich Weskott Bayer fundaron en Wuppertal-Barmen la compañía Bayer, inicialmente como una fábrica de colorantes. También en Europa y concretamente en Suiza se produce una importante expansión de la industria Químico-farmacéutica

en la segunda mitad del siglo XIX con laboratorios como Ciba-Geigy o Sandoz. Paralelamente en el Reino Unido, laboratorios como GSK tiene sus orígenes en 1715 en una botica de Londres. Otros laboratorios como Beecham inician la producción industrial de medicamentos a mediados del siglo XIX. En los Estados Unidos, Pfizer fue fundado en 1849 por dos inmigrantes alemanes. Inicialmente dedicado a la fabricación de productos químicos fue derivando posteriormente a la fabricación de medicamentos y contribuyó a la demanda de algunos fármacos por parte de la Unión durante la guerra civil americana. En la misma época, el coronel Eli Lilly fundó en 1876 un laboratorio farmacéutico en el que introdujo métodos innovadores en el desarrollo y la fabricación de medicamentos. Asimismo, Edward R Squibb, que procedía de la marina americana, fundó los laboratorios Squibb en 1858 (Worthen DB. 2002, Wang ML. 2009, Daemmrich H. 2017, Pharmaphorum. 2020).

La industria farmacéutica internacional, principalmente europea y americana, inicia su expansión el siglo XX con medicamentos estrella como la “aspirina”. En el período entre guerras se produjeron distintos avances que propiciaron el desarrollo de la industria farmacéutica como la conocemos actualmente, introduciéndose medicamentos con gran impacto en la terapéutica como la insulina o la penicilina, entre otros, lo que supuso el origen a la fabricación industrial de productos de origen biológico (Zhang YP y cols. 2017).

La industria farmacéutica era prácticamente inexistente en España en el siglo XIX donde la elaboración de medicamentos era principalmente magistral. La industria farmacéutica española en sus inicios se circunscribía al ámbito de los productos naturales siguiendo un modelo mediterráneo y en el que se desarrollan formas y especialidades farmacéuticas, pero apenas existe actividad en lo que se refiere a la síntesis de sustancias con actividad terapéutica, en una época con escaso desarrollo industrial en España. Después de la guerra civil la industria químico-farmacéutica española se expande y aunque se sigue trabajando con productos naturales se incrementa el número de fármacos obtenidos mediante procedimientos de síntesis orgánica y productos de origen biológico como sueros, vacunas y especialmente antibióticos. A finales de los años 50 existía un número desmesurado de laboratorios farmacéuticos, inspirados la mayoría en un modelo mediterráneo, que en realidad eran pequeñas empresas con una escasa capacidad económica y limitadas en cuanto a sus capacidades de desarrollo e innovación, lo que llevó a un exceso de oferta de medicamentos comercializados (Rodríguez-Nozal R. 2017).

Actualmente el número de laboratorios farmacéuticos de origen nacional es mucho más reducido, pero con una gran presencia de compañías farmacéuticas multinacionales, muchas de ellas dedicadas a la fabricación de formas farmacéuticas y de manera más limitada, a la investigación y desarrollo de nuevos fármacos y formas farmacéuticas.

Algunas fechas relevantes han marcado el desarrollo de la fabricación industrial de medicamentos a lo largo del siglo XX. Curiosamente muchos de los sistemas de calidad y normativas a nivel regulatorio actuales, han venido impulsadas por algunos de los accidentes o intoxicaciones masivas que se producen a lo largo del siglo pasado como consecuencia de la ausencia de sistemas de calidad en la fabricación industrial de medicamentos. Destacar la intoxicación en 1937 con un elixir de sulfanilamida a base de dietilenglicol que produjo más de 100 muertes, muchos de ellos niños. A raíz de este grave incidente en 1938 la *Food, Drug and Cosmetic Act* comenzó a exigir estudios de toxicidad de medicamentos previos a su comercialización. Mencionar asimismo en 1941 los comprimidos de sulfatiazol contaminados con fenobarbital que produjo más de 300 muertes y que dio inicio a las normas de correcta fabricación (GMP por sus siglas en inglés). La tragedia de la talidomida en 1962 que hizo más exigente la normativa sobre estudios de teratogenidad en la investigación preclínica de fármacos o la contaminación con cianuro de capsulas de acetaminofeno (tylenol) en 1982 que supuso revisar las GMP para requerir embalaje resistente a las manipulaciones. Otras fechas relevantes en la evolución de los sistemas de calidad en la industria farmacéutica son 1978, con la revisión de la normativa de buenas prácticas de fabricación (cGMP), la introducción de las buenas prácticas de laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés) también en 1978, la actualización de la normativa de buenas prácticas de fabricación (cGMP) en 1996 (Immel BK. 2001). El siglo XXI marca el inicio de la calidad por diseño (QbD) y la gestión de riesgos en la industria farmacéutica introducida por la FDA en 2004 (FDA. 2004).

Evolución histórica de la Biofarmacia y Farmacocinética

No es hasta finales del siglo XIX y principios del XX cuando se comienza a pensar en el papel biológico de la forma farmacéutica y en los problemas relacionados con el LADME es decir la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de los principios activos incorporados en la misma, cuando la forma farmacéutica se administra por una vía de administración específica. Las investigaciones realizadas en esta época propiciaron la aparición de una nueva ciencia denominada Biofarmacia y Farmacocinética (Alonso IG y cols. 1990, Wagner JG. 1981).

Si bien, la Biofarmacia y Farmacocinética constituye una ciencia moderna, sus raíces deben buscarse en la conocida frase pronunciada por Paracelso, que hace una referencia velada a la relación dosis-respuesta y que reza *“Todas las sustancias son venenos, no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia un veneno de un remedio”*.

Aunque la Biofarmacia y la Farmacocinética han evolucionado de forma independiente, no ha sido hasta épocas relativamente recientes cuando se ha reconocido el carácter complementario de ambas subdisciplinas en sus conceptos y en sus métodos, así como su papel de puente con otras disciplinas como la Tecnología Farmacéutica o la Farmacología.

Los antecedentes de la Biofarmacia hay que buscarlos a finales del siglo XIX cuando diversos autores empiezan a observar problemas relacionados con la disgregación y la liberación de los fármacos desde formas sólidas orales y su relación con factores tecnológicos y fisiológicos (Hence AM. 1902).

En la década de los años 30 del siglo pasado empiezan a observarse diferencias en la actividad terapéutica de formas farmacéuticas similares, lo que indujo a pensar que la liberación y absorción del fármaco desde la forma farmacéutica podía influir en su actividad terapéutica. En la misma época comenzaron a publicarse diferentes estudios sobre los factores que afectan a los procesos de liberación de los principios activos incorporados en formas farmacéuticas para administración por vía oral (Wruble MS. 1935, Elliot GH. 1933, Losinski E & Diver GR. 1933, Pharmacopeia Helvetica. 1934).

No es hasta el año 1945 cuando Oser y colaboradores introdujeron el concepto de disponibilidad fisiológica estudiando la variabilidad observada en la absorción de vitaminas hidrosolubles desde diferentes formulaciones. En la misma época estos autores también evaluaron las limitaciones de los ensayos de disgregación de comprimidos *in vitro* e *in vivo* (Oser BL y cols. 1945). Posteriormente, diferentes farmacopeas adoptan como oficial el ensayo de disgregación de comprimidos (British Pharmacopeia. 1948). En esa misma época se demuestra como la velocidad de disolución de un fármaco desde la forma farmacéutica constituía un importante parámetro en el control de la disponibilidad biológica, sugiriéndose la necesidad de realizar ensayos de disolución *in vitro* destinados a predecir la biodisponibilidad de una nueva forma de dosificación (Sperandio GJ y cols. 1948). En los años 60 se sugirió que los ensayos de disgregación de formas orales son útiles como procedimientos de control industrial, pero su valor como indicativos de la biodisponibilidad es limitado (Wagner JG. 1960, Levy G & Knox FG. 1961).

Es también a finales de los años 40 y comienzos de los 50 cuando la formulación farmacéutica experimenta una nueva revolución al introducirse las formas farmacéuticas de acción sostenida. En este tipo de formulaciones, el control del proceso de liberación implicaba una modificación en la eficacia terapéutica del fármaco, incrementándose la duración de la respuesta farmacológica y reduciéndose la frecuencia de administración. Esto supuso la utilización por primera vez de criterios biofarmacéuticos y farmacocinéticos en el diseño y optimización de formas farmacéuticas. Estos avances se materializaron con la comercialización en los años 50 de la penicilina-procaína y la penicilina-benzatina. (Boger WP & Beatty JO. 1950, Wright SS y cols. 1953). Sin embargo, no es hasta finales de los años 60 y comienzos de los años 70 cuando se introducen conceptos como "sistema de liberación controlada" o *Drug Delivery Systems* (DDS) en inglés.

El término *Biopharmaceutics* se utiliza por primera vez por los profesores Gerard Levy y John G Wagner en 1961 (Levy G y cols. 1961, Wagner JG. 1961). La denominación

Biofarmacia, aparece como una traducción al español del término anglosajón *Biopharmaceutics*, en los años 60 del siglo pasado. No debemos ignorar que, en los últimos años, palabras en inglés como “*biopharmacy*” o “*biopharmaceuticals products*” se están asociando al uso de fármacos de origen biológico o biotecnológico, lo que podría originar un conflicto semántico con la traducción española tradicional de la palabra *biopharmaceutics*.

A partir de los años 60 la Biofarmacia experimentó una gran expansión siendo numerosas las publicaciones científicas que desarrollan con profundidad numerosos aspectos teórico-prácticos de esta nueva disciplina (Morrison AB y col 1962, Levy G y cols. 1963, Morrison AB & Campbell JA. 1965). Se profundiza en el estudio de los factores tecnológicos y fisiopatológicos que afectan a los procesos de liberación de principios activos, así como diversas teorías sobre la absorción de fármacos (Brodie BB y cols. 1957, Suzuki A y cols. 1970, Wagner JG. 1961). Paralelamente se establece la importancia de las diferentes vías de administración en la biodisponibilidad (Levy G y cols. 1963, Wagner JG y cols. 1966, Riegelman S y cols. 1965, Higuchi WI y cols. 1967, Higuchi WI. 1967, Benet LZ. 1973, Rowland M y cols. 1968). Cabe destacar también métodos desarrollados en los años 60 y 70 en adelante, como los métodos de Wagner–Nelson y Loo-Riegelman para evaluar el grado de absorción, la correlación *in vitro-in vivo* IVIVC de Levy, el ensayo de disolución de la USP y los métodos de convolución y deconvolución, que contribuyen de forma muy importante al avance en la evaluación biofarmacéutica de nuevas formas farmacéuticas (Wagner JG y cols. 1963, Wagner JG. 1974, Loo JCK y cols. 1968, Langenbucher F. 1982, Langenbucher F y cols. 1985, Brockmeier D y cols. 1983, Chan KK y cols. 1987, USP. 1988, Alonso IG y cols. 1990, FDA. 1997, SUPAC. 1997, FIP. 1997).

La Biofarmacia, como se acaba de mencionar, pone sus cimientos en la primera mitad del siglo XX, experimenta una rápida evolución en la segunda mitad del siglo pasado con una progresión asintótica en el conocimiento científico de esta disciplina.

En lo que respecta a la Farmacocinética, los primeros antecedentes de la misma también aparecen a mediados y finales del siglo XIX, cuando diversos investigadores en diferentes campos como la Farmacología o la Fisiología, entre otros, desarrollaron, diferentes teorías relacionadas con el comportamiento cinético de diferentes fármacos que sentarían la base para la expansión de esta nueva disciplina. Deben destacarse las investigaciones sobre las bases fisiológicas de la anestesia con éter y su relación con los procesos de biodistribución del anestésico (Buchanan A. 1847).

A finales del siglo XIX, se desarrollaron diferentes teorías como la interacción fármaco-receptor, la ley de acción de masas, las leyes de la difusión de Fick, las leyes de Noyes y Withney, la isoterma de Langmuir y la ecuación de Michaelis y Menten, entre otras aportaciones, y que influyeron notablemente en el desarrollo de la farmacocinética (Gulberg y cols. 1867, Noyes AA & Whitney WR. 1897, Nernst W & Brunner E. 1904, Michaelis L & Menten ML. 1904). Deben destacarse algunas aportaciones aisladas hasta

que, en 1919, el sueco Widmark cuantifica la relación concentración-actividad introduciendo las bases matemáticas de los modelos farmacodinámicos. Posteriormente, este mismo autor desarrolló los primeros trabajos sobre el análisis cinético de la eliminación de fármacos, la cinética de la dosis múltiple y la farmacocinética no lineal. En la década de los años 30, los trabajos más relevantes fueron publicados por el sueco Torsten Teorell en 1937, en los que se desarrollan teorías básicas de la Farmacocinética, modelos compartimentales, distribución tisular etc. y que constituye el comienzo cronológico de la Farmacocinética (Teorell T. 1937a, Teorell T. 1937b).

A finales de la década de los años 40, se publica una monografía que recoge numerosos conceptos de cinética teórica, así como la utilización de computadores analógicos en estudios farmacocinéticos (Druckerey H y cols. 1949).

A principios de la década de los años 50 aparecen diversas publicaciones sobre el tema, y es en 1953 cuando el alemán Friedrich Dost utiliza por primera vez el término farmacocinética (Dost H. 1953). A partir de este momento, la Farmacocinética adquirió un desarrollo más rápido

En los inicios de la década 1960, el alemán Kruger-Thiemer desarrolló los fundamentos farmacocinéticos para la dosificación de quimioterápicos (Kruger-Thiemer E. 1960). En esta época aparecen las primeras publicaciones sobre la utilización de computadores en el ajuste de datos farmacocinéticos y se publica el primer trabajo de revisión sobre Farmacocinética. Posteriormente Rescigno y Segre, publicaron la primera edición en italiano del libro cuya edición en inglés se tituló *Drug and Tracer Kinetics* (Nelson E. 1961, Rescigno A y cols. 1966). A partir de entonces la Farmacocinética experimentó un gran auge, coincidiendo con la expansión de la Biofarmacia que se refleja en un importante número de publicaciones.

Hacia finales de la década de los años 60, autores como Wagner, Berman, Benet, Rowland y Riegelman, entre otros, desarrollaron en profundidad las teorías sobre los modelos compartimentales, que han jugado un papel definitivo en la expansión de la Farmacocinética (Wagner JG y cols. 1969, Rowland M y cols. 1967, Riegelman S y cols. 1968). En la misma época destacan los trabajos de Bischoff, Dedrick y colaboradores relativos a la utilización de modelos fisiológicos en Farmacocinética, precursores de los actuales modelos PBPK y los de Krüger-Thiemer sobre cinética no lineal (Bischoff KB & Dedrick RL. 1968, Bischoff KB y cols. 1970, Bischoff KB y cols. 1971, Krüger-Thiemer E. 1968). En la década de los años 70 aparecieron diferentes libros sobre esta disciplina y se editan las primeras revistas de Biofarmacia y Farmacocinética como el *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* en 1973 y el *Clinical Pharmacokinetics* en 1976 (Wagner JG. 1971, Wagner JG. 1975, Gibaldi M & Perrier D. 1975, Rowland M & Tozer TN. 1981).

A finales de los años 70 y comienzo de los 80 se desarrollaron considerablemente los modelos no lineales en Farmacocinética y los métodos modelo-independiente. En esta época inicia su andadura la Farmacocinética clínica como una rama de la farmacocinética orientada a la utilización de criterios farmacocinéticos en la optimización de tratamientos farmacológicos. El crecimiento de la Farmacocinética Clínica, propició la expansión de la monitorización de fármacos, y los métodos matemático-estadísticos orientados a la individualización farmacocinética y posológica, como la cinética de poblaciones y los métodos bayesianos introducidos, entre otros, por el grupo de Sheiner en la Universidad de San Francisco (Sheiner LB y cols. 1977, Sheiner LB & Beal SL. 1982). El interés en aumento de la Biofarmacia, en la segunda mitad del siglo XX, condujo a la creación en los años 70, por parte de la FDA americana, de la *Division of Biopharmaceutics* orientada a la evaluación de aspectos relacionados con la biodisponibilidad, bioequivalencia, farmacocinética y metabolismo, entre otros, en el registro de nuevos medicamentos (Skelly JP. 2010).

En España, la enseñanza de la Biofarmacia y Farmacocinética se inicia en los años 60 y 70 del siglo pasado con algunos contenidos dentro de los programas de Farmacia Galénica que se impartían en algunas Facultades de Farmacia como las de Santiago de Compostela y Barcelona. Posteriormente estas enseñanzas se extienden a otras Facultades como Salamanca, Madrid, Valencia y Pamplona, aunque la Biofarmacia y Farmacocinética, como disciplina independiente, no aparece en los planes de estudio de la licenciatura de Farmacia hasta finales de los años 90 y actualmente se imparte en todas las Facultades de Farmacia de nuestro país. Es también en los años 70 cuando nacen diferentes grupos de investigación, principalmente en Facultades de Farmacia y laboratorios farmacéuticos que inician estudios en este campo, y en el año 1975 se celebra en Madrid el primer congreso nacional de Biofarmacia y Farmacocinética.

AVANCES EN BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

La Biofarmacia y Farmacocinética como soporte de la Tecnología Farmacéutica

Tradicionalmente a la hora de elaborar medicamentos se ha trabajado con una metodología de ensayo y error donde se desarrollaba la forma farmacéutica y se evaluaba el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD por sus siglas en inglés) de la misma.

Es importante considerar el hecho de que no debemos considerar el comportamiento PK/PD la consecuencia lógica de administrar un determinado tipo de forma farmacéutica por una determinada vía de administración, sino más bien al contrario, la respuesta farmacológica y clínica debe ser el objetivo terapéutico y deberemos enfocar la selección y el diseño de la forma farmacéutica que permita conseguir ese objetivo. Ello supone que la selección de la vía de administración del medicamento, la forma farmacéutica, la composición cuali/cuantitativa de la fórmula y el proceso tecnológico de elaboración de la forma farmacéutica debe de estar orientado desde el inicio de la etapa de desarrollo

al objetivo terapéutico que nos hemos marcado. Todo ello supone que el diseño del medicamento, proceso tecnológico de elaboración y secuencia LADMER del medicamento deben de estar íntimamente unidos.

La biodisponibilidad como objetivo prioritario en el desarrollo de formas farmacéuticas

La biodisponibilidad constituye uno de los pilares en los que se fundamenta la Biofarmacia. La biodisponibilidad es un concepto que se desarrolla en los años 60 del siglo pasado y para el que se han publicado diferentes definiciones. Una de las más aceptadas es la de la FDA que define la biodisponibilidad como *“la velocidad y la cantidad en la que el fármaco o el componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción”*. Esta y otras definiciones similares están pensadas fundamentalmente para fármacos que ejercen una acción sistémica en el organismo. Complementariamente, la Biofarmacia se define como *“el estudio de las relaciones entre las propiedades físicas y químicas, la dosificación y la forma de administración de un fármaco y su actividad en el organismo vivo”* (Balant y cols. 1990, Obach R & Domenech J. 2013). Otra definición clásica, pero con vigencia en la actualidad es la que da el Prof. John G Wagner que la define como *“la disciplina que describe de forma cuantitativa la variabilidad de la respuesta terapéutica en función de la mejor o peor formulación del medicamento”* (Wagner JG. 1971).

Resulta obvio, por lo tanto, que uno de los principales objetivos de la Biofarmacia es evaluar la biodisponibilidad de los fármacos incorporados en diferentes tipos de formas farmacéuticas y administradas por diferentes vías, así como su influencia en la respuesta farmacológica y terapéutica. De estas definiciones también se desprende que la absorción de fármacos, y por ende la biodisponibilidad, va a estar afectada por numerosos factores que pueden estar relacionados con el fármaco y la forma farmacéutica como son los factores físico-químicos y tecnológicos o factores dependientes del paciente y que pueden estar relacionados con las características fisiológicas de la vía de administración, factores genéticos como los polimorfismos y factores farmacoterapéuticos y clínicos como la interacciones o las patologías que afectan a la absorción (Domenech J & Lanao JM. 2013, Merino M, Martín A, Jiménez NV. 2013).

Como se acaba de comentar, el proceso de absorción de fármacos por diferentes vías de administración está directamente relacionado con factores tecnológicos dependientes de la forma farmacéutica y del proceso tecnológico utilizado para su elaboración. La fuerte dependencia de la biodisponibilidad de los fármacos de factores tecnológicos, entre otros, hace que no se pueda pensar en el diseño de nuevas formas de dosificación sin plantearse *a priori* la influencia del proceso tecnológico implicado en la elaboración de la forma farmacéutica y en el comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético de la misma. Es por ello que la información biofarmacéutica y

farmacocinética es relevante en el diseño y optimización de las formas de dosificación. Por otra parte, el cribado físico-químico y biofarmacéutico de nuevas moléculas unido a una adecuada etapa de preformulación permitirá optimizar las características físico-químicas y biofarmacéuticas del principio activo que facilitarán el diseño y elaboración de la forma de dosificación (Alvárez CI & Concheiro A. 2013). Como ejemplo de la influencia de factores tecnológicos en la biodisponibilidad podemos citar el de las formas farmacéuticas de liberación controlada. En este campo, y entre otros ejemplos, podemos mencionar el de las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico.

Las cubiertas entéricas constituyen un recurso habitual en formas farmacéuticas para administración oral y cuyo objetivo principal es garantizar la estabilidad de los fármacos en las condiciones agresivas del estómago como el bajo pH o la presencia de enzimas y facilitar su liberación en el tracto digestivo. En los últimos años, se han ensayado diferentes estrategias de formulación basadas en el uso de recubrimiento entérico combinado con otros métodos con el fin de incrementar la biodisponibilidad por vía oral. Entre las estrategias utilizadas, deben destacarse el uso de sistemas monolíticos tales como comprimidos o cápsulas y el uso combinado del recubrimiento entérico y de sales solubles del fármaco que dan como resultado una disolución más homogénea y una biodisponibilidad mejorada. Además, cuando existe una ventana de absorción, el recubrimiento entérico facilita la disolución del fármaco en zonas específicas del tracto gastrointestinal como el íleon, mejorando la absorción.

En el caso de sistemas multiparticulados, como gránulos, pellets, microcápsulas o micro y nano partículas, las estrategias para mejorar la biodisponibilidad basadas en el recubrimiento entérico son, entre otras, la liberación controlada del fármaco dependiente del pH, la combinación de recubrimiento entérico y formulaciones multicapa para controlar la liberación y la biodisponibilidad del fármaco así como la combinación del recubrimiento entérico de micropartículas con polímeros autoadhesivos, especialmente para fármacos que presentan una absorción deficiente (Maderuelo C y cols. 2019).

La tabla 1 muestra diferentes fármacos formulados como gránulos entéricos y su influencia en la biodisponibilidad (Maderuelo C y cols. 2019).

Tabla 1. Fármacos formulados en gránulos entéricos y sus consecuencias en la biodisponibilidad (Maderuelo C y cols. 2019). Reproducido con permiso.

Drug	Polymers	Bioavailability consequences
Urapidil	Eudragit® L30D55 (pH dependent) Eudragit® NE30D (pH independent)	↑
Ofloxacin	Eudragit® L30D55 (pH dependent) Eudragit® NE30D (pH independent)	↑
Clarithromycin	Eudragit® L30D-55 (pH dependent) Eudragit® L100 (pH dependent) Eudragit® S100 (pH dependent) Eudragit® RL30D (pH independent)	↑
Piroxicam	Eudragit® L30D55 (pH dependent)	↓
Theophylline anhydrous	Eudragit® L30D55 (pH dependent)	↓
Aceclofenac	Eudragit® L100-55 (pH dependent)	↑
Omeprazole	Eudragit® L30D55 (pH dependent)	↑
Esomeprazole	Eudragit® L30D55 (pH dependent)	↑
Duloxetine hydrochloride	Aqoat® AS-LF (pH dependent) Eudragit® L30D55 (pH dependent) HPMCP-HP55 (pH dependent)	↑
Protocatechualdehyde	Eudragit® NE 30D (pH independent)	↑
Ibuprofen	Aqoat® AS-MF and Aqoat® AS-HF (pH dependent)	↑

También es conocido que los métodos habituales de evaluación de la biodisponibilidad son farmacocinéticos lo que demuestra una vez más la fuerte interrelación entre la Biofarmacia y Farmacocinética y su proyección al diseño tecnológico de formas de dosificación.

Un concepto directamente relacionado con el de biodisponibilidad es el de bioequivalencia con una fuerte implicación en el desarrollo y evaluación de los conocidos y ampliamente utilizados medicamentos genéricos. El concepto de bioequivalencia empieza a gestarse en los años 60 a partir de los casos de ineficacia terapéutica de diferentes formas farmacéuticas de fármacos como fenitoína, dicumarol u oxitetraciclina, entre otros. La razón de esta pérdida de eficacia se debía a una disminución de la biodisponibilidad por modificaciones en la forma farmacéutica con respecto a la especialidad registrada originalmente. Este problema condujo a la exigencia de que las nuevas formas farmacéuticas de medicamentos conocidos produjeran niveles plasmáticos similares, apareciendo el concepto de bioequivalencia. Las principales aplicaciones de la biodisponibilidad comparada o bioequivalencia son la de garantizar la reproducibilidad en la respuesta de diferentes lotes de fabricación y, en el caso de los medicamentos genéricos, asegurar la intercambiabilidad con el medicamento original. Habitualmente la bioequivalencia se establece a partir de estudios de farmacocinética comparada entre el medicamento genérico y el producto de referencia (Obach R y cols. 2013).

Obviamente el diseño tecnológico de los medicamentos genéricos tiene que tener en cuenta aspectos biofarmacéuticos con el fin de asegurar la bioequivalencia, que es además para este tipo de medicamentos un requerimiento a nivel regulatorio y que una vez más constituye un magnífico ejemplo de la fuerte interrelación entre el diseño tecnológico de la forma farmacéutica y su comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético.

Herramientas de simulación en el desarrollo y la evaluación biofarmacéutica de nuevas formas farmacéuticas

Actualmente disponemos de herramientas matemático-estadísticas complementarias que facilitan el desarrollo farmacéutico mediante el uso de metodologías de simulación combinadas con los métodos clásicos de formulación galénica.

Uno de los mejores ejemplos para hablar de estas metodologías lo tenemos en los sistemas de liberación sostenida. Desde un punto de vista biofarmacéutico, la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica constituye un proceso fundamental con incidencia en la absorción del fármaco y su biodisponibilidad, los niveles plasmáticos y la respuesta farmacológica y resulta crítico en las formulaciones de liberación sostenida donde modificaciones en el proceso de liberación pueden afectar a la respuesta farmacológica.

La figura 1, que corresponde a un trabajo publicado por nuestro grupo, muestra el diagrama de flujo que se debe seguir para la optimización de la cinética de liberación del fármaco desde una forma farmacéutica de liberación sostenida, como por ejemplo una matriz hidrófila de liberación sostenida (Maderuelo C y cols. 2011). La información primaria que debemos utilizar va a ser de tres tipos.

- 1.- Cinética de liberación o comportamiento mecanicista de la liberación del fármaco desde la forma de dosificación. Esta información podemos obtenerla fácilmente a partir del ensayo de disolución *in vitro* del fármaco.
- 2.- Comportamiento farmacocinético (PK) del principio activo a través de modelos farmacocinéticos de población clínicamente validados.
- 3.- Comportamiento farmacodinámico (PD) a través de modelos farmacodinámicos que permitan establecer la relación entre la concentración plasmática o tisular del fármaco con la respuesta farmacológica y clínica.

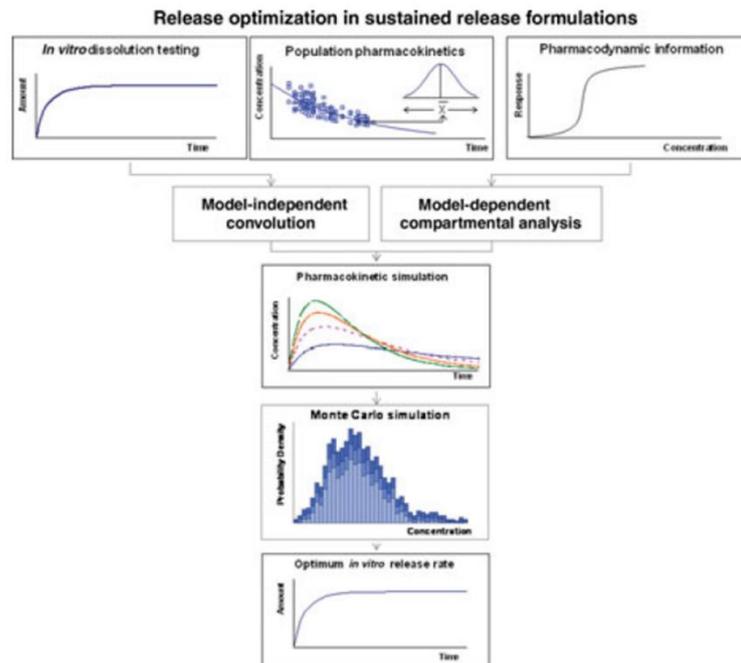


Figura 1.- Diagrama de flujo para la optimización de la cinética de liberación de fármacos desde formas farmacéuticas de liberación sostenida (Maderuelo C y cols. 2011). Reproducido con permiso.

La combinación de esta información mediante métodos habituales en farmacocinética como los métodos modelo-dependiente como el análisis compartimental o modelo-independiente mediante el análisis de sistemas, como la convolución numérica combinada con la simulación de Montecarlo, nos permite simular *a priori* el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico para diferentes cinéticas de liberación del fármaco. Todo ello va a permitir optimizar una etapa biofarmacéutica fundamental en la secuencia LADMER como es el proceso de liberación del fármaco. Una vez optimizada dicha cinética de liberación vamos a poder abordar el diseño de la forma farmacéutica, así como el proceso tecnológico de elaboración que garantice un comportamiento adecuado de toda la secuencia LADMER para que finalmente la respuesta farmacológica sea apropiada y se adapte al objetivo buscado.

Sistemas de clasificación BCS y BCDDDS y su importancia en Biofarmacia

El trabajo de Amidon y colaboradores sobre el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés), publicado en 1995, marca un punto de inflexión en la evolución de la Biofarmacia con importantes implicaciones en el desarrollo de fármacos y formas farmacéuticas, y constituye uno de los artículos más citados en el campo de las ciencias farmacéuticas (Amidon G y cols. 1995).

El BCS divide a los fármacos en cuatro clases dependiendo de su solubilidad y permeabilidad y tiene importantes implicaciones, entre otras, en el campo de los estudios de bioequivalencia ya que permite bioexenciones. Esto supone la exención de estudios de bioequivalencia de nuevas formas farmacéuticas de administración por vía

oral y liberación inmediata, pudiendo establecerse la bioequivalencia a partir de los ensayos comparativos de disolución *in vitro*, evitando la realización de estudios *in vivo* de biodisponibilidad comparada aspecto fundamental en el desarrollo de medicamentos genéricos (Hofsäss MA y cols. 2019, Davit BM y cols. 2016, Faassen F & Vromans H. 2004).

Posteriormente aparece el sistema de clasificación biofarmacéutica para la disposición de fármacos (BCDDS por sus siglas en inglés). El objetivo del BCDDS que es complementario al BCS, es el de predecir la importancia de los transportadores en la disposición de los fármacos, así como las potenciales interacciones de fármacos, especialmente en el intestino y en el hígado. El BCDDS utiliza criterios basados en la eliminación de los fármacos para aumentar el número de fármacos de clase I elegibles para la exención de estudios de bioequivalencia, así como predecir la disposición de los fármacos de las clases II a IV. (Wu CY y cols. 2005, Benet LZ. 2012).

El BCDDS puede aplicarse a una amplia variedad de fármacos, pero se ha demostrado que la influencia de transportadores en el intestino y en el hígado no son clínicamente relevantes para los fármacos BDDCS clase I, pero potencialmente pueden tener un alto impacto para los fármacos de clase II y clase III (Benet LZ y cols. 2011).

La figura 2 muestra comparativamente los sistemas de clasificación BCS y BDDCS (Chalarabidis A y cols. 2019).

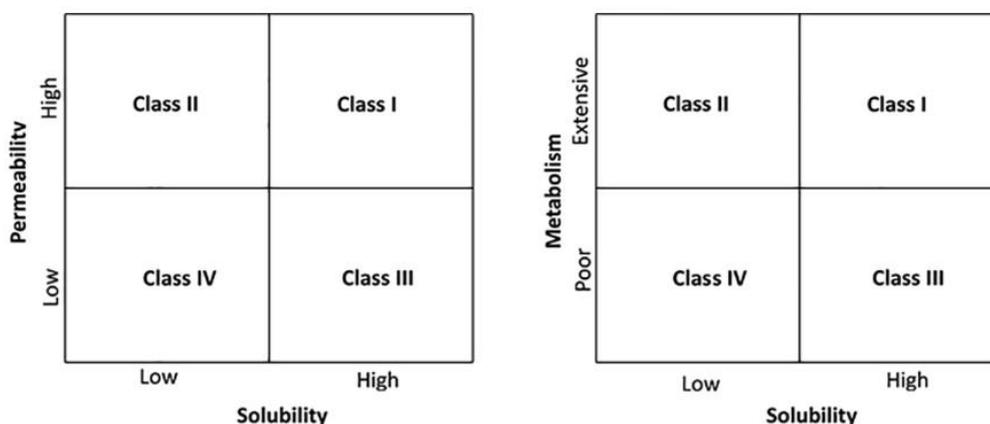


Figura 2. Representación cartesiana comparativa entre los sistemas BCS y BDDCS.
(Chalarabidis A y cols. 2019). Reproducido con permiso.

En base al BDDCS se han propuesto dos líneas de investigación para los fármacos de clase II. 1.- Avances en los ensayos de disolución para predecir los procesos de absorción y 2.- Desarrollar estrategias de formulación que aumenten la fracción de fármaco biodisponible y que permitan aproximar el grado de absorción de los fármacos de clase II al grado de absorción de los fármacos de clase I, como se observa en la figura 3 (Chalarabidis A y cols. 2019).

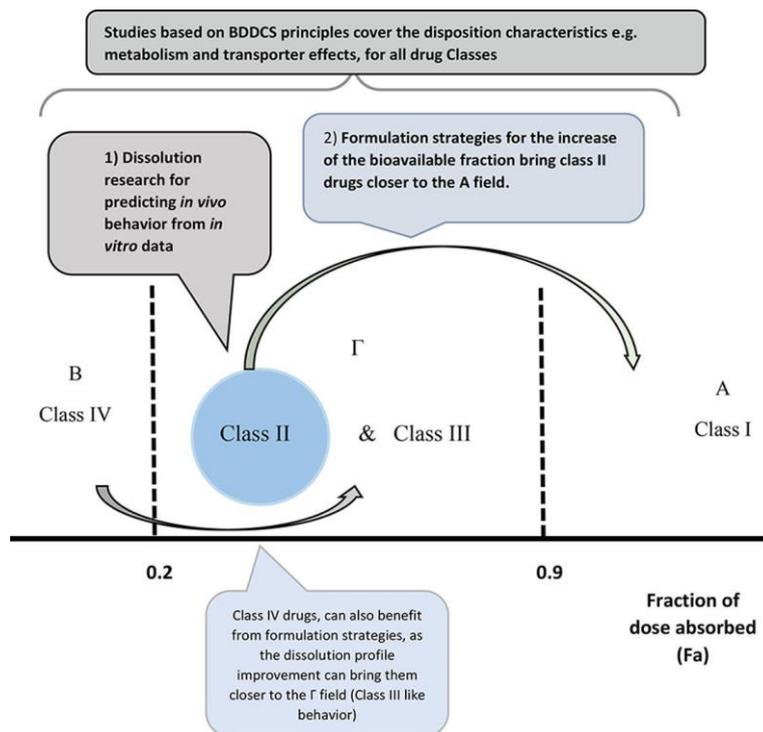


Figura 3. Estrategias basadas en el BDDCS para aproximar el comportamiento de fármacos de clase II a la clase I (Chalarabidis A y cols. 2019). Reproducido con permiso.

Disolución predictiva *in vivo* (IPD) para evaluar el comportamiento biofarmacéutico

Como se acaba de comentar, el ensayo de disolución *in vitro* constituye una poderosa herramienta para predecir el comportamiento biofarmacéutico y por ende la biodisponibilidad.

El ensayo de disolución constituye una metodología *in vitro* que introdujo la farmacopea americana (USP) en los años 70 y adoptada posteriormente por el resto de farmacopeas. El ensayo de disolución *in vitro*, resulta fundamental para el control de calidad de nuevos lotes que se lanzan al mercado, pero también es una herramienta de primer nivel en estudios de desarrollo farmacéutico, porque permite optimizar el proceso de liberación dependiente de los cambios tecnológicos de la formulación en desarrollo. La curva de disolución *in vitro* para las diferentes formulaciones de lotes de desarrollo nos va a permitir evaluar la influencia del proceso tecnológico (excipientes o proceso de elaboración) en el proceso de liberación, así como interpretar de forma mecanicista y utilizando modelos matemáticos apropiados los mecanismos implicados en el proceso de liberación.

Se han propuesto subclases dentro del BCS basadas en las propiedades fundamentales del fármaco y como puede utilizarse como base para el desarrollo de metodología predictiva de la disolución y absorción *in vivo*. La información derivada de los ensayos de disolución *in vitro*, combinada con información sobre la permeabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal puede utilizarse para predecir adecuadamente la absorción del fármaco (Tsume Y y cols. 2014).

En esta línea, el concepto de Disolución Predictiva *In Vivo* (IPD por sus siglas en inglés), unido al uso de modelos farmacocinéticos *in silico* con base fisiológica (PBPK por sus siglas en inglés), fue propuesto para predecir el comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético de nuevas formas farmacéuticas. Estos modelos combinan la información sobre el proceso de disolución *in vitro* de nuevas formas farmacéuticas en medios biorrelevantes que se asocia con información físico-química del principio activo, información sobre la forma farmacéutica e información fisiológica relacionada con la vía de administración, así como su incidencia a nivel regulatorio.

El proyecto OrBiTo constituye una iniciativa en el marco del *Innovative Medicines Initiative* (IMI) de la Unión Europea que se inició hace 7 años con el objetivo de fortalecer la colaboración entre la academia y la industria farmacéutica en el campo de la evaluación biofarmacéutica de formas farmacéuticas de administración oral, a través del desarrollo de modelos *in vitro* e *in silico*, integrando la información *in vitro* con la fisiología del tracto gastrointestinal. Su principal objetivo es predecir el comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético de este tipo de formas farmacéuticas en diferentes tipos de pacientes (Lennernas H y cols. 2017, Abrahamsson B y cols. 2020, McAllister M y cols. 2017, Lennernäs H y cols. 2014).

Las correlaciones *in vitro-in vivo* (IVIVC) como herramienta de bioexención

Los métodos modelo independiente introducido progresivamente desde los años 70 del siglo pasado, como los momentos estadísticos o la deconvolución numérica, han supuesto avances importantes en el análisis farmacocinético de nuevas formas farmacéuticas.

Una interesante aplicación de los métodos independiente basados en el análisis de sistemas y las operaciones de convolución/deconvolución es el de las correlaciones *in vitro/in vivo* (IVIVC por sus siglas en inglés) como se observa en la figura 4 (Davanço MG y cols. 2020). Las correlaciones *in vitro/in vivo* (IVIVC) tienen interesantes aplicaciones en el diseño de formas farmacéuticas, así como en la exención de estudios de bioequivalencia. Algunas de las principales ventajas de las correlaciones IVIVC pueden resumirse en las siguientes: predicción del comportamiento *in vivo* a partir de determinadas formas farmacéuticas, permite reducir los ensayos en humanos, el ensayo de disolución puede utilizarse como sustituto de la bioequivalencia, se pueden ajustar especificaciones del ensayo de disolución para cada forma farmacéutica en particular, permiten justificar exenciones de estudios *in vivo* por modificaciones en el producto registrado y por último las correlaciones IVIVC son admitidas por las autoridades regulatorias. Es importante destacar el hecho de que, si hay establecida una correlación IVIVC, el ensayo de disolución tiene poder predictivo *in vivo* (Tsume Y y col 2014).

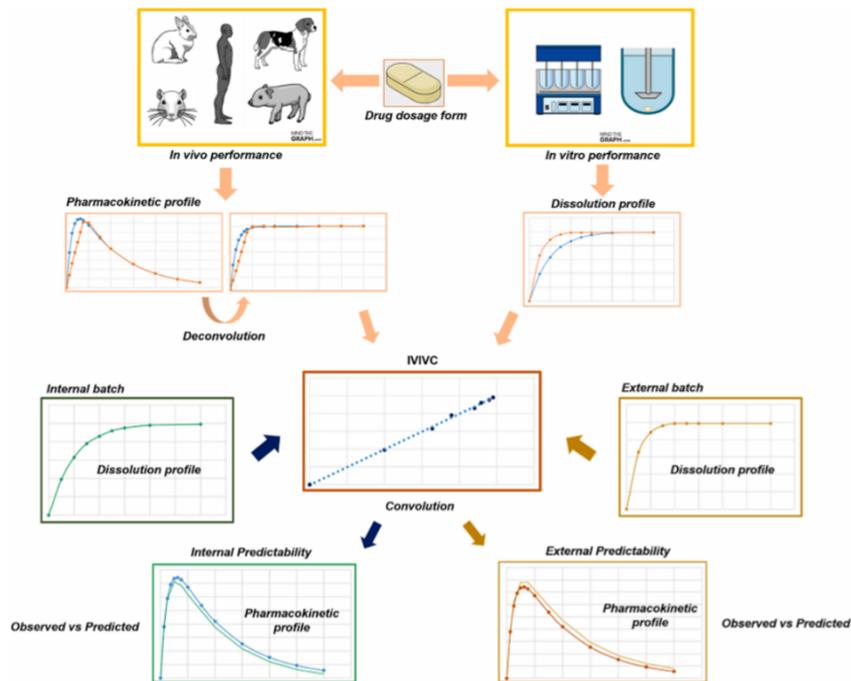


Figura 4.- Aplicación de los métodos de convolución/deconvolución para establecer correlaciones *in vitro*–*in vivo* (IVIVC) de nivel A (Davanco MG y cols. 2020). Reproducido con permiso.

LA FARMACOCINÉTICA COMO HERRAMIENTA DE DESARROLLO FARMACÉUTICO Y EN LA OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS.

El papel de la farmacocinética en el desarrollo farmacéutico

La farmacocinética aborda el estudio matemático de los cambios de concentración de fármacos y sus metabolitos en los fluidos corporales, sus bases fisiológicas y fisiopatológicas y sus implicaciones tanto en el desarrollo de nuevos fármacos como en el uso terapéutico de los mismos.

En el desarrollo nuevos fármacos la farmacocinética juega un papel fundamental en las etapas de investigación preclínica y clínica. La relación entre el comportamiento farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD) a través de los llamados modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD por sus siglas en inglés) resulta clave en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad terapéutica e incide a su vez en la toma decisiones a nivel regulatorio (Loisios-Konstantinidis I y cols. 2019).

Como se acaba de comentar, y desde los años 80 del siglo pasado, se han venido desarrollando diversos modelos *in silico* mediante el uso de programas y aplicaciones informáticas basadas en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) que permiten la simulación del comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético de nuevas formas farmacéuticas, principalmente para la administración de medicamentos por vía oral (Kostewicz ES y cols. 2014).

Los modelos PBPK fueron desarrollados en los años 70 del siglo pasado, con aplicaciones en el campo de la farmacocinética y dirigidos especialmente a estudios de biodistribución de fármacos en tejidos específicos. Este tipo de modelos constituye una alternativa a modelos empíricos utilizados frecuentemente en farmacocinética como los modelos compartimentales y reciben su nombre por la utilización, en las ecuaciones de estos modelos, de parámetros con entidad fisiológica como son el flujo sanguíneo, la permeabilidad de las membranas, los coeficientes de reparto tejido/plasma o las isothermas de fijación a componentes intracelulares como proteínas o ácidos nucleicos (An G & Morris ME. 2012). Posteriormente se han visto otras aplicaciones en farmacodinamia o a nivel de farmacología de sistemas (Schmidt S y cols. 2019, Polak S y cols. 2019).

Una de las primeras aportaciones en este campo fue el programa STELLA® desarrollado en la década de los años 80 del siglo pasado (Mikulecky DC. 1990). Este programa, del que se han realizado varias versiones, se basa en un modelo PBPK que incorpora información sobre la solubilidad del fármaco, cinética de disolución en medios biorrelevantes, información fisiológica sobre el tracto gastrointestinal como vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos o permeabilidad intestinal. Paralelamente la información relativa a la liberación y absorción gastrointestinal del fármaco, enlaza con un modelo farmacocinético compartimental que permite predecir los niveles plasmáticos del fármaco para diferentes formas farmacéuticas para la administración por vía oral como cápsulas, comprimidos de liberación inmediata o comprimidos de liberación sostenida, entre otras formulaciones, como se observa en la figura 5 (Chakraborty S y cols. 2015). También se ha utilizado este programa para simular el comportamiento biofarmacéutico de formas farmacéuticas destinadas a otras vías de administración, como por ejemplo el uso de aerosoles para la administración por vía pulmonar (Eedara BB y cols. 2019).

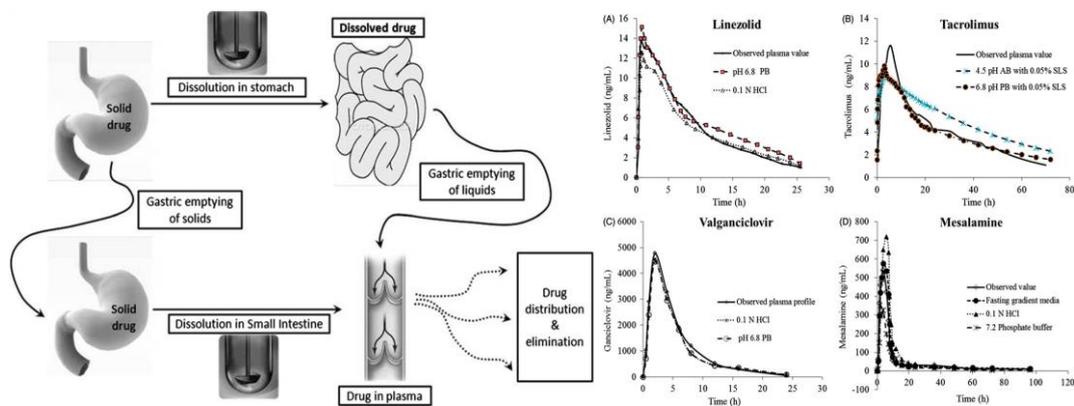


Figura 5.- Modelo PBPK incorporado en el programa STELLA® que integra información sobre la solubilidad del fármaco, cinética de disolución en medios biorrelevantes, cinética de vaciamiento gástrico y permeabilidad, así como información farmacocinética que permite predecir los niveles plasmáticos de fármacos para diferentes formas farmacéuticas de administración oral (Chakraborty S y cols. 2015). Reproducido con permiso.

Posteriormente se han desarrollado otros modelos de evaluación biofarmacéutica como el Modelo Avanzado Compartimental de Absorción y Tránsito (ACAT por sus siglas en inglés) incorporado en el programa GASTROPLUS. El ACAT es un modelo mecanicista de liberación y absorción de fármacos que divide anatómicamente el intestino en 9 segmentos o compartimentos. Cada uno de estos segmentos tiene propiedades específicas como longitud y radio de cada segmento, tiempos de tránsito y pH. A lo largo del tracto gastrointestinal el fármaco puede estar en diferentes estados como no liberado (Ej: formas farmacéuticas de liberación controlada), no disuelto (ej: partículas disgregadas o precipitadas) y fármaco disuelto en condiciones de absorberse en los enterocitos. Por otra parte, el modelo considera información físico-química del fármaco y también información sobre la forma de dosificación y el régimen de administración. También se considera la presencia de enzimas metabolizadores o transportadores a través de membrana como la p-glicoproteína y la permeabilidad de la membrana. Fenómenos como la redisolución o precipitación de fármacos por cambio de pH en el tracto gastrointestinal pueden ser simulados en esta plataforma. Una vez absorbido, el fármaco puede distribuirse utilizando modelos compartimentales o fisiológicos (PBPK), como se observa en la figura 6. Adicionalmente se puede simular el comportamiento de formas farmacéuticas destinadas a otras vías de administración como la pulmonar o la transdérmica, entre otras (Agoram B y cols. 2001).

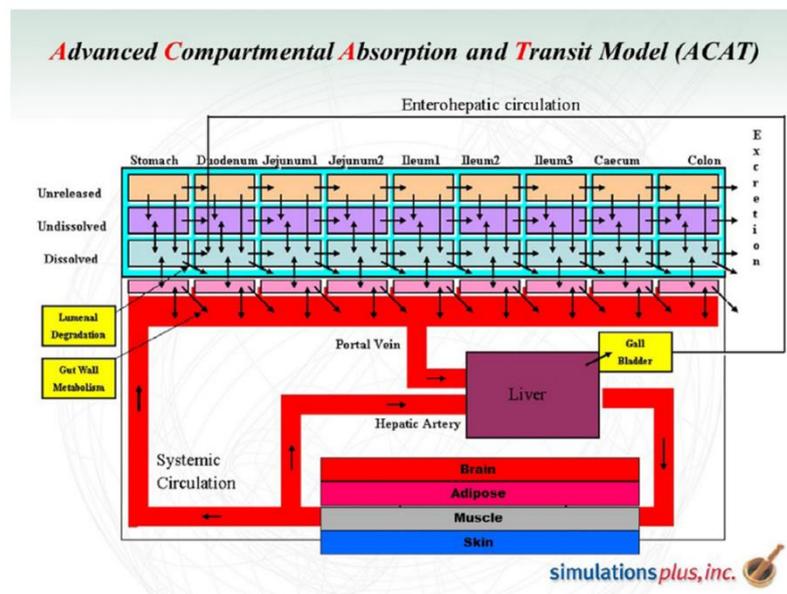


Figura 6. Modelo compartimental avanzado de absorción y tránsito gastrointestinal (ACAT) (Agoram B y cols. 2001). Reproducido con permiso.

Otros programas con objetivos similares son GISim o ADAM (Kostewicz ES y cols. 2014). El programa *Advanced Dissolution Absorption & Metabolism* (ADAM por sus siglas en inglés) incluido en la plataforma SIMCYP, aunque con una filosofía similar a otros programas de este tipo que se acaban de describir, plantea algunas ventajas como es la de considerar variabilidad interindividual en los parámetros fisiológicos o la de deconvolucionar el fármaco disuelto *in vivo* separadamente del tránsito en el tracto

gastrointestinal, permeabilidad, metabolismo en la pared intestinal y el efecto de primer paso hepático, lo que permite establecer las bases de las llamadas correlaciones *in vitro-in vivo* con base fisiológica (PB-IVVC por sus siglas en inglés). También puede trabajar con poblaciones diferentes de pacientes y simular el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico en base a modelos PBPK y PKPD (Kostewicz ES y cols. 2014).

Todos estos sistemas de modelización y simulación, son de nuevo un claro ejemplo de la fuerte interrelación existente en la tecnología de elaboración de una forma farmacéutica, su comportamiento biofarmacéutico en la vía de administración, su comportamiento farmacocinético y la respuesta farmacológica y clínica. Estas modernas técnicas de modelización y simulación permiten evaluar el amplio número de factores relacionados con el fármaco, la forma farmacéutica, así como factores fisiopatológicos relacionados con la vía de administración y el comportamiento farmacocinético y que pueden afectar a la respuesta farmacológica, lo que resulta fundamental para el diseño y evaluación de nuevas formas farmacéuticas.

Por otra parte, los modelos PBPK han sido también utilizados para evaluar la biodistribución de fármacos incorporados en nuevos sistemas de administración como la distribución de nanopartículas en órganos y tejidos del sistema reticuloendotelial o los fenómenos de endocitosis de nanopartículas de oro de diferentes tamaños funcionalizadas con polietilenglicol (Colino CI y cols. 2020, Deng L y cols. 2019, Utembe W y cols. 2020).

Contribución de la Farmacocinética Clínica en la optimización de tratamientos

Complementariamente al papel que la Farmacocinética, junto con la Biofarmacia, desempeña en el desarrollo y evaluación de nuevas formas farmacéuticas no se debe olvidar la proyección de la farmacocinética en la optimización de tratamientos a través de la Farmacocinética Clínica. La Farmacocinética Clínica, entendida como una rama de la Biofarmacia y Farmacocinética y cuyos antecedentes hay que buscarlos en la segunda mitad del siglo XX, nace como consecuencia de la aplicación de principios farmacocinéticos a la práctica terapéutica y se basa en relacionar los niveles de fármacos en los fluidos biológicos, especialmente la sangre, con la respuesta farmacológica y clínica de los tratamientos. Por otra parte, la utilización clínica de los fármacos plantea habitualmente una problemática con importante implicación farmacocinética como es la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica y que está condicionada por diferentes factores fisiopatológicos y clínicos (Lanao JM. 2003).

Esta problemática se acentúa en fármacos con estrecho margen terapéutico como antibióticos aminoglucósidos, antiepilépticos, inmunosupresores, agentes antineoplásicos, antirretrovirales, agentes cardiovasculares, anticuerpos monoclonales etc, y en poblaciones de pacientes que presentan una mayor variabilidad farmacocinética y farmacodinámica como, pacientes geriátricos, pacientes pediátricos,

pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca, pacientes en cuidados intensivos, pacientes con fibrosis quística, etc. Este hecho plantea la necesidad de establecer prácticas de seguimiento de la terapéutica farmacológica a las que contribuye de forma importante la Farmacocinética Clínica, así como la monitorización de los niveles séricos de fármacos.

En la práctica, y a través de la Farmacocinética Clínica, se pretende resolver problemas terapéuticos que tienen base farmacocinética y especialmente: individualización de la posología, detección de interacciones, incumplimiento de la medicación, alteraciones en la biodisponibilidad por cambios en la forma farmacéutica y/o en la vía de administración, resistencias al tratamiento, respuesta ineficaz o tóxica, problemas de toxicidad, etc (Lanao JM. 2003).

Contribución de la Farmacocinética Clínica a la medicina de precisión

La monitorización de niveles séricos, también conocida como monitorización farmacocinética, constituye la herramienta metodológica de la Farmacocinética Clínica para cubrir sus objetivos y actualmente juega un papel en la llamada medicina de precisión.

La existencia de numerosas situaciones fisiopatológicas y clínicas con una fuerte incidencia en el comportamiento cinético de los fármacos y en la existencia de grandes variaciones interindividuales es otra de las tres razones fundamentales que, unido al estrecho margen terapéutico, justifican la monitorización de fármacos.

La monitorización de fármacos, cuando se implanta de forma sistemática y rutinaria, presenta numerosas ventajas en la práctica clínica que se traducen en un aumento en la calidad de vida y tratamiento de los pacientes monitorizados (Lanao JM. 2003).

Actualmente el concepto de dosificación de precisión basada en la utilización de modelos (MIPD por sus siglas en inglés) es un término que se va imponiendo asociado a otros conceptos como el de farmacogenética, medicina personalizada o inteligencia artificial y encuentra sus fundamentos en la Farmacocinética Clínica. Sus antecedentes hay que buscarlos en las aportaciones sobre modelos farmacocinéticos poblacionales o métodos bayesianos realizadas, entre otros, por Lewis Sheiner y Stuart Beal en los años 70 y 80 del siglo pasado (Mizuno T y cols. 2020, Euteneuer JC y cols. 2019, Ribba B y cols. 2020, Sheiner LB y cols. 1977, Sheiner LB & Beal SL. 1982).

El concepto de MIPD se basa en la utilización de modelos matemáticos complejos que combinan información sobre el fármaco (niveles séricos), del paciente (datos demográficos, genotipo o información clínica) o de la patología (biomarcadores) para optimizar mediante diferentes metodologías matemático-estadísticas, como los métodos bayesianos o la inteligencia artificial, la dosificación individualizada del fármaco. El concepto de MIPD supone una evolución del concepto tradicional de monitorización de fármacos (Wicha SG y cols. 2021).

La figura 7 muestra comparativamente la estrategia tradicional de monitorización (TDM por sus siglas en inglés) con el MIPD en antibioterapia. Esta última combina la utilización de información PK/PD a través modelos de población clínicamente validados para la dosificación inicial, la monitorización de niveles séricos de antibióticos, los métodos bayesianos, el uso de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva o los niveles de procalcitonina y datos de toxicidad, para la dosificación individualizada de diferentes tipos de antibióticos (Wicha SG y col 2021).

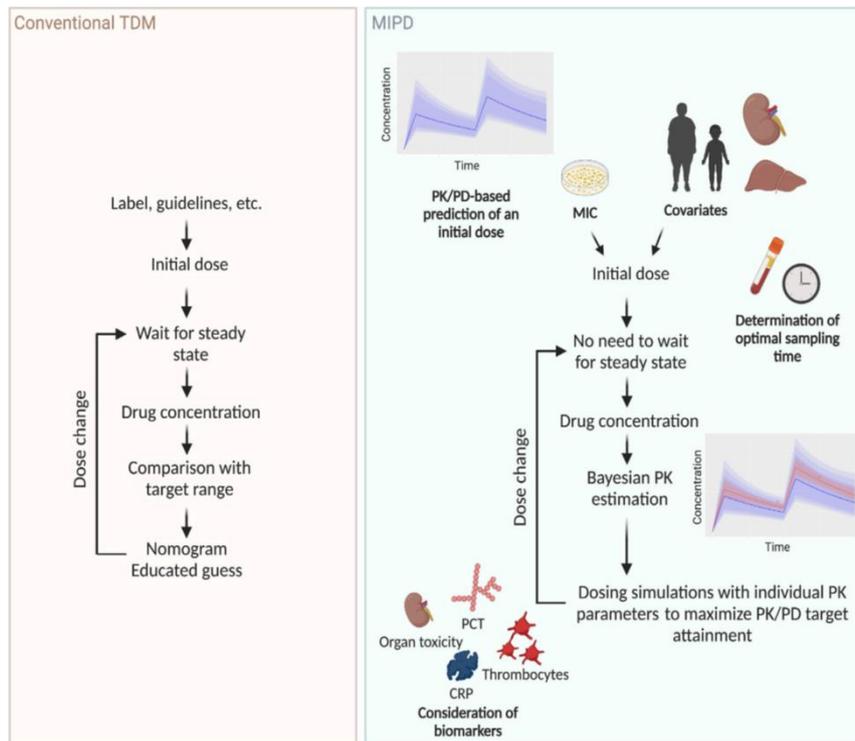


Figura 7.- Comparativa entre el TDM tradicional y la estrategia MIPD en la dosificación individualizada de antibióticos (Wicha SG y cols. 2021). Reproducido con permiso.

La utilización sistemática en la práctica clínica del MIPD o del método bayesiano, en la individualización farmacocinética y posológica, ha aumentado de forma exponencial el interés por el desarrollo y validación de modelos de población en poblaciones específicas de pacientes que identifican las covariables demográficas y clínicas, así como la variabilidad interindividual y residual que inciden en el comportamiento farmacocinético (Thomson AH y cols. 1992, Abdulla A y cols. 2021, Fernández de Gatta MM y cols. 1996).

Estos modelos permitan generar aplicaciones informáticas y nomogramas que facilitan la dosificación inicial de fármacos y que contribuyen de forma importante a los objetivos planteados en el MIPD (Pérez-Blanco JS y cols. 2020, Pérez-Blanco JS y cols. 2021).

Como ejemplo, la figura 8 muestra la correlación establecida entre el aclaramiento de gentamicina, con el peso y la edad postnatal del paciente, que refleja la maduración de la función renal en pacientes neonatos, en los primeros días de vida. Esta información

resulta fundamental para la dosificación individualizada del antibiótico en este tipo de poblaciones (Lanao JM y cols. 2004).

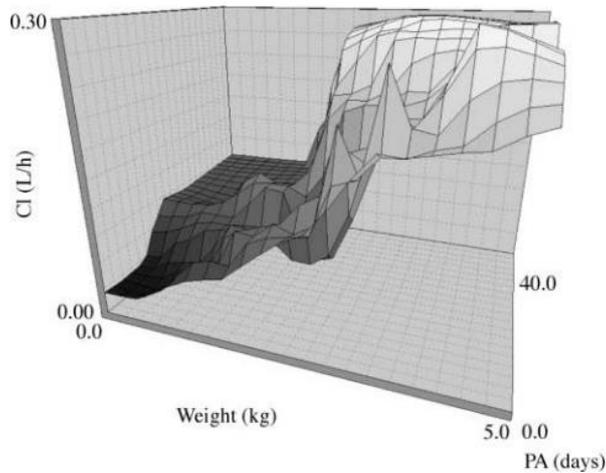


Figura 8. Correlación entre el aclaramiento de gentamicina con el peso y la edad postnatal en pacientes neonatos (Lanao JM y cols. 2004). Reproducido con permiso.

La figura 9 muestra la aplicación AMKDose, desarrollada por nuestro grupo, que permite la dosificación individualizada de Amicacina basada en modelos de población utilizando las características del paciente como peso, albúmina y función renal y índices de eficacia PK/PD utilizados en antibioterapia (Pérez-Blanco JS y cols. 2020).



Figura 9. Aplicación informática AMKDose que facilita la dosificación inicial del aminoglucósido Amicacina basada en índices de eficacia PK/PD (Pérez-Blanco JS y cols. 2020). Reproducido con permiso.

LA FABRICACIÓN AVANZADA DE MEDICAMENTOS

La fabricación avanzada es un término global referido a las nuevas tecnologías de fabricación de productos médicos y farmacéuticos que pueden mejorar la calidad de los medicamentos, abordar la escasez y acelerar los tiempos de comercialización. La FDA en

2020 define los principales objetivos relacionados con la fabricación avanzada de medicamentos y que se resumen en usar técnicas establecidas de manera innovadora, mejorar la calidad de los medicamentos, abordar la escasez de los mismos y acelerar el tiempo de comercialización, como se muestra en la tabla 2 (Advanced Manufacturing. FDA 2020, Hahn SM. 2021).

Tabla 2.- Objetivos de la fabricación avanzada de medicamentos (Advanced Manufacturing. FDA 2020).

ESCALADO RÁPIDO DE CAPACIDADES DE FABRICACIÓN
ACORTAR LA CADENA DE SUMINISTRO Y AUMENTAR FLEXIBILIDAD FABRICACIÓN
ACCELERAR DESARROLLO TERAPIAS ENFERMEDADES RARAS
DISPONIBILIDAD RÁPIDA TERAPIAS EMERGENTES
PROPORCIONAR NUEVAS HERRAMIENTAS PARA ABORDAR LA ESCASEZ DE MEDICAMENTOS

Muchos de estos objetivos han adquirido una gran relevancia en los tiempos actuales de la pandemia por COVID-19 en la que sin ninguna duda se ha puesto a prueba la capacidad de la industria farmacéutica internacional para desarrollar y fabricar vacunas en un tiempo record lo que, en gran parte, se ha conseguido gracias a la colaboración público privada y a la solidaridad internacional.

En la práctica el concepto de fabricación avanzada se orienta hacia una nueva era en la que se van a diseñar productos más complejos e innovadores utilizando nuevos métodos y tecnologías que mejoran los procedimientos tradicionales de fabricación de medicamentos (Geraci CL y cols. 2018).

En el marco de la fabricación avanzada y la innovación, en los campos de la Tecnología Farmacéutica y la industria farmacéutica, se abren nuevas perspectivas que implican incorporar los últimos avances en Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia. Esto permitirá implementar novedosos, sistemas de *Drug Delivery*, progresar en el uso de terapias celulares o recurrir a modernas tecnologías de fabricación avanzada en la industria farmacéutica, como la fabricación continua y la impresión 3D (FDA. Advanced Manufacturing. May. 2020).

AVANCES EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Los nuevos avances en medicina como la farmacogenómica, la biotecnología y la medicina personalizada, la nanomedicina o las terapias celulares, entre otros, suponen cambios en los sistemas de administración de medicamentos, conocidos tradicionalmente como formas farmacéuticas, evolucionando hacia sistemas de vehiculización más avanzados buscando en muchas ocasiones la selectividad en el lugar de acción, conocidos por el término anglosajón de *Drug Delivery Systems* (DDS), entre los que pueden citarse los sistemas de liberación controlada y los nanosistemas.

Sistemas avanzados de administración de medicamentos: *Drug Delivery Systems*

Los llamados *Drug Delivery Systems* de los que en español se utilizan diferentes sinónimos como “sistemas de liberación de fármacos” o “sistemas de administración de medicamentos”, entre otros, constituyen uno de los avances más importantes en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de medicamentos que se ha producido desde mediados del siglo pasado.

Aunque existen diferentes definiciones para *Drug Delivery Systems* (DDS), una de las más aceptadas es la que los define como “*una formulación o un dispositivo que permite la introducción de una sustancia terapéutica en el organismo que mejora su eficacia y seguridad controlando la velocidad, el tiempo y el lugar de liberación de los fármacos*”. Este proceso incluye la administración del producto terapéutico, la liberación de los ingredientes activos, y el transporte de los mismos a través de las membranas biológicas hasta el lugar de acción. El término ingrediente activo incluye además de los fármacos a otras sustancias con actividad terapéutica y al material genético (Jain KK. 2020).

De esta definición deben destacarse dos aspectos inherentes a la mayoría de los *Drug Delivery Systems* que son el control del proceso de liberación del fármaco y la selectividad en el lugar de acción. Es importante destacar la importancia de factores biofarmacéuticos relacionados con la vía de administración y el comportamiento farmacocinético del principio activo en el diseño de estos novedosos sistemas de administración. Los DDS constituyen, sin duda, uno de los mejores ejemplos de la convergencia entre Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia y Farmacocinética en el desarrollo farmacéutico.

Sería largo enumerar y clasificar todos los sistemas de liberación de fármacos existentes, pero si hay que destacar que actualmente se han realizado numerosos avances en el campo de los *Drug Delivery Systems* para administración oral, parenteral, oftálmica, transdérmica, implantología dental, etc. Actualmente se desarrollan sistemas de *Drug Delivery* para todas las vías de administración como se observa en la tabla 3.

Tabla 3.- Clasificación de rutas anatómicas que permiten la administración sistémica de *Drug Delivery Systems* (Jain KK. 2008). Reproducido con permiso.

Gastrointestinal system
Oral
Rectal
Parenteral
Subcutaneous injection
Intramuscular injection
Intravenous injection
Intra-arterial injection
Transmucosal: buccal and through mucosa lining the rest of gastrointestinal tract
Transnasal
Pulmonary: drug delivery by inhalation
Transdermal drug delivery
Intra-osseous infusion

Aunque no resulta sencillo clasificar los *Drug Delivery Systems*, se han propuesto diversas clasificaciones dependiendo de criterios como: vía de administración, estado físico de la forma farmacéutica, sistema de carga del fármaco, tipo de liberación preprogramado, sistemas regulados por retroalimentación o sistemas dirigidos a dianas específicas (Reza Rezaie H y cols. 2018).

Como ejemplo clásico, pero con vigencia en la actualidad, estarían las matrices hidrofílicas y de otros tipos, que constituyen un clásico y a la vez interesante sistema para la liberación controlada de fármacos de diseño relativamente sencillo, fáciles y baratas de fabricar con indudables ventajas en el control de la farmacocinética y la respuesta farmacológica (Maderuelo C y cols. 2011).

En el amplio campo del *Drug Delivery*, los vectores o portadores de fármacos ocupan un lugar destacado ya que van a permitir, utilizando estrategias muy diferentes, vehiculizar los fármacos y otras sustancias al lugar de acción o la célula diana, de forma selectiva. En el campo de la vectorización de fármacos podemos considerar los sistemas más conocidos como los liposomas, las micro y nanopartículas o los más recientes polímeros como los dendrímeros o los tíómeros, hasta sistemas alternativos como los portadores biológicos de fármacos. Entre estos últimos podemos citar las lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés), los péptidos de origen natural, las células y las células modificadas, las células madre y los vectores virales, con múltiples aplicaciones terapéuticas y entre otras, su utilidad en el tratamiento de infecciones pandémicas como el VIH y más recientemente el Covid-19 (Lanao JM y cols. 2007, Park KS y cols. 2021).

La investigación en *Drug Delivery Systems*, en las últimas décadas, ha sido constante a nivel internacional. Basta con revisar el número de publicaciones realizadas en esta materia, como se observa en la figura 10, que recoge la evolución en el número de artículos publicados sobre este tema desde mediados del siglo XX y donde se puede observar claramente un aumento exponencial de este tipo de publicaciones a escala

internacional en las dos primeras décadas del siglo XXI. Basta con citar que desde el año 2014 se publican anualmente, en todo el mundo, más de 10.000 manuscritos relacionados con sistemas de liberación controlada de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica.

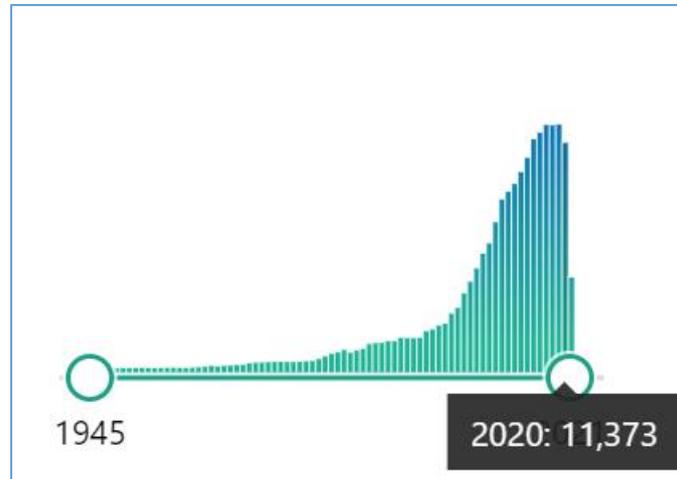


Figura 10.- Publicaciones relacionadas con *Drug Delivery Systems* desde mediados del siglo XX hasta la época actual. Fuente. Pubmed.

Como se ha comentado previamente, un aspecto inherente a los sistemas de liberación de fármacos, es el control del proceso de liberación. Tradicionalmente se pensaba que los sistemas de liberación controlada en el tiempo, deberían tener una cinética de liberación de orden cero, es decir a velocidad constante, porque esto garantiza el alcanzar concentraciones mantenidas en sangre en situación de estado estacionario durante períodos prolongados de tiempo, lo que garantizaría una acción sostenida del fármaco. Sin embargo, muchos de los sistemas actuales de liberación controlada para administración por vía oral o por otras vías de administración, responden a comportamientos cinéticos de orden uno o de ordenes alternativos, lo que no impide mantener de forma prolongada los niveles plasmáticos de los fármacos dentro su margen terapéutico y mantener la eficacia del fármaco por tiempo prolongado como se observa en la figura 11.

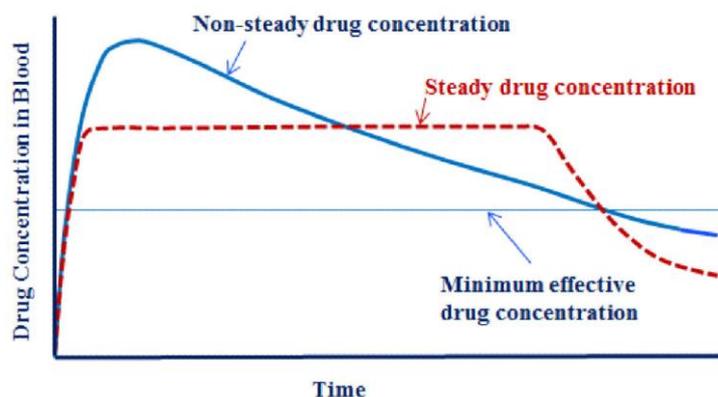


Figura 11.- Niveles plasmáticos simulados de fármacos incorporados en formas farmacéuticas de liberación prolongada donde la liberación obedece a una cinética de orden cero (color rojo) o de primer orden (color azul). Reproducido con permiso (Park K. 2014).

Otro aspecto inherente a los sistemas de liberación controlada sería la liberación en lugares específicos relacionados con la vía de administración o su selectividad en el lugar de acción. Como ejemplo, y en el amplio campo de la liberación controlada de fármacos, la liberación colónica constituye un campo de enorme interés actual debido a las ventajas que proporcionan en el tratamiento de diferentes patologías locales, pero también porque se ha demostrado que el colon muestra una buena biodisponibilidad de péptidos y otras moléculas biológicas activas.

Avances en la tecnología de formas sólidas orales

Aunque las formas farmacéuticas de liberación inmediata, siguen jugando un papel fundamental, se han producido avances importantes en el desarrollo de sistemas de liberación controlada para todas las vías de administración, deben destacarse los avances producidos para la vía oral y de forma particular en el campo de la liberación colónica de fármacos (Sayalero ML & Maderuelo C. 2017, Gómez JL. 2017, Arévalo-Pérez R y cols. 2020).

La figura 12 recoge los últimos avances en la tecnología de formas sólidas orales para la liberación colónica de fármacos.

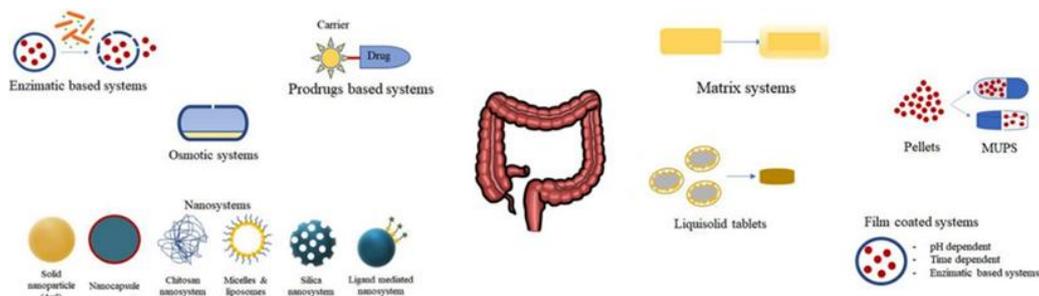


Figura 12.- Avances en formas sólidas orales para la liberación colónica de fármacos (Arévalo-Pérez R y cols. 2020). Reproducido con permiso.

Con este objetivo se han estudiado polímeros como quitosán, óxido de polietileno (PEO), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), gomas, pectinas, alginatos, ácido hialurónico, polimetacrilatos y más recientemente los tiómeros. Los tiómeros son polímeros modificados para incorporar restos de tiol que permiten formar enlaces covalentes de disulfuro cuando se unen a otras estructuras como las glicoproteínas de la mucosa. Estos polímeros modificados mejoran las propiedades mucoadhesivas de los polímeros utilizados tradicionalmente para la liberación colónica de fármacos (Arévalo-Pérez R y cols. 2020, Lechner C y cols. 2019, Bonengel S y cols. 2014).

También se han desarrollado diferentes tipos de sistemas como profármacos, matrices hidrófilas, sistemas líquido-sólido, sistemas multiparticulares o microsistemas y nanosistemas (Arevalo-Perez R y cols. 2020). Entre estos últimos pueden mencionarse las nanopartículas lipídicas, las nanopartículas de quitosán, PLGA o sílice o las

nanopartículas incorporadas en microsferas (NiMOS) o en hidrogeles que se caracterizan por su pequeño tamaño, alta superficie específica y gran capacidad de carga (Vass P y cols. 2019).

Otra tecnología de interés para la liberación colónica de fármacos son los sistemas basados en lípidos y especialmente los sistemas de liberación autoemulsionables (SEDDS por sus siglas en inglés). Este tipo de formulaciones está constituido por mezclas isotrópicas de lípidos y tensoactivos que pueden contener también cosolventes. Estas formulaciones cuando alcanzan el tracto gastrointestinal se autoemulsifican produciendo micro y nanoemulsiones mediante la agitación que produce el peristaltismo intestinal. Estos sistemas presentan elevados tiempos de residencia en el tracto intestinal y especialmente en el colon, lo que les hace muy apropiados para sistemas de liberación colónica (Lozolla-Aguayo I y cols. 2016).

También se han desarrollado sistemas osmóticos y pulsátiles como PULSINCAP™. Este tipo de sistemas está compuesto de un material insoluble en agua y sellado con un tapón de material hidrofílico. En contacto con los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal se hincha y permite la liberación controlada del fármaco dependiendo del material polimérico empleado (Stevens HN. 2002). Este tipo de sistemas se han propuesto para vehiculizar nanomicelas de Celecoxib al colon para el tratamiento de la colitis ulcerosa como se observa en la figura 13 (El-Hady SM y cols. 2020).

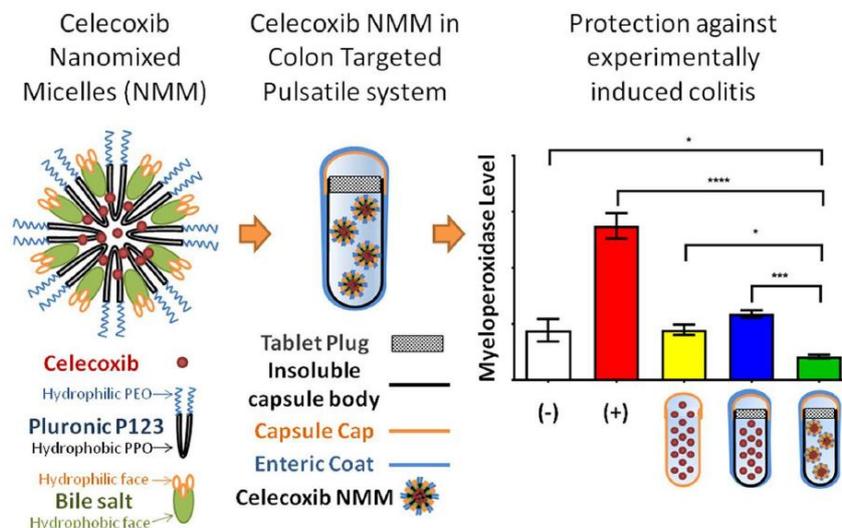


Figura 13.- Sistemas pulsátiles conteniendo nanomicelas de celecoxib para el tratamiento de la colitis ulcerosa inducida experimentalmente (El-Hady SM y cols. 2020. Reproducido con permiso).

Tradicionalmente, la administración de fármacos de naturaleza peptídica por vía oral ha supuesto un reto, considerando la rápida degradación de este tipo de fármacos en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estómago y su baja absorción gastrointestinal lo que limita su administración por vía oral. De hecho, otra interesante y prometedora

aplicación de los sistemas de liberación colónica es la de la administración de péptidos y proteínas con diferentes aplicaciones terapéuticas.

La tabla 4 muestra ejemplos de algunos tipos de medicamentos peptídicos que pueden ser administrados en sistemas de liberación colónica (Arevalo-Perez R y cols. 2020).

Tabla 4.- Sistemas de liberación colónica de péptidos y proteínas en desarrollo o comercializados (Arévalo-Pérez R y cols. 2020. Reproducido con permiso).

Colon drug delivery system	Peptide/Protein	Indication
Mucoadhesive alginate coated trimethyl chitosan nanoparticles	LMW heparin	Hypercoagulability associated with ulcerative colitis
Calcium carbonate microparticles in-situ mineralized in pectin/poly(ethylene glycol) (PEG) hydrogel	bovine serum albumin	Protein-drug release in the colon
Pectin coated liposomes encapsulated in nanofiber (Multi-unit nanofiber)	Salmon calcitonin	Osteoporosis
Lipidic nanocapsules surface-modified with DSPE-PEG2000	GLP-1	Type 2 diabetes mellitus
Chitosan capsules	Insulin	Type 2 diabetes mellitus
Eligen®	Insulin / GLP-1	Type 2 diabetes mellitus
Mycapssa™	Octreotid	Acromegaly
Peptelligence™ enteric coated tablets	Salmon calcitonin	Osteoporosis
POD™	Insulin	Type 2 diabetes mellitus
Oshadi Icp	Insulin	Type 2 diabetes mellitus

LMW = Low molecular weight; GLP-1 = Glucagon-like peptide-1.

Paralelamente, en los últimos años se han desarrollado innovadores sistemas de *Drug Delivery* para la administración de péptidos y proteínas por vía oral como Eudratech™, Peptelligence, Rani Pill y Pharm Film que son un ejemplo de estas nuevas tecnologías (Kanugo A & Misra A. 2020, Dhalla K y cols. 2021).

Este tipo de sistemas permiten administrar por vía oral péptidos terapéuticos que habitualmente se administran por vía parenteral. Un ejemplo representativo es el de la llamada *robotic pill* cuyo objetivo es proteger fármacos de naturaleza peptídica de la degradación en el estómago y producir la autoinyección del fármaco en la pared intestinal. El sistema está constituido por una cápsula fabricada con polímeros biocompatibles y una cubierta entérica que protege a los fármacos de naturaleza peptídica del pH ácido del estómago y de la degradación por enzimas. El sistema también dispone de una microjeringa biocompatible asociada a una bolsa de polietileno. Una vez que la cápsula atraviesa intacto el estómago y llega al intestino se disuelve la cubierta entérica lo que facilita que componentes que se encuentran separados como bicarbonato sódico y ácido cítrico se mezclen y reaccionen en un medio acuoso produciéndose dióxido de carbono que facilita el hinchamiento de la bolsa. De esta forma, las agujas de hidratos de carbono penetran en la pared del yeyuno de forma indolora, liberando el péptido y evitando su degradación en el tracto gastrointestinal como se observa en la figura 14 (Dhalla AK y cols. 2021, Torres D y cols. 2017).

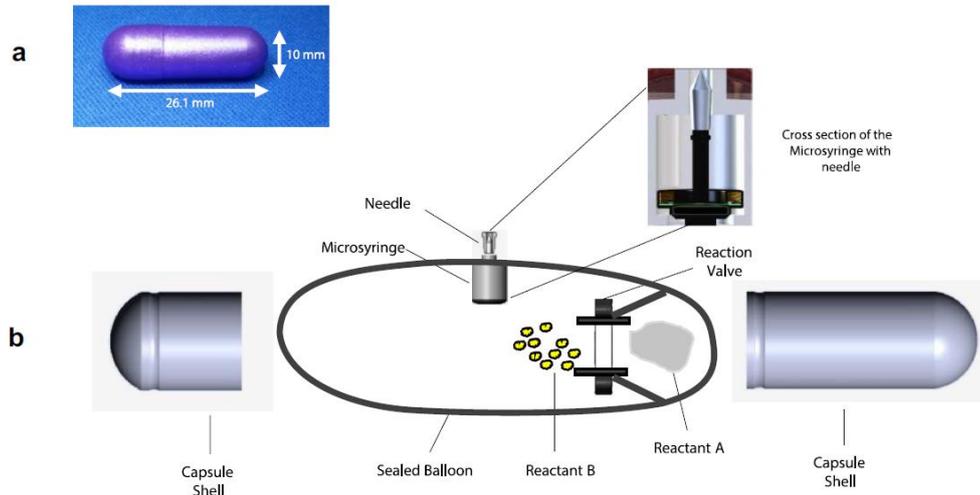
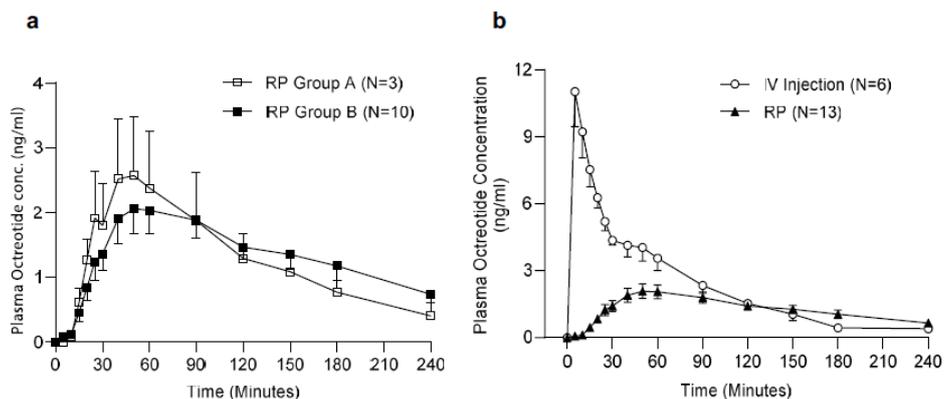


Figura 14. Esquema de funcionamiento de la *robotic pill*. (a) Cápsula entérica que contiene el sistema (b) Funcionamiento del sistema. La figura muestra la aguja y la microjeringa que contiene el medicamento que se inyecta en la pared yeyuno todo ello en el interior de una bolsa de polietileno sellada (Dhalla AK y cols. 2021). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Ensayos clínicos realizados con este sistema han demostrado un significativo incremento en la biodisponibilidad por vía oral del octeotride que pasa de ser del 1% tras su administración por vía oral en formulaciones convencionales, a más del 60% cuando se recurre a la *robotic pill* como se observa en la figura 15 que muestra los niveles plasmáticos de octeotride en voluntarios sanos tras la administración de la *robotic pill* en comparación con la vía intravenosa (Dhalla AK y cols. 2021).



Otro ejemplo de una tecnología patentada con objetivos similares se denomina PEPELLIGENCE®. Este sistema permite la administración por vía oral de péptidos que presentan problemas de solubilidad y permeabilidad y que se incluyen en las clases III y

IV del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS). El sistema está constituido por un comprimido con cubierta entérica que combina agentes reductores de pH, promotores de la permeabilidad y agentes solubilizantes, permitiendo mejorar la permeabilidad y biodisponibilidad del principio activo sin realizar modificaciones en las propiedades físico-químicas del fármaco. El mecanismo por el que funciona este sistema es el siguiente: una vez administrado el comprimido por vía oral, la cubierta entérica protege al principio activo del pH ácido y de las proteasas del estómago. Posteriormente la cubierta entérica se disuelve en el pH del intestino delgado, liberándose los excipientes que permiten la absorción del fármaco a través de la pared intestinal mediante transporte a través del espacio intercelular (Kanugo A & Misra A. 2020).

El *electrospinning* o electrohilado en español, constituye otra novedosa tecnología con grandes posibilidades en el campo del *Drug Delivery*. La técnica de *electrospinning* ha sido ampliamente utilizada durante los últimos años gracias a la posibilidad de crear fibras en escala micro y nanométrica para una gran variedad de aplicaciones biomédicas y específicamente para la liberación controlada de fármacos. Básicamente, esta técnica consiste en hacer pasar una solución de polímero a través de un capilar y someterlo a fuerzas electrostáticas que permiten generar una nanofibra polimérica (Chen L. 2019, Pant B y cols. 2019, Gao Y y cols. 2014).

Esta técnica aporta a los sistemas desarrollados, diversas características como son una amplia superficie específica, porosidad y una serie de propiedades mecánicas, siendo muy interesante a nivel biotecnológico. Algunas de las principales aplicaciones del *electrospinning* son la medicina regenerativa, cicatrización de heridas, recubrimiento de implantes o sistemas de *Drug Delivery*, entre otras aplicaciones (Gao Y. 2014)

La figura 16 muestra formulaciones de liberación sostenida de antiinflamatorios poco solubles en agua como ibuprofeno y ketoprofeno generadas a partir de nanofibras formadas por nanohíbridos orgánicos/inorgánicos compuestos por hidróxidos dobles laminares y policaprolactona (Gao Y y cols. 2017).

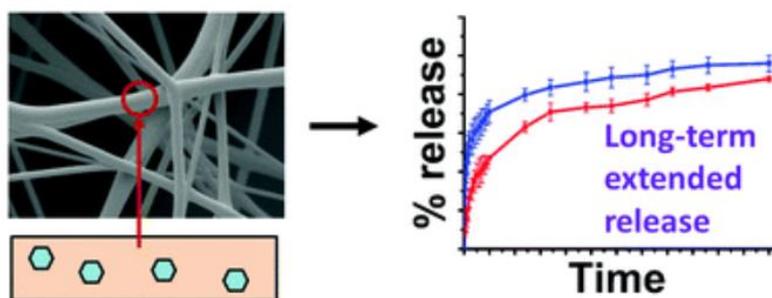


Figura 16. Nanofibras poliméricas para la liberación sostenida de ibuprofeno y ketoprofeno (Gao Y y cols. 2017). Creative Commons Attribution 3.0 International License.

La contribución de la Tecnología Farmacéutica a la Nanomedicina

En las últimas décadas la Tecnología Farmacéutica no ha sido ajena a la expansión de la nanomedicina, por el contrario, se ha integrado abiertamente en este proceso a través del desarrollo de diversos nanosistemas con diferentes objetivos terapéuticos.

Son numerosos los avances que se han producido en el uso de nanopartículas conteniendo fármacos u otras sustancias bioactivas, de naturaleza inorgánica como las nanopartículas metálicas de oro, plata u otros materiales, de naturaleza orgánica como liposomas, nanopartículas poliméricas, micelas poliméricas o nanopartículas lipídicas o sistemas más avanzados como los portadores celulares o los exosomas, entre otros (Gutiérrez-Millán C y cols. 2021, Niu Z y cols. 2016, Zazo H y cols. 2016, Herrero P y cols. 2012, Csaba N y cols. 2009, Torres D y cols. 2017). Aunque existen diversos métodos para la preparación de nanopartículas, muchos de ellos están basados en el uso de nanoemulsiones (Anton N y cols. 2008). Complementariamente se han utilizado otros métodos basados en microfluidos para la preparación de nanopartículas (Ding S y cols. 2018, Khan IU y cols. 2015, Maia FR y cols. 2020, Martins JP y cols. 2018).

Para los *Drug Delivery Systems* dirigidos a dianas específicas, como los nanosistemas, se han propuesto clasificaciones como la recogida en la figura 17 (Reza Rezaie H y cols. 2018, Bae YH & Park A. 2011).

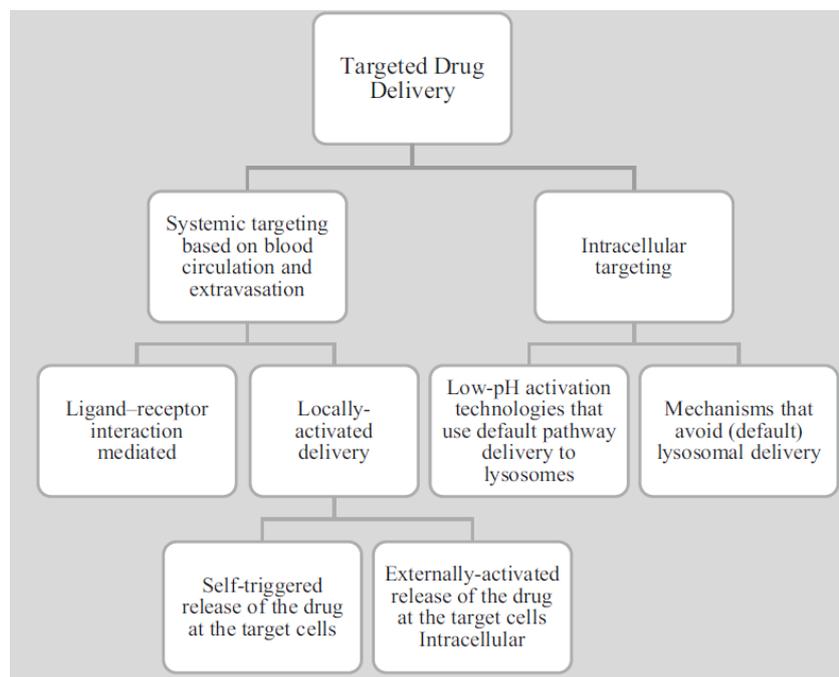


Figura 17.- Clasificación de *Drug Delivery Systems* dirigidos a dianas específicas (Reza Rezaie H y cols. 2018). Reproducido con permiso

El tamaño de partícula de las nanopartículas, el índice de polidispersión y el potencial zeta son factores clave que influyen en su comportamiento biofarmacéutico y farmacocinético en una gran variedad de aplicaciones terapéuticas. La distribución selectiva en diferentes órganos y tejidos y lo que es más importante su distribución

intracelular que está condicionada por su tamaño que a su vez condiciona el mecanismo de captación de nanopartículas por las células (Danaei M y cols. 2017).

Como ejemplo y en el campo de las nanopartículas poliméricas, su tamaño puede condicionar su biodistribución, eficacia y toxicidad. La figura 18 muestra las diferencias en la biodistribución dependiendo de su tamaño en diferentes tejidos y en tumores en modelos animales de *xenograft* de nanopartículas poliméricas de PEG/PLGA (Caster JM y cols. 2017).

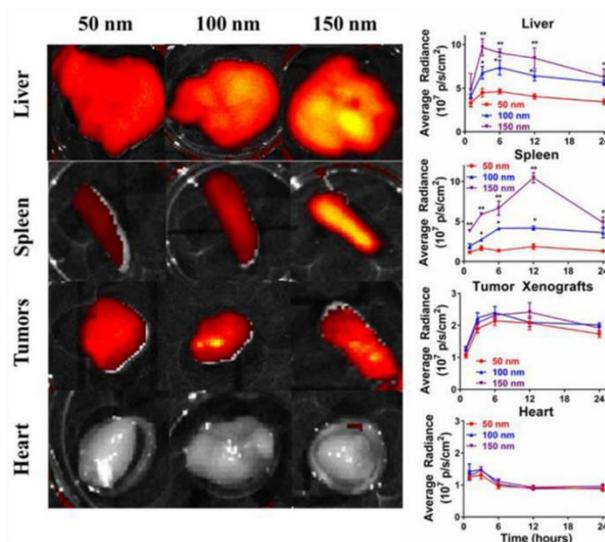


Figura 18.- Distribución selectiva de nanopartículas de PEG/PLGA en diferentes órganos y tejidos de rata (Caster JM y cols. 2017). Reproducido con permiso.

Muchos de estos sistemas permiten el reconocimiento de macrófagos y su captación de forma selectiva tanto mediante mecanismos pasivos como activos utilizando ligandos específicos. Esto permite vectorizar estos nanosistemas a los macrófagos pudiendo alterar su fenotipo, con potenciales aplicaciones en patologías donde los macrófagos pueden jugar un papel patogénico como cáncer, enfermedades infecciosas o desórdenes metabólicos (Colino CI y cols. 2020).

Actualmente dos de las áreas terapéuticas con mayor aplicación de la nanotecnología son la oncología y las enfermedades infecciosas, pero también presentan un gran potencial en otras áreas terapéuticas como neurología, cardiología, enfermedades oculares, entre otras. No debemos olvidar el importante papel que la nanotecnología está desempeñando en los últimos años en el desarrollo de vacunas, siendo el ejemplo actual más evidente el de las vacunas así como otros tratamientos frente al Covid-19 (Zhang NN y cols. 2020, Han HJ y cols. 2021, Chung YH y cols. 2020, Dacoba TG y cols. 2020, Itani R y cols. 2018, Dacoba TG y cols. 2017).

Algunas de las vacunas frente al Covid-19 actualmente comercializadas se caracterizan por encapsular material genómico como el mRNA en nanopartículas lipídicas o antígenos peptídicos en vectores virales del tipo de adenovirus como se observa en la figura 19 (Chung YH y cols. 2020)

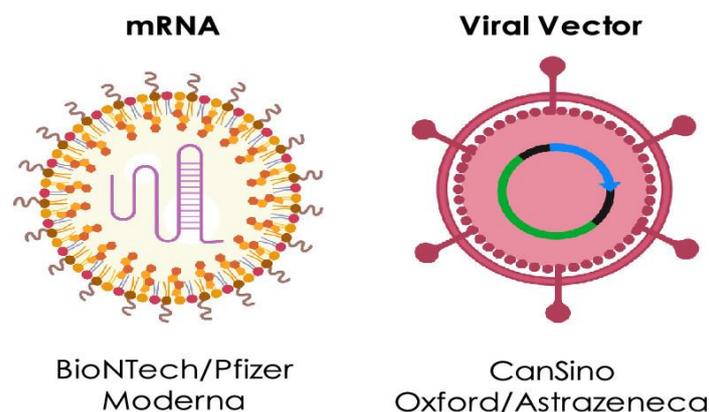


Figura 19.- Ejemplos de vacunas frente al Covid-19 basadas en nanopartículas lipídicas o en vectores virales (Chung YH y cols. 2020). Reproducido con permiso.

En el campo de la oncología se han realizado avances importantes en nanomedicina en los últimos años (Garbayo E y cols. 2020, Kopeckova K y cols. 2019, Van der Meel R y cols. 2019, Wicki A y cols. 2015, Ravi Kumar MN y cols. 2013, Lanao JM y cols. 2013)

Como ejemplo, en el campo de la oncología pediátrica se han propuesto el uso de diferentes tipos de nanosistemas como nanopartículas poliméricas, lipídicas o metálicas, así como liposomas, dendrímeros o micelas, para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer pediátrico a nivel del sistema nervioso central, tumores hematológicos, tumores embrionarios o tumores a nivel del musculo esquelético (Rodríguez-Nogales C y cols. 2018).

En el campo de las enfermedades infecciosas se han producido numerosos avances en el uso de las nanopartículas con aplicaciones muy diversas como la detección de bacterias y virus o el tratamiento de enfermedades infecciosas (Colino CI y cols. 2018).

Se están utilizando nanomateriales basados en compuestos metálicos que incorporan metales u óxidos metálicos de hierro, plata, zinc, cobre o paladio entre otros metales, con propiedades antimicrobianas. Considerando que las nanopartículas metálicas se agregan fácilmente en solución reduciendo su actividad, se han desarrollado nanocompuestos de naturaleza inorgánica o polimérica que incrementan la superficie específica y permiten la dispersión y estabilización de las nanopartículas como sílice, grafeno, quitosano y polímeros como derivados celulósicos, alginatos o metacrilatos. También se recurre a sistemas inteligentes basados en diferentes tipos de nanomateriales que responden a diferentes tipos de estímulos como cambios de pH, presencia de sistemas enzimáticos o la exposición a un campo magnético (Colino CI y cols. 2020).

Como ejemplo y desarrollado por nuestro grupo en colaboración el Departamento de Medicina de la Universidad de Aquisgran, la figura 20 muestra la acumulación intracelular en macrófagos de nanopartículas de oro funcionalizadas conteniendo estavudina para la infección por VIH (Zazo H y cols. 2017).

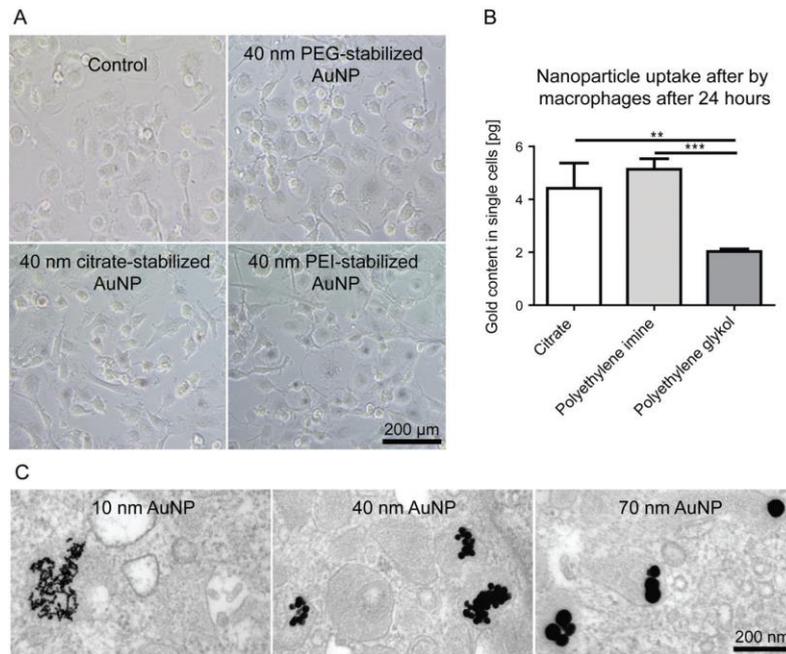


Figura 20.- Influencia de diferentes estabilizadores de superficie de nanopartículas de oro en la localización y acumulación intracelular en macrófagos. A) cultivos celulares de macrófagos primarios humanos después de 24 h de incubación. B) cantidad de oro acumulada en macrófagos individuales determinadas usando espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICPMS). C) Microscopía electrónica de transmisión (TEM) de cortes ultrafinos de macrófagos tras 24 h de incubación utilizando nanopartículas de 10, 40 o 70 nm (Zazo H y cols. 2017). Reproducido con permiso.

Otro ejemplo, recogido en la figura 21, muestra el uso de nanoestructuras de plata decoradas con grafeno funcionalizado con aminas como plataforma antibacteriana. Los óxidos de grafeno reducido y las nanopartículas de plata ejercen un efecto sinérgico frente a bacterias G(+) y G(-). El grafeno evita la aglomeración de las nanopartículas de plata lo que favorece su contacto con las células bacterianas, y los bordes afilados de las láminas de grafeno dañan las membranas bacterianas, induciendo alteraciones que conducen a la necrosis de las bacterias (Derakhshi M y cols. 2018, Truong V y cols. 2020).

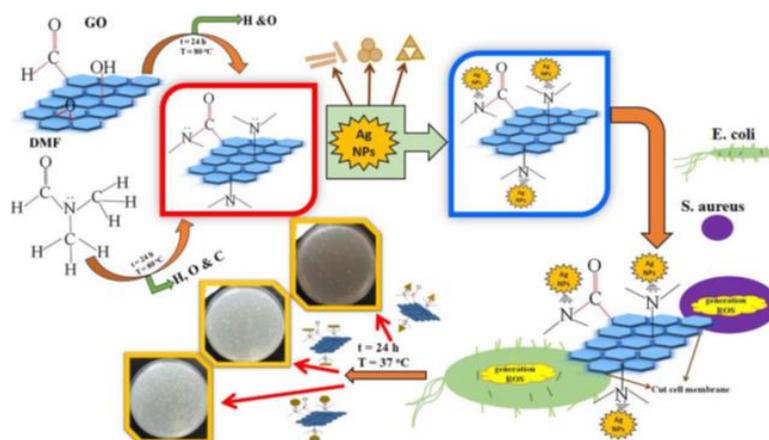


Figura 21. Nanoestructuras basadas en nanopartículas de plata decoradas con grafeno funcionalizado con aminas como plataforma con propiedades antibacterianas (Derakhshi M y cols. 2018). Reproducido con permiso.

Actualmente se han propuesto potenciales aplicaciones de nanomateriales funcionalizados y nanocompuestos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por diferentes bacterias patógenas como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras (Colino CI y cols. 2020).

En relación con la producción de nanopartículas a nivel industrial, actualmente existen diversos proyectos financiados dentro del programa marco FP6 y FP7 y del horizonte 2020 para la producción industrial de nanopartículas inorgánicas como las nanopartículas metálicas o los nanotubos de carbono (CNT's por sus siglas en inglés) como el BUONAPART-E (*Better Upscaling and Optimization of Nanoparticle and Nanostructure Production by Means of Electrical Discharges*). BUONAPART-E es un proyecto para la producción industrial de nanopartículas metálicas basado en la vaporización de metales utilizando descargas eléctricas (Charitidis CA y cols. 2014, Efimov AA. 2021). También se han propuesto otros procesos escalables para la producción industrial de nanopartículas lipídicas conteniendo proteínas (Anderluzzi G y cols. 2019). Asimismo, se han impulsado proyectos para el uso de reactores con microfluidos para la síntesis y la producción a gran escala de nanopartículas con aplicaciones biomédicas (Matins JP y cols. 2018).

Vectores biológicos para la administración de fármacos

En las últimas décadas, se están investigando vectores de origen biológico como sistemas de transporte y liberación de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica, incluyendo sistemas enzimáticos y material genético.

La tabla 5 muestra algunos de los tipos de vectores de origen biológico que pueden utilizarse como vectores de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica (Gutiérrez-Millán C y cols. 2012).

Tabla 5. Vectores biológicos utilizados como vectores de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica (Gutiérrez-Millán C y cols. 2012). Reproducido con permiso

Biological carrier	Cell or tissue target	Therapeutic substance
LDL	Macrophages	Drugs and peptides
Natural peptides	Cellular targets and macrophages	Genetic material
Viral vectors	T cells, DCs and liver cells	Genetic material
Carrier erythrocytes	Reticuloendothelial system and macrophages	Drugs, enzymes and peptides
Bacterial ghosts	Tissues, cells and macrophages	Drugs, antigens and genetic material
Stem cells	Tumor cells, T cells and macrophages	Genetic material
DCs	T cells	Antigens
Apoptotic cells	Tumor cells	Drugs
Tumor cells	Tumor cells	Drugs
PMN	Cells and tissues	Drugs
OEMC	Tumor cells	Drugs

DC: Dendritic cell; LDL: Low-density lipoprotein; OEMC: Oral mucosal epithelial cells; PMN: Polymorphonuclear leucocytes.

Portadores celulares como sistemas de *Drug Delivery*

En la era de las terapias celulares, deben destacarse los sistemas de *Drug Delivery* basados en células como son los eritrocitos, *ghosts* bacterianos (BG por sus siglas en inglés), células madre modificadas genéticamente o células dendríticas (DC por sus siglas en inglés), con aplicaciones terapéuticas muy diferentes como enfermedades infecciosas, cáncer, VIH o enfermedad de Parkinson, entre otras aplicaciones (Gutiérrez-Millán C y cols. 2012, Gutiérrez-Millán C y cols. 2004).

Actualmente son sin ninguna duda los eritrocitos los portadores celulares más utilizados con diferentes aplicaciones terapéuticas siendo una de las dianas más utilizadas los órganos y tejidos del sistema retículo-endotelial como hígado y bazo. En las últimas décadas se han realizado numerosos avances en la encapsulación de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica como enzimas o material genético en eritrocitos autólogos y heterólogos (Gutiérrez-Millán C y cols. 2004).

Los eritrocitos portadores pueden obtenerse por diferentes métodos siendo uno de los más utilizados el de la diálisis hipotónica en el cual los eritrocitos son sometidos a un medio hipotónico que contiene el fármaco o la sustancia a encapsular. En estas condiciones se produce un fenómeno de hinchamiento de las células con formación de poros que facilitan la entrada del fármaco en el interior de los eritrocitos. Posteriormente se produce el sellado de los poros manteniendo las células cargadas con el fármaco en un medio hipertónico (Gutiérrez-Millán C y cols. 2004).

La figura 22 muestra las imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM por sus siglas en inglés) de eritrocitos de rata portadores de zidovudina obtenidos por un método de diálisis hipotónica en comparación con eritrocitos nativos. Los eritrocitos cargados mantienen su morfología y sus propiedades hematológicas (Briones E y cols. 2010).

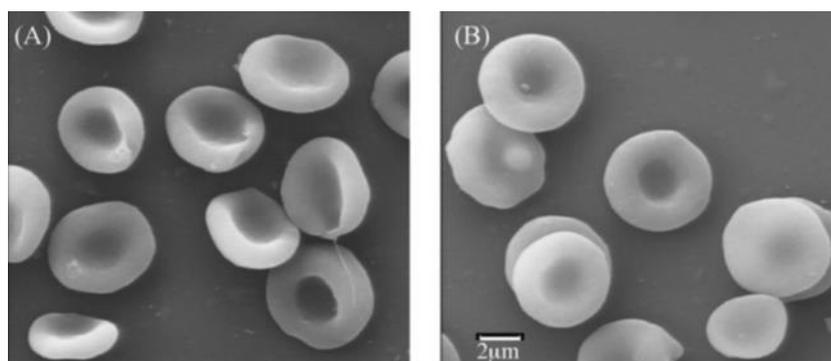


Figura 22.- Microfotografías SEM de eritrocitos nativos (A) y de eritrocitos portadores de zidovudina (B) obtenidos por diálisis hipotónica (Briones E y cols. 2010). Reproducido con permiso.

Los eritrocitos conteniendo fármacos u otras sustancias con actividad terapéutica pueden utilizarse como biorreactores, lo que permite eliminar moléculas no deseadas

de la circulación sistémica. El mejor ejemplo lo tenemos con la enzima L-asparaginasa utilizada para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y otros tipos de cáncer. La L-asparaginasa encapsulada en eritrocitos permite la degradación de la asparagina plasmática facilitando el transporte de asparagina utilizando transportadores específicos de membrana, así como la protección de la sustancia activa (L-asparaginasa) frente a anticuerpos (Borgeaux V y cols. 2016, Hammel P y cols. 2020, Agrawal V y cols. 2013). Otras aplicaciones de los eritrocitos portadores son la vehiculización de fármacos y otras sustancias a órganos y tejidos del sistema retículo endotelial y la médula ósea, así como su utilización como sistemas de liberación controlada, como se observa en la figura 23 (Borgeaux V y cols. 2016, Godfrin Y y cols. 2012).

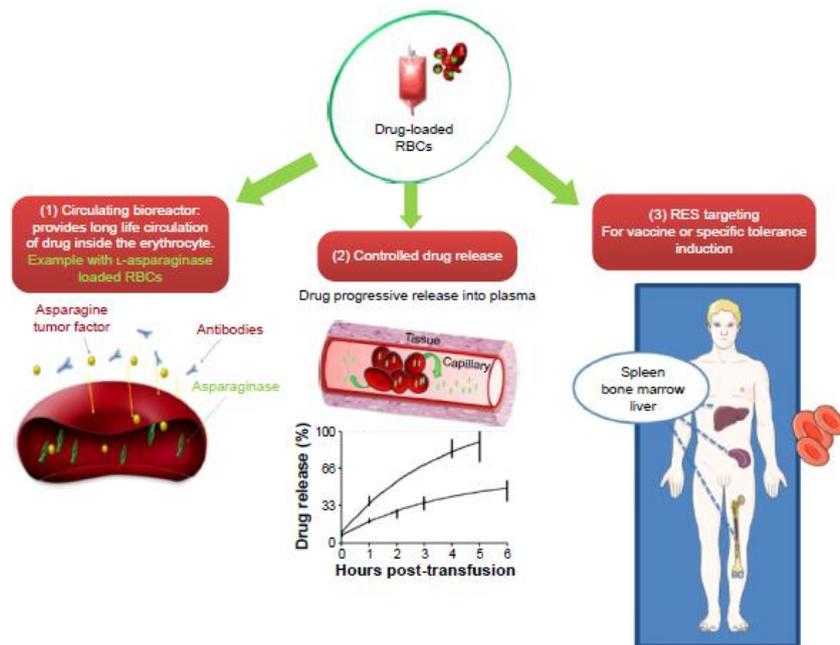


Figura 23.- Potenciales aplicaciones terapéuticas de los eritrocitos como sistemas de vehiculización de sustancias con actividad terapéutica (Borgeaux V y cols. 2016). Creative Commons Attribution 3.0 International License.

Una de las características de los eritrocitos portadores es su distribución selectiva a órganos y tejidos del sistema retículo endotelial y a macrófagos como se observa en la figura 24, que muestra un estudio realizado por nuestro grupo sobre la biodistribución de eritrocitos de rata portadores de amicacina, en la que se observa una mayor acumulación del antibiótico incorporado en eritrocitos especialmente en hígado, bazo y macrófagos peritoneales que constituyen un reservorio de bacterias y virus responsables de diversas infecciones intracelulares (Briones E y cols. 2009).

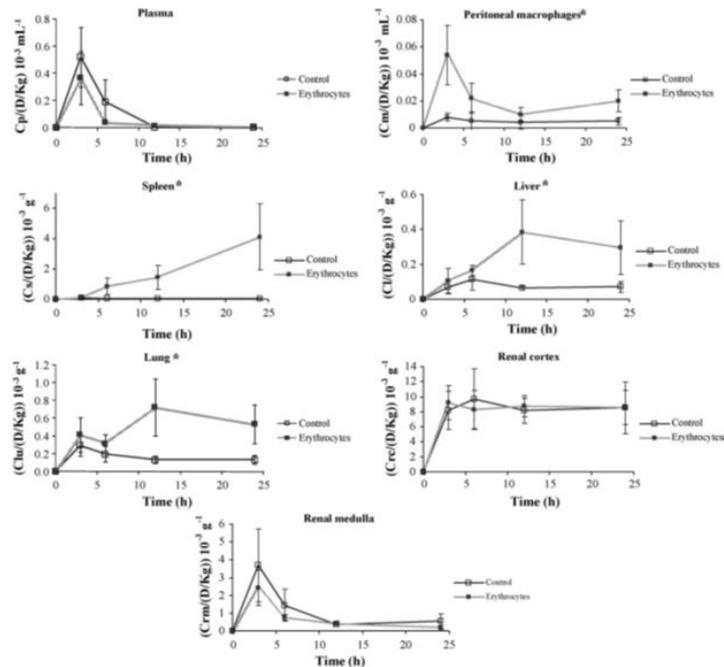


Figura 24.- Biodistribución de ampicacina encapsulada en eritrocitos en diferentes órganos y tejidos y en macrófagos peritoneales de rata (Briones E y cols. 2009). Reproducido con permiso

Actualmente se están utilizando tratamientos basados en eritrocitos portadores con diferentes sustancias con actividad terapéutica, fabricados en una planta farmacéutica bajo normas de correcta fabricación (cGMP) y destinados a pacientes con diferentes patologías. Así por ejemplo los pacientes que sufren inmunodeficiencia por déficit de la enzima adenosina desaminasa (ADA) pueden ser tratados con eritrocitos autólogos conteniendo ADA (Bax BE y cols. 2007). Asimismo, eritrocitos cargados con timidina fosforilasa (TP) han sido fabricados y utilizados con éxito en pacientes afectados por una encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), y también profármacos como la dexametasona fosfato sódico encapsulado en eritrocitos se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (Godfrin Y y cols. 2012, Borgeaux V. 2016, Mambrini G y cols. 2017).

Los eritrocitos como portadores de fármacos y otras sustancias con actividad terapéutica tienen aplicaciones en campos muy diversos como la oncología, las enfermedades inflamatorias o las enfermedades raras, entre otras.

En los últimos años se han propuesto también los exosomas como sistemas avanzados de liberación de fármacos. Los exosomas constituyen un tipo de vesículas extracelulares que pueden ser utilizados como una alternativa a las nanopartículas sintéticas debido a su escasa toxicidad y rápido aclaramiento sistémico. Los exosomas juegan un papel fundamental en la comunicación intercelular a larga distancia y están implicados en una amplia gama de procesos biológicos como el transporte de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los exosomas constituyen vesículas endocíticas compuestas por membranas bicapa de origen celular. La composición de la membrana de los exosomas permite que

se fusionen con las células receptoras y liberen su contenido. Los principales tipos de exosomas, con potenciales aplicaciones en el campo de la liberación controlada de fármacos, son los exosomas procedentes de células madres mesenquimales, los exosomas derivados de células tumorales, los exosomas derivados de células inmunes y los exosomas derivados de la leche. Los exosomas pueden obtenerse por diferentes procedimientos como ultracentrifugación, centrifugación en gradiente de densidad, precipitación o métodos cromatográficos, entre otros procedimientos (Gutiérrez-Millán C y cols. 2021, Yanauchi M y cols. 2019, Chen P y cols. 2020).

Actualmente una de las principales aplicaciones de los exosomas, entre otras, son con fines terapéuticos en el diagnóstico y tratamiento de diferentes tipos de cáncer vehiculizando agentes quimioterápicos como doxorubicina.

Los exosomas pueden combinarse asimismo con nanopartículas. Como ejemplo de una de estas aplicaciones estaría el uso de nanopartículas de silicio cargadas con exosomas de doxorubicina (DOX@E-PSiNPs). Las nanopartículas de silicio conteniendo doxorubicina son obtenidas por endocitosis en células cancerosas. Posteriormente exosomas cargados con doxorubicina se obtienen desde exosomas de nanopartículas de silicio a partir de células tumorales y posteriormente son utilizadas para la liberación selectiva de doxorubicina en células cancerosas de ratones como se muestra en la figura 25 (Yong T y cols. 2019).

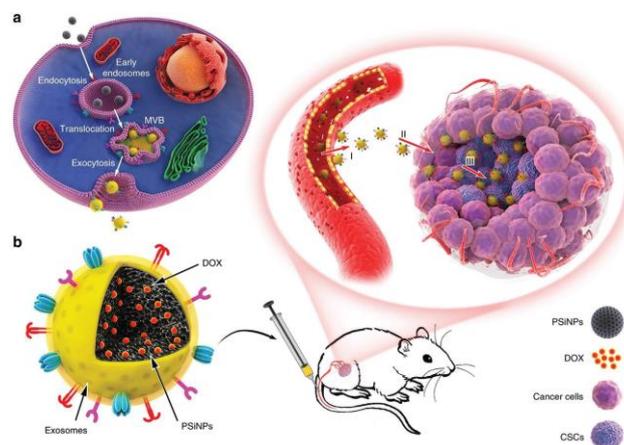


Figura 25.- Obtención de exosomas de nanopartículas de silicio conteniendo doxorubicina mediante endocitosis en células cancerosas (a) y distribución selectiva de doxorubicina en células cancerosas de ratones (b) (Yong T y cols. 2019). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Medicina personalizada e impresión 3D

Como he comentado anteriormente, la medicina personalizada es ya una realidad, y la elaboración de medicamentos debe orientarse claramente para cubrir esta área de la terapéutica. Entre las nuevas tecnologías, destaca por su interés para la medicina personalizada, la fabricación de medicamentos por impresión en tres dimensiones (Vaz VM. 2021). La fabricación de medicamentos mediante impresión 3D constituye una

tecnología puntera y representativa en el campo de la fabricación aditiva con importantes aplicaciones en el campo de la medicina personalizada y la liberación controlada de fármacos (Mohammed A. 2020).

La fabricación aditiva es un concepto general, utilizado actualmente en muchas industrias manufactureras, por el cual la fabricación de componentes complejos se realiza por adición de material, existiendo diferentes tipos y con aplicaciones industriales diversas.

La impresión 3D tuvo sus inicios en diferentes grupos de investigación y centros tecnológicos en los años 80 y 90 del siglo pasado (Prasad LK y cols. 2016, Hull CW. 1986, Sachs E. 1992). La impresión 3D es realmente un tipo de fabricación aditiva que se caracteriza por reproducir un objeto tridimensional con diferentes formas geométricas a partir de una imagen digital. La impresión 3D implica la deposición del material en capas de forma gradual hasta conseguir un objeto sólido. Para ello se utiliza una impresora en 3D y un *software* para diseño asistido por ordenador (CAD) que transfiere la señal obtenida desde una imagen digital a la impresora 3D (Sachs E. 1992, Yao R. 2016).

Actualmente existen tres tipos de tecnologías utilizadas para la impresión 3D de medicamentos: los sistemas de impresión basado en tecnología láser, los sistemas de impresión por inyección de tinta y los sistemas de impresión basados en tecnologías de extrusión (Souto EB. 2019).

La impresión 3D basada en tecnología láser, también conocida como estero litografía (SLA por sus siglas en inglés) fue una de las primeras técnicas en patentarse y en desarrollar el primer equipo comercial en la década de los años 80. Este proceso se basa en la fotopolimerización de una resina líquida sensible a la radiación UV que permite crear objetos en tres dimensiones capa a capa (Prasad LK y cols. 2016, Hull CW. 1986).

La impresión por inyección de tinta se basa en colocar gotas de líquido sobre un sustrato de manera organizada que se curan por fotopolimerización cuando son expuestos a la luz. Esta tecnología recibe el nombre en inglés de *Drop on Demand* (DoD) (Dimitrov y cols. 2006, Grottkau y cols. 2020).

El modelado por deposición fundida o FDM (por sus siglas en inglés) es una técnica habitual de impresión 3D que se basa en la extrusión de un material termoplástico como polímeros y materiales metálicos o cerámicos, que se calienta y es extruido bajo presión a través de una boquilla estrecha. El material extrudado cae en capas sobre una plataforma y solidifica al enfriarse siguiendo un modelo digital. Los polímeros utilizados deben de ser termoplásticos, lo que permite la extrusión del material y la adherencia de las capas (Mohammed A y cols. 2020). Esta tecnología fue desarrollada por S. Scott Crump en 1989 y posteriormente comercializada (Scott Crump S. 1989). Alternativamente al FDM puede utilizarse la técnica de extrusión por jeringa (PAM por

sus siglas en inglés), que es útil para polvos y pastas. La ventaja de esta técnica en relación con el FDM es que es posible extrudarse material a bajas temperaturas sin necesidad de fundirlo (Lim y cols. 2018). Estas técnicas pueden utilizarse con una amplia variedad de materiales y pueden aplicarse para la fabricación de formas farmacéuticas destinadas a diferentes vías de administración y muy especialmente la vía oral (Mohammed A y cols. 2020).

La elección adecuada del polímero resulta crítica para obtener, con éxito, un producto que responda a la aplicación deseada como puede ser controlar la dosis incorporada, el tamaño o la liberación del fármaco. La tecnología FDM para impresión 3D de medicamentos tiene como principales ventajas su bajo coste, que no requiere un procesamiento posterior y que se obtiene una buena uniformidad de contenido. Inconvenientes de esta tecnología son el de utilizar altas temperaturas lo que afecta a medicamentos termolábiles, se necesitan etapas previas para procesar el filamento, así como la escasez de polímeros termoplásticos bicompatibles. En el caso de la tecnología PAM las ventajas son que se puede trabajar a temperatura ambiente, gran capacidad de carga del principio activo y la posibilidad de incluir varios fármacos en la misma unidad de dosificación (*polypill*). Como inconvenientes estarían que se requiere un secado posterior del producto, las propiedades reológicas del polímero pueden afectar a la formación de la estructura y al proceso de impresión, la resolución de la impresión es dependiente del tamaño de la boquilla y pueden producirse procesos de inestabilidad del fármaco o de toxicidad asociados al uso de solventes orgánicos (Goyanes A. 2014, Sadia M. 2016, Azad MA. 2020).

Para la impresión 3D en el campo farmacéutico, basado en procesos de extrusión, utilizando tecnologías como el Fused Deposition Modelling (FDM) o microjeringas a presión (PAM) se recurre habitualmente a diferentes tipos de polímeros (Azad MA. 2020, Placone JK & Engler AJ. 2017, Conceição J y cols. 2019).

En la práctica se pueden utilizar una gama amplia de polímeros dependiendo su selección final de factores como la metodología utilizada para impresión, la solubilidad en agua del polímero o el tipo de liberación deseada. Para la impresión 3D de medicamentos se utilizan habitualmente polímeros solubles en agua como la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el polietilenglicol (PEG), el alcohol polivinílico (PVA), la polivinilpirrolidona (PVP), policaprolactona (PCL) o Carbopol® y como polímeros insolubles en agua, la etil celulosa (EC), el ácido poliláctico (PLA) o el Eudragit®, entre otros polímeros (Azad MA. 2020).

La figura 26 muestra los polímeros más habituales para la impresión 3D de medicamentos, dependiendo del tipo de la técnica utilizada para la impresión 3D, la solubilidad en agua del polímero y el tipo de liberación inmediata o sostenida, deseada para el fármaco (Azad MA. 2020).

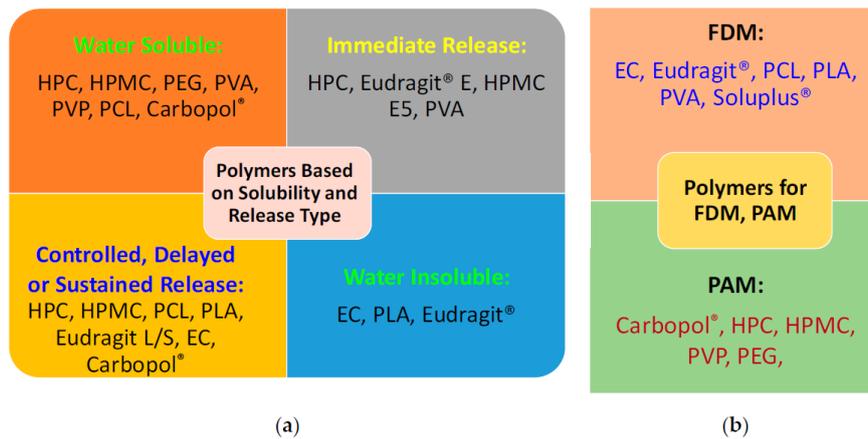


Figura 26. Polímeros utilizados habitualmente para impresión 3D basándose en (a) solubilidad en agua y tipo de liberación y (b) método utilizado para la impresión 3D (FDM o PAM) (Azad MA y cols. 2020). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Deben destacarse las grandes posibilidades de la impresión 3D en el campo de las formas farmacéuticas, que hoy día son ya una realidad, especialmente para administración por vía oral y en la fabricación de formas farmacéuticas para la liberación controlada de fármacos con especial atención en la medicina personalizada (Zhang X y cols. 2018, Zeeshan F y cols. 2018). Cabe recordar que la FDA en agosto de 2015 autorizó por primera vez la comercialización de la primera forma farmacéutica para administración por vía oral obtenida por impresión 3D y más concretamente *printlets* orodispersables del antiepiléptico levetiracetam (Spritam®) comercializado por la compañía *Aprica Pharmaceuticals*. Estos *prinlets* están diseñados para dispersarse en la boca en pocos segundos, lo que los hace adecuados para pacientes que tienen problemas para tragar formas farmacéuticas orales del tipo de comprimidos o cápsulas (Prasad LK & Smith H. 2016, Mohammed A y cols. 2020).

La figura 27 muestra las potenciales aplicaciones de la tecnología de impresión 3D en la fabricación de sistemas de liberación controlada para diferentes vías de administración (Mohammed A y cols. 2020).

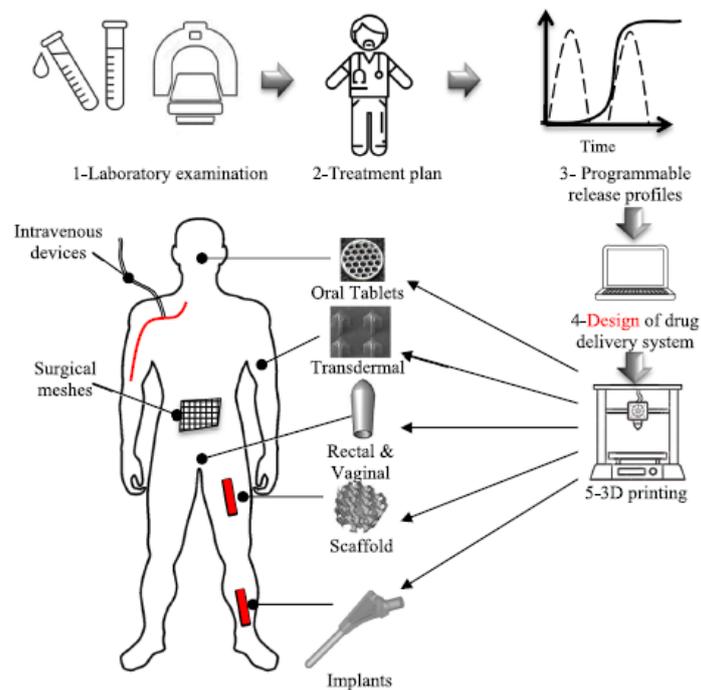


Figura 27. Etapas de trabajo para la elaboración de sistemas de liberación controlada producidos mediante impresión 3D para diferentes vías de administración (Mohammed A y cols. 2020). Reproducido con permiso.

Como se observa en la figura 27, la fabricación aditiva plantea numerosas posibilidades permitiendo por ejemplo la preparación de formas farmacéuticas para la administración por vía oral, percutánea, rectal o vaginal y alternativamente catéteres para administración intravenosa, *scaffolds* poliméricos para ingeniería de tejidos o mallas quirúrgicas (Mohammed A y cols. 2020).

La figura 28 muestra la preparación y la cinética de liberación de *printlets* de paracetamol y cafeína obtenidos mediante impresión 3D para la administración por vía oral (Goyanes y cols. 2014).

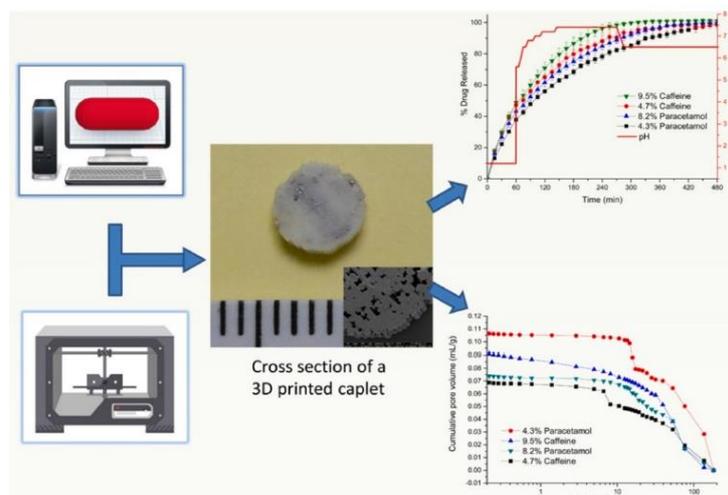


Figura 28.- Printlets de paracetamol y cafeína de liberación controlada obtenidos mediante impresión 3D (Goyanes A y cols. 2016). Reproducido con permiso.

Una de las más interesantes aplicaciones de la impresión 3D en farmacoterapia es la medicina personalizada ya que este método permite flexibilidad en las dosis de acuerdo con las necesidades del paciente, especialmente en poblaciones pediátricas (Vaz VM y cols. 2021). Las aplicaciones de la impresión 3D en pediatría son diversas centrándose en la planificación quirúrgica, la construcción de prótesis, la reconstrucción de tejidos y en la elaboración de formas farmacéuticas para administración en pediatría (Vijayavenkataraman S y cols. 2017).

Una alternativa que facilita la personalización es la utilización de *pellets* o *mini-printlets* obtenidos mediante impresión 3D lo que permite combinar diferentes fármacos y que posteriormente pueden incluirse en otro tipo de forma farmacéutica, como las capsulas.

También se puede personalizar el perfil de liberación o incorporar diferentes fármacos en una *polypill*. Un ejemplo sería el de *printlets* que incorporan 6 fármacos y que se preparan colocando los fármacos con mayor solubilidad en agua (paracetamol y cafeína) en las capas internas, mientras que los fármacos con menor solubilidad en agua (naproxeno y prednisolona) se colocan en las capas externas. Se proponen tres variantes mediante impresión 3D de la *polypill*, Tipo I: forma de cilindro. Tipo II: forma de anillo y Tipo III: forma de anillo con relleno soluble (PEG 300) como se observa en la figura 29 (Robles-Martínez P y cols. 2019).



Figura 29.- Diseños 3D de *printlets* para incorporación simultánea de varios fármacos. Tipo I: Cilindro (izquierdo, 10 mm de diámetro y 3 mm de altura), Tipos II y III: Anillo (derecho, 10 mm de diámetro y 6 mm de alto) (Robles-Martínez P y cols. 2019). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Como evolución de la impresión 3D debe mencionarse la impresión 4D. La impresión 4D considera el tiempo como la cuarta dimensión y básicamente utiliza la misma metodología que la impresión 3D pero se diferencia en que utiliza materiales que responden a estímulos específicos que pueden ser físicos, químicos o biológicos y que les permite modificar su forma, tamaño o color u otro tipo de propiedades y que tiene numerosas aplicaciones biomédicas como por ejemplo en medicina regenerativa de tejidos y órganos (Chu H y cols. 2020, Lui YS y cols. 2019, Vijayavenkataraman S y cols. 2018).

En el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, la impresión 4D plantea interesantes posibilidades en la liberación controlada de fármacos especialmente en el campo de los hidrogeles (Trenfield SJ y cols. 2019, Lukin I y cols. 2019, Hua M y cols. 2021).

Si bien la impresión 3D constituye un método de fabricación con grandes posibilidades, especialmente en la medicina personalizada, existe actualmente desafíos relacionados principalmente con la eficacia y seguridad de este tipo de forma farmacéutica que requiere de normativa regulatoria que se acometerá en un futuro inmediato (Mirza MA & Iqbal Z. 2018).

Fabricación en continuo

Otra de las tecnologías a considerar en el marco de la fabricación avanzada, es la fabricación continua tanto de principios activos como de formas farmacéuticas. La fabricación en flujo continuo de principios activos abarca tanto a pequeñas moléculas como a medicamentos biotecnológicos. La fabricación en continuo de formas farmacéuticas se orienta principalmente a las de administración por vía oral.

Actualmente, los métodos de fabricación de medicamentos están evolucionando desde una fabricación tradicional por lotes con una efectividad operacional limitada, hacia una fabricación eficiente por lotes basada en los principios de calidad por diseño (QbD) y tecnología analítica de procesos (PAT) hacia el futuro, que es ya una realidad, en el que progresivamente se evoluciona hacia procesos de fabricación en continuo de medicamentos en plantas más pequeñas, combinado con los principios de QbD y PAT y con una mayor efectividad operacional. La fabricación como un proceso en continuo ya se viene utilizando, desde hace años, en otro tipo de industrias manufactureras como la industria química, la industria alimentaria o la industria del automóvil.

En 2004 la FDA ya sugiere la utilización de procesos de fabricación en continuo en la industria farmacéutica (Inada Y. 2019). En la última década el conocido Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) que en colaboración con la compañía farmacéutica Novartis empezó a desarrollar tecnologías para la fabricación en continuo tanto de materias primas como de formas farmacéuticas. Posteriormente, diferentes multinacionales han estado implementando en sus plantas de fabricación este tipo de tecnología que sigue coexistiendo con la clásica fabricación por lotes.

La fabricación en continuo, tanto de materias primas como de formas farmacéuticas, presenta indudables ventajas como son: procesos integrados, reducción de etapas de fabricación, rendimientos elevados, monitorización en tiempo real a través de la tecnología PAT, procesos más rentables, plantas más pequeñas, mayor competitividad, así como bajos costos de operación, de equipos y de inversión (Cahyadi C y cols. 2011, Ooi SM y cols. 2013, Burcham CL y cols. 2018, Gupta P y cols. 2020, Lanao JM. 2017).

Como ejemplo de procesos de fabricación en continuo de comprimidos se puede citar la línea de fabricación en continuo de comprimidos denominada ConSigma®. Esta línea de fabricación en continuo de comprimidos nació fruto de la colaboración entre la compañía Siemens y el grupo Gea. Se trata de una plataforma que ha sido diseñada para la fabricación continua de comprimidos recubiertos a escala de desarrollo, lotes pilotos

y lotes clínicos en una sola unidad integrada, permitiendo el control en línea de los atributos críticos de calidad a través de la tecnología analítica de procesos (PAT). El sistema puede configurarse para realizar en línea la dosificación y mezcla de las materias primas mediante granulación por vía húmeda, granulación seca o granulación por fusión, el secado, la compresión, el recubrimiento y el control de calidad. Esta línea en continuo permite rendimientos de hasta 180.000 comprimidos/hora (Markarian J. 2014). Paralelamente, y desde el año 2013, la colaboración entre las compañías Pfizer, GSK, GEA y G-Con ha permitido desarrollar la tecnología PCMM cuyas iniciales en inglés se corresponden con portable, continua, miniatura y modular. Esta plataforma utiliza la tecnología ConSigma® para la fabricación en continuo de comprimidos, constituido por un módulo autónomo y fácilmente transportable que permite la movilidad de una línea de fabricación en continuo de comprimidos bajo normativa de buenas prácticas de fabricación (GMP). Esta tecnología cumple con algunas de las premisas para la fabricación avanzada propuestas por la FDA como son, escalado rápido de capacidades de fabricación, acortar la cadena de suministro y aumentar la flexibilidad en la fabricación (Lanao JM. 2017).

La fabricación en continuo se complementa con la monitorización de los procesos en tiempo real a través de la tecnología analítica de procesos, basadas habitualmente en tecnologías NIR o RAMAN que, combinado a su vez con métodos de inteligencia artificial, como las redes neuronales artificiales, permiten la optimización de todo el proceso. La figura 30 muestra una línea en continuo de fabricación de comprimidos por granulación húmeda donde las principales etapas de fabricación son mezclado, granulación por extrusión, secado, compresión y recubrimiento. La tecnología PAT a través de sondas NIR controla las diferentes etapas del proceso en el marco de una filosofía de calidad basada en el control. El proceso se gestiona a través de una red neuronal artificial que optimiza atributos de calidad de los comprimidos con parámetros del proceso, considerados como variables de entrada de la red neuronal (Roggo Y y cols. 2020, Jelsch M y cols. 2021).

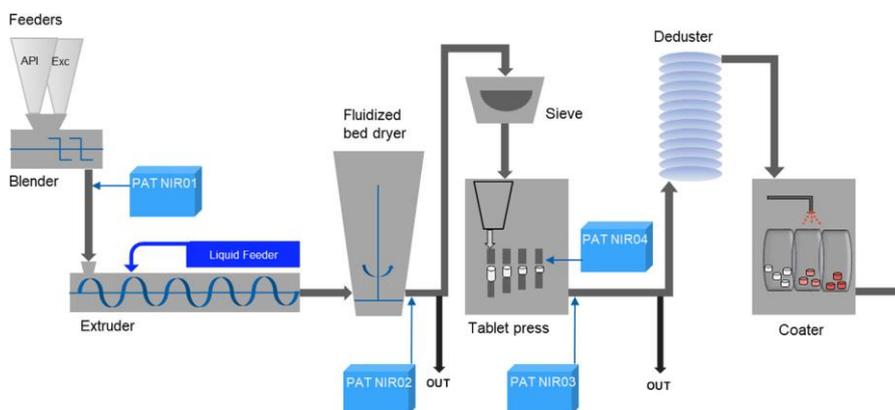


Figura 30.- Fabricación en continuo de comprimidos recubiertos mediante granulación por extrusión combinado con tecnología PAT y redes neuronales artificiales (Roggo Y y cols. 2020). Reproducido con permiso

Este tipo de tecnología asociada a la tecnología analítica de procesos (PAT) que permite la monitorización de procesos en tiempo real (CPV por sus siglas en inglés), facilita la fabricación de medicamentos en un entorno QbD, también permite la liberación de lotes en tiempo real (RTRT por sus siglas en inglés) y se integra plenamente dentro de la filosofía Farma 4.0 para la fabricación de productos farmacéuticos en un entorno digitalizado que se comentará posteriormente (Inada Y. 2019, Jelsch M y cols. 2021).

Desde un punto de vista regulatorio, existe un cierto vacío en las agencias regulatorias de cómo adaptar la normativa vigente a los procesos de fabricación en continuo o de medicina personalizada que son ya una realidad. La FDA en su conocido documento del año 2004 sobre normativa GMP en la industria farmacéutica y gestión de riesgos para el siglo XXI, así como en un documento reciente sobre fabricación avanzada en la industria farmacéutica ya se hace énfasis en las tecnologías innovadoras para la fabricación de medicamentos y, entre otros, los procesos de fabricación en continuo. De hecho y de forma explícita se fomenta la implementación de nuevas tecnologías, como la tecnología analítica de procesos (PAT), y se facilitan las mejoras en la fabricación continua de medicamentos mediante la implementación de un sistema de calidad eficaz (FDA, 2004, FDA. 2020). Estos nuevos conceptos regulatorios se plasman en las diferentes ICH que se publican desde el año 2005, en el marco de una filosofía basada en la calidad por diseño (QbD).

CALIDAD POR DISEÑO (QBD) EN EL DESARROLLO Y FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

El concepto de calidad de diseño (QbD por sus siglas en inglés) no es nuevo ni se inicia en el campo de la industria farmacéutica ya que la FDA introduce este concepto hace aproximadamente 17 años. La calidad por diseño conocida por el acrónimo QbD se inicia de la mano de Joseph Juran hacia los años 80 del siglo pasado, que introduce nuevos conceptos sobre calidad y gestión de la calidad en servicios y fabricación de productos en diferentes tipos de industrias. Fue el primero en introducir los conceptos de calidad por diseño que ya se utilizaban en industrias como la alimentaria o la del automóvil antes de que se introdujeran en la industria farmacéutica. Juran pensaba que la calidad debía planificarse y que muchos de los problemas relacionados con la calidad del producto final dependen de cómo se planifica la calidad (Juran JM. 1992). Es importante destacar que la introducción de los principios de la calidad por diseño inspirados por Josep Juran, ha propiciado cambios importantes en la forma de entender y aplicar el desarrollo, la fabricación y los sistemas de calidad farmacéutica.

La QbD amplía conceptos de calidad ya manejados en los años 90 como QbT "*Quality by testing*" o gestión total de la calidad (QTM) "*Total quality management*" o la "Trilogía de la calidad". La FDA introduce en el año 2004 los conceptos sobre calidad por diseño en su conocido informe sobre buenas prácticas de fabricación (cGMP) en el siglo XXI (FDA. 2004). Este documento cuya redacción se inicia en el año 2002, introduce los conceptos de calidad por diseño aplicados a la industria farmacéutica y nace de diversos debates

que se producen en los últimos años del siglo XX y los primeros del siglo XXI y que intentaban responder a una serie de problemas y preguntas planteados sobre la moderna fabricación de medicamentos y la gestión de la calidad. A partir de entonces aparecen una gran cantidad de publicaciones relacionadas con este tema (Lanao JM. 2017).

Aunque la calidad por diseño orientada al desarrollo y fabricación de medicamentos se inicia en el siglo XXI, existen toda una serie de aportaciones importantes a lo largo del siglo XX que contribuyen de forma importante en el desarrollo y fabricación de medicamentos. Se deben destacar, entre otras, las aportaciones en el campo de la estadística y concretamente en el diseño de experimentos (DoE) realizadas por Fisher (Fisher RA. 1935) y los conceptos sobre calidad realizados por Juran (Juran JM. 1992). Actualmente, además de las aportaciones de la ICH y de la FDA destacar, entre otras, las aportaciones de la OMS y de la ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) (García OF y cols. 2015, Lanao JM. 2017).

A partir de entonces, el trabajo conjunto desarrollado por las autoridades regulatorias de EEUU (FDA), la Unión Europea (EMA) y Japón en el marco de la conferencia internacional de armonización (ICH), permitió desarrollar los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano recogidos en las directrices ICH Q8 (Desarrollo Farmacéutico), Q9 (Gestión de Riesgos de Calidad), Q10 (Sistema de Calidad Farmacéutica), Q11 (Desarrollo y fabricación de principios activos farmacéuticos), Q12 (Gestión del ciclo de vida de productos farmacéuticos), Q13 (Fabricación en continuo de medicamentos), Q14 (desarrollo de procedimientos analíticos y revisión de la validación analítica ICH Q2 (R1) y las más reciente, todavía en estudio, la ICH Q15 sobre control de impurezas. Complementariamente la FDA publica la guía sobre tecnología analítica de procesos (PAT) (ICH Q8. 2005, ICH Q8(R2). 2009, ICH Q9 2005, ICH Q10. 2008, ICH Q11. 2012, ICH Q12. 2019, ICH Q13. 2018, ICH Q14. 2021, *Guidance for industry PAT*. 2004). Todas estas normativas proporcionan ayuda para que la industria farmacéutica pueda implementar los principios de calidad por diseño en sus propias operaciones.

Según la FDA, la calidad por diseño (QbD) constituye un proceso sistemático para el desarrollo basado en conocimiento del producto y el entendimiento del proceso asociado a una adecuada política de gestión de riesgos y que garantiza la calidad del producto final. La calidad por diseño debe de considerarse como un proceso de mejora continua que se retroalimenta. En este proceso se definen una serie de etapas relativas al diseño del producto y al diseño del proceso asociado a una adecuada gestión de riesgos (FDA. 2004).

Deben destacarse como fundamentales en el proceso de desarrollo de un medicamento bajo QbD, la definición del perfil de calidad del producto a través de sus atributos críticos de calidad (CQA), la gestión de riesgos para identificar atributos críticos de materiales (CMA's) y parámetros críticos de proceso (CPPs) con influencia en los CQAs, la

generación de espacios de diseño a través de un diseño de experimentos (DoE) apropiado, las estrategias de control a través de un uso adecuado de la tecnología analítica de procesos (PAT) y por última la mejora continua de procedimientos y de la propia normativa ICH que regula los principios de la QbD.

Uno de los puntos críticos de la calidad por diseño es de la gestión de riesgos. La gestión de riesgos va a resultar fundamental para establecer la relación o el impacto que van a tener los CMA's y los CPP's sobre los atributos de calidad del producto final (CQA's). La gestión de riesgos en el desarrollo farmacéutico lleva implícitos una serie de conceptos como identificación, análisis, evaluación y control de riesgos recogidos en la guía ICH Q9 (ICH Q9. 2005). La ICH Q9 recoge una amplia gama de metodologías y herramientas estadísticas de apoyo, importados de otras industrias manufactureras, que facilitan la identificación de atributos de materiales y parámetros de proceso críticos que van a jugar un papel relevante en la generación posterior de espacios de diseño. De entre estas metodologías podemos destacar el análisis modal de fallos y efectos (AMFEC) y al análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC), entre otros, como métodos utilizados habitualmente por la industria farmacéutica para la gestión de riesgos en el desarrollo y fabricación de medicamentos.

Otra etapa fundamental en el desarrollo de medicamentos bajo los principios de la calidad por diseño (QbD) es el de generación de espacios de diseño a través de un diseño adecuado de experimentos (DoE por sus siglas en inglés) combinando factores previamente identificados mediante una adecuada gestión de riesgos con incidencia en los atributos de calidad de la forma farmacéutica. El espacio de diseño debe entenderse como la región robusta dentro del espacio de conocimiento que permite la correcta fabricación del producto. La propia ICH Q8 define el espacio de diseño como la combinación e interacción multidimensional de las variables de entrada, por ejemplo, atributos del material (CMA) y los parámetros del proceso (CPP) que se ha demostrado que garantizan la calidad del producto final (CQA) (ICH Q8. 2005, ICH Q8(R2). 2009). En consecuencia, la generación de espacios de diseño constituye una etapa fundamental en el desarrollo de un medicamento que va a tener impacto en la fabricación del medicamento y que tiene importantes implicaciones a nivel regulatorio.

Uso de herramientas de modelado y simulación para generar espacios de diseño

La generación de espacios de diseño está muy ligada a la utilización de un diseño de experimentos adecuado (DoE), con base estadística, que permite combinar factores entendidos como atributos de materiales o parámetros de proceso con implicaciones en la calidad del producto final. Si bien existen numerosas estrategias estadísticas para el diseño de experimentos son frecuentes los diseños factoriales completos o fraccionados.

La figura 31 muestra el enfoque clásico para desarrollar espacios de diseño en el desarrollo de medicamentos basado en un DoE apropiado. La primera etapa es la de realizar un diseño experimental adecuado (ej: diseño factorial o factorial fraccionado),

la siguiente etapa es la de realizar experimentos aleatorios combinando diferentes factores que definen el sistema. A continuación, mediante un análisis estadístico apropiado basado en el análisis de la varianza (ANOVA) o los diagramas de Pareto, entre otras metodologías, se determinan que factores son significativos y posteriormente mediante análisis multivariante, gráficos de superficie o mapas de contorno, se define el espacio de diseño para el sistema concreto que se está evaluando.

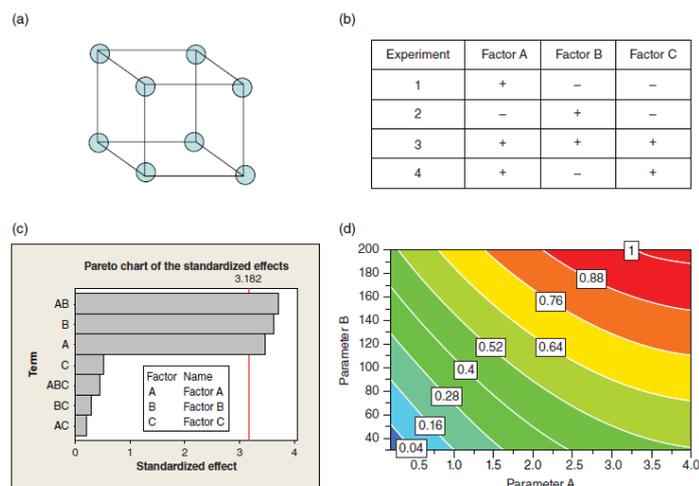


Figura 31. Generación de espacios de diseño a partir de una metodología basada en el diseño de experimentos (Chatterjee S y cols. 2017). Reproducido con permiso.

En los últimos años se ha hecho patente como la generación de espacios de diseño puede también recurrir a estrategias de modelado y simulación. El uso de estas herramientas tiene indudables ventajas tanto en el desarrollo farmacéutico de nuevos medicamentos, en general, como en el desarrollo galénico y en la evaluación biofarmacéutica y farmacocinética de formas farmacéuticas en particular.

La tabla 6 muestra algunas de las ventajas e inconvenientes de los métodos de modelado y simulación. Entre las principales ventajas de estos métodos deben de desatacarse su bajo coste, la posibilidad de abordar sistemas complejos y que puede utilizarse en cualquier etapa del ciclo de vida del producto.

Tabla 6.- Ventajas e inconvenientes del modelado y simulación en el desarrollo galénico de medicamentos.

VENTAJAS	
✓	Experiencia a bajo coste
✓	No compromete la productividad
✓	No importa la complejidad
✓	Estudio de las alternativas
✓	Aplicable en cualquier etapa del ciclo de vida
INCONVENIENTES	
✓	Validez y aplicabilidad del método
✓	Límites de utilización
✓	En ocasiones falta precisión

Actualmente existen numerosas herramientas de modelado y simulación en el campo del desarrollo farmacéutico.

En la práctica pueden utilizarse modelos de tipo mecanicista, empíricos o híbridos. Deben destacarse de forma particular, para el desarrollo galénico de medicamentos, los modelos mecanicistas basados en métodos numéricos que se fundamentan en los métodos de elementos discretos (DEM por sus siglas en inglés), y métodos de elementos finitos (FEM por sus siglas en inglés), entre otros. También son frecuentemente utilizados los métodos empíricos basados en el análisis multivariante, los modelos de regresión, la inteligencia artificial, como las redes neuronales artificiales, las correlaciones *In vitro-In vivo* (IVIVC) o los modelos probabilísticos. Finalmente estarían los modelos híbridos como los utilizados en procesos de escalado o los métodos de estimación de propiedades muy utilizados en el diseño molecular de nuevos fármacos (Chatterjee S y cols. 2017).

Los métodos numéricos basados en el análisis de elementos discretos, inicialmente utilizados para estudiar el comportamiento de átomos y moléculas son posteriormente utilizados para evaluar el comportamiento de partículas más grandes como nanopartículas o gránulos entre otros, presentando un indudable interés en el desarrollo galénico y en la fabricación industrial de medicamentos. Mediante estos métodos se puede evaluar la rigidez del conjunto del sistema y como se comporta ese conjunto de partículas cuando se le aplica una fuerza externa en una dirección particular. El método de los elementos discretos simula el comportamiento mecánico de un medio formado por un conjunto de partículas, por ejemplo, productos farmacéuticos que contienen material en polvo o granulado, que interactúan entre sí a través de sus puntos de contacto. Las partículas son consideradas como elementos discretos que en su conjunto configuran un sistema complejo. La evaluación de poblaciones de partículas mediante elementos discretos requiere de 3 etapas fundamentales, la identificación del tipo de partícula, formulación y solución de las ecuaciones de movimiento de las partículas individuales y por último la evaluación de contactos por movimientos o deformaciones. Los movimientos rotacionales y traslacionales de las partículas se pueden simular mediante las ecuaciones de Newton sobre dinámica de partículas (Furukawa R y cols. 2017).

Estos métodos presentan aplicaciones farmacéuticas muy diversas a la hora de evaluar procesos habituales en la industria farmacéutica para la preparación de formas farmacéuticas sólidas destinadas a la administración por vía oral como el mezclado, la granulación o el recubrimiento, entre otros, como se observa en la figura 32 (Yeom SB. y cols. 2019).

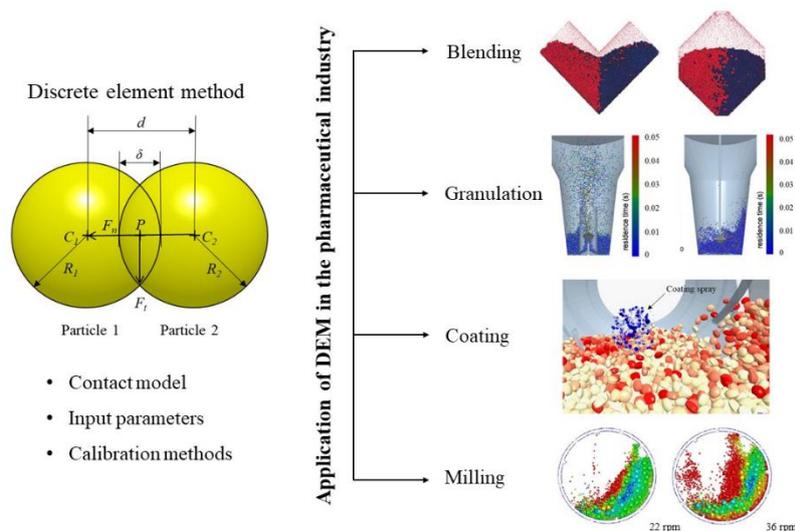


Figura 32. Posibilidades de aplicación de los métodos basados en elementos discretos (DEM) en diferentes etapas del proceso de fabricación de formas sólidas orales (Yeom SB y cols. 2019). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Por ejemplo, mediante simulación basada en métodos de elementos discretos, se ha podido modelar el comportamiento de gránulos de D-manitol en una matriz cerrada sometida a compresión pudiendo evaluar el reordenamiento de los gránulos y el comportamiento de la fractura durante el proceso de compactación (Furukawa R y cols. 2017). Otra aplicación interesante de los métodos numéricos basados en elementos discretos es la del comportamiento mecánico de suspensiones de nanopartículas cuando son sometidas a movimientos de agitación, pudiendo simular y predecir fenómenos de agregación, lo que ayuda a optimizar las propiedades de las partículas (Wilson JF y cols. 2018, Zubov A y col 2019).

Otra herramienta muy útil de análisis numérico, relacionada con los métodos de elementos discretos y que puede utilizarse en el desarrollo galénico de formas farmacéuticas son los métodos de elementos finitos (FEM). Este tipo de métodos se puede aplicar en sistemas complejos multidimensionales definidos, en muchos casos, a través de ecuaciones diferenciales parciales con condiciones de frontera. Estos métodos discretizan el sistema en un número finito de elementos geométricos o volumétricos que contienen las propiedades geométricas o volumétricas de cada elemento y que constituyen una aproximación de la ecuación diferencial. Todos los elementos están interconectados entre sí para evaluar la estructura del sistema mediante un sistema lineal de ecuaciones que se resuelve mediante métodos iterativos. Cuantos más elementos se utilicen para discretizar el sistema mayor será la precisión en la solución numérica del mismo, pero también a costa de un mayor tiempo computacional (Ottosen NS & Petersson H. 1992).

Mediante este tipo de métodos se puede, por ejemplo, evaluar el comportamiento estructural de comprimidos durante la compactación. El modelo Drucker-Prager Cap (DPC) permite evaluar el comportamiento mecánico del polvo durante la compactación

y mediante simulación con métodos numéricos como el FEM, estudiar fenómenos de agrietamiento, exfoliación o fractura a partir del comportamiento mecánico del polvo durante la formación de comprimidos (Ohsaki S y cols. 2020). También mediante elementos finitos se pueden generar mapas de contorno sobre la distribución del esfuerzo cortante en comprimidos constituidos por gránulos de diferentes tamaños (Hayasi Y y cols. 2018).

Otras aplicaciones de estos métodos en el campo de la Tecnología Farmacéutica es la de simular y evaluar el efecto de explosión o efecto *Burst* de comprimidos recubiertos, por efecto de la presión de hinchamiento de polímeros hidrofílicos. Utilizando modelos de elementos finitos en tres dimensiones se pueden controlar los principales factores que condicionan la distribución del estrés y el efecto *Burst* como se observa en la figura 33.

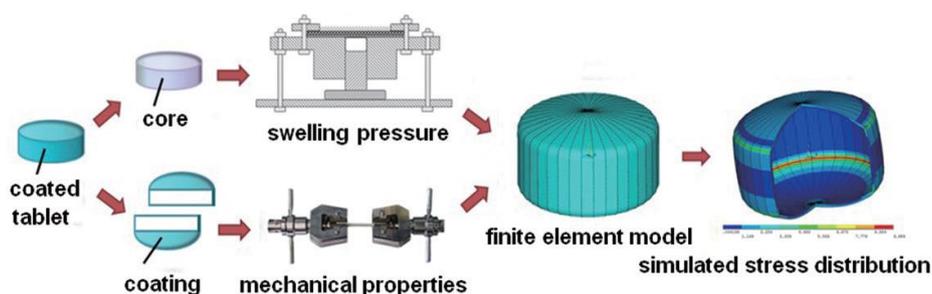


Figura 33. Modelo de elementos finitos utilizado para simular la distribución del estrés y el efecto *Burst* por el hinchamiento de comprimidos recubiertos conteniendo polímeros hidrofílicos (Yang Y y cols. 2016). Reproducido con permiso.

Otras aplicaciones de los métodos de elementos finitos en el campo de la Tecnología Farmacéutica son la evaluación del modelo de liberación de fármacos desde matrices de liberación sostenida (Haddish-Berbane N y cols. 2006), predecir la distribución de densidades de polvos compactados (Muliadi AR, 2013) o evaluar la deformación de cápsulas blandas conteniendo líquidos (Rachick M y cols. 2006), entre otras muchas aplicaciones.

En el marco de los modelos empíricos podemos utilizar diferentes aproximaciones en el campo de la Tecnología Farmacéutica, como el análisis multivariante, las redes neuronales o los modelos de correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC).

En el campo del desarrollo galénico podemos utilizar las redes neuronales artificiales, entre otras metodologías basadas en la inteligencia artificial, para optimizar formulaciones en el marco del diseño de experimentos DoE y el objetivo de establecer espacios de diseño. Las redes neuronales artificiales, basadas en la inteligencia artificial, tienen su origen en el trabajo sobre la neurona artificial publicado por McCulloch y Pitts en 1943 (McCulloch WS & Pitts W. 1943). Posteriormente el modelo básico de neurona artificial va experimentando modificaciones hasta el modelo actual de neurona artificial.

Asociados al uso de redes neuronales se manejan conceptos como “*deep learning*” o “*machine learning*” asociados a los fenómenos de aprendizaje de las redes neuronales.

Las redes neuronales aprenden de dos formas, optimizando los pesos sinápticos, que establecen la contribución de las variables de entrada a la respuesta del sistema, y modificando la estructura de la red neuronal es decir el número de capas de la red y el número de neuronas por capa. La optimización de los pesos sinápticos se hace a través de procedimientos iterativos basados, entre otros, en los métodos de Newton (Phua PH & Ming D. 2003)

En el campo de la Tecnología Farmacéutica podemos encontrar numerosas aplicaciones de redes neuronales en el desarrollo de diferentes procesos y formas farmacéuticas. Como ejemplo se pueden utilizar las redes neuronales para optimizar procesos de granulación húmeda, granulación en continuo, desarrollo de minicomprimidos, evaluar factores que controlan el tamaño y el índice de polidispersión de nanopartículas o en generar espacios de diseño con el fin de conseguir productos bioequivalentes en el marco de estudios realizados bajo los principios de calidad por diseño (QbD), entre otras muchas aplicaciones (Shirazian S y cols. 2017, Barmpalexis P y cols. 2018, Youshia J y cols. 2017, Landin M. 2017, Simoes MF y cols. 2020).

La figura 34 muestra una red neuronal artificial utilizada para predecir el tamaño y el índice de polidispersión de nanopartículas poliméricas a partir de variables tecnológicas como la viscosidad, el ángulo de contacto, la tensión interfacial, el tipo de solvente o la relación solvente/agua (Youshia J y cols. 2017).

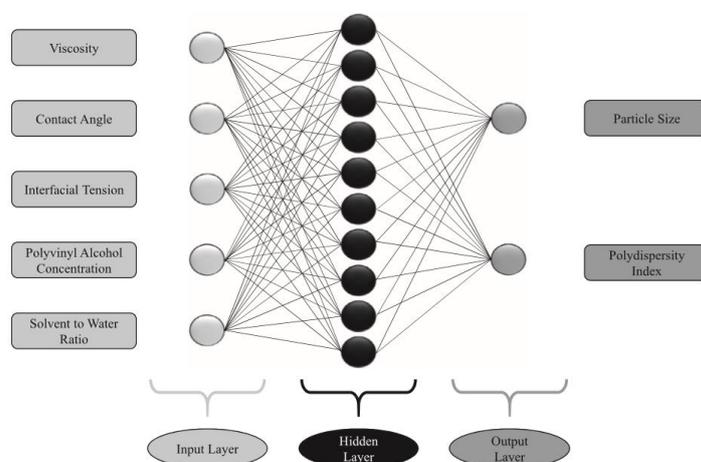


Figura 34. Uso de redes neuronales artificiales para predecir el tamaño y el índice de polidispersión de nanopartículas poliméricas (Youshia J y cols. 2017). Reproducido con permiso.

Las redes neuronales artificiales presentan también un interés particular en el desarrollo de formas farmacéuticas de liberación sostenida permitiendo optimizar variables de formulación como tipo o porcentaje de polímeros con incidencia en la cinética de liberación del fármaco en este tipo formas farmacéuticas (Mandal U y cols. 2008, Siafaka PI y cols. 2015, Petrović J y cols. 2012, Ivić B y cols. 2010, Chaibva F y cols. 2010).

EVOLUCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN EL MARCO DE LA FABRICACIÓN AVANZADA

La Tecnología Farmacéutica puede constituirse como una práctica limitada al pequeño laboratorio o realizarse a nivel de grandes producciones con elevados rendimientos de fabricación, que presenta unas connotaciones y características propias que abren paso a la Tecnología Farmacéutica industrial y que constituye en la actualidad la forma habitual de elaboración de formas farmacéuticas.

No se puede hablar de desarrollo y fabricación de medicamentos sin hacer una mención expresa de la industria farmacéutica, considerando que actualmente la fabricación de medicamentos es un proceso eminentemente industrializado.

Como se ha comentado anteriormente, la elaboración de formas farmacéuticas constituye una actividad que ha ido evolucionando en el tiempo, aunque la denominación e incluso el concepto hayan prevalecido. Es indudable que la elaboración de formas de dosificación comenzó siendo una práctica artesanal, basada casi siempre en fundamentos empíricos, en la utilización de un utillaje sencillo y en la elaboración de reducidas cantidades para un consumo muy limitado y destinadas a una utilización extemporánea. La revolución tecnológica y terapéutica actual ha propiciado el desarrollo de la Farmacia Industrial con gran volumen de medios y personal, incrementando extraordinariamente el rendimiento en su capacidad de producción.

Asimismo, y como ya se ha comentado, se está produciendo una evolución en los métodos tradicionales de fabricación por lotes para hacerlos más operativos, con tendencia a la fabricación en continuo, así como en los sistemas de calidad farmacéutica, basado en un adecuado control de calidad y en los sistemas de garantía de la calidad, que aplicamos en los procesos de desarrollo y fabricación de medicamentos buscando la eficacia y seguridad de los mismos.

En el marco de los sistemas de calidad, conceptos como las normas de correcta fabricación (GMP), las buenas prácticas de laboratorio (GLP) o las buenas prácticas clínicas (GCP), entre otros, son conceptos ligados, desde hace décadas a la calidad farmacéutica. Más recientemente, ya en el presente siglo, conceptos como la calidad por diseño (QbD) o la tecnología analítica de procesos (PAT), juegan a su vez un papel fundamental en los sistemas de calidad farmacéutica.

La 4ª revolución industrial: Industria 4.0 y Farma 4.0

El concepto de Industria 4.0, término acuñado en Alemania en la última década, se considera la 4ª revolución industrial y busca transformar a la empresa en una organización inteligente para conseguir mayor eficacia y es sinónimo de las fábricas inteligentes (Carson T y cols. 2020). Términos como el de digitalización o el de inteligencia artificial están directamente asociados a este fenómeno.

Esta idea se basa en una mayor automatización del proceso productivo y en la adopción de nuevas tecnologías como la fabricación aditiva, la fabricación en continuo, la robótica, la realidad aumentada, Internet de las cosas (IoT), *big data*, inteligencia artificial o la utilización de gemelos digitales, entre otras tecnologías.

La industria farmacéutica no es ajena a estos cambios y en el año 2013 en la feria de integración industrial de Hannover se acuña el término Farma 4.0 que supone adoptar los principios de Industria 4.0 y proyectarlos al desarrollo y la fabricación de medicamentos. El acrónimo Farma 4.0, implica el abordaje efectivo de los conceptos asociados al término Industria 4.0 en el ámbito de la industria farmacéutica. Aspectos fundamentales del Farma 4.0, previamente comentados, son la automatización de procesos como por ejemplo la fabricación en continuo bajo los principios de la QbD y tecnología PAT, así como la validación continua de procesos.

El concepto Farma 4.0 está íntimamente ligado a conceptos como el de transformación digital y madurez digital. La transformación digital es el proceso que realizan las compañías farmacéuticas para incorporar tecnologías digitales destinadas a mejorar la producción. La madurez digital mide el grado de digitalización de una compañía y su proyección hacia los procesos productivos o de marketing, entre otros. La Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE por sus siglas en inglés) propone hasta 6 niveles de madurez digital que de manera secuencial son: computarización, conectividad, visibilidad, transparencia, predictibilidad y adaptabilidad. En la medida en que las compañías farmacéuticas van implementando los diferentes niveles de madurez digital en su proceso productivo se va consiguiendo progresivamente su adaptación al modelo Farma 4.0 (Tebar A. 2021, Lorenz B y cols. 2018).

Realidad aumentada, gemelos digitales e inteligencia artificial.

La realidad aumentada permite generar animaciones y objetos virtuales en tres dimensiones de productos y procesos con acceso sencillo e través de enlaces o de códigos QR. La realidad aumentada presenta numerosas aplicaciones en el entorno del Farma 4.0 tanto en el desarrollo y la fabricación de medicamentos como en su utilización en pacientes (Diodati G y cols. 2015, Neborachko M y cols. 2019, Vinci C y cols. 2020).

Por ejemplo, en el desarrollo de nuevos fármacos se está utilizando la realidad aumentada para estudiar estructuras moleculares de nuevos fármacos y su interacción con receptores. En el campo de la producción industrial de medicamentos la realidad aumentada puede implementarse en diferentes procesos productivos (Forrest WP. 2017).

El internet de las cosas (IoT por sus siglas en inglés) es otro tipo de tecnología que está revolucionando el mundo sanitario. El IoT garantiza una conexión en tiempo real a internet y está revolucionando, entre otros, el desarrollo y la fabricación industrial de medicamentos a través de sensores que capturan la información en tiempo real, la

cadena de suministros, el marketing farmacéutico e incluso el diagnóstico y control de los pacientes a través de chips de diagnóstico, sensores para monitorizar variables clínicas en tiempo real o incluso chips incluidos en la forma farmacéutica que permiten controlar la adherencia al tratamiento (Nørfeldt L y cols. 2019)).

Un ejemplo reciente es la *digital pill* de aripiprazol para el tratamiento de la esquizofrenia, autorizado por la FDA en 2017, y que permite monitorizar el cumplimiento de la medicación con este fármaco, por parte del paciente. El comprimido contiene un chip ingerible compuesto de silicio, cobre y magnesio que tiene un tamaño micrométrico y que envía una señal a un parche portátil colocado en la región abdominal del paciente. El parche transmite la información a una aplicación móvil para que los pacientes puedan rastrear la ingestión del medicamento en su teléfono móvil, pudiendo monitorizar el cumplimiento de la medicación (Peters-Strickland T y cols. 2018, Rahman T. 2019).

Asociado también al Farma 4.0 está el *Big Data* que gestiona un gran volumen de información (por ejemplo, a través del IoT) que procede de diferentes fuentes y que está sometida a una gran variabilidad. Esto genera la necesidad de utilizar tecnologías complementarias para manejar la información como la computación en la nube o la inteligencia artificial (Pesqueira A y cols. 2020, Dosseter AG y cols. 2014).

Herramientas basadas en la tecnología de la información están asociadas al concepto *Data Science*, basado también en métodos digitales, no suficientemente desarrollado en la actualidad, pero que jugará un papel fundamental en el desarrollo futuro del Farma 4.0 aplicado a la industria farmacéutica y biofarmacéutica (Steinwandter V y cols. 2019).

Otro avance importante en la incorporación de nuevas tecnologías en el desarrollo y fabricación de medicamentos es el uso de los gemelos digitales. Un gemelo digital es un modelo digital o "*imagen especular*" de un objeto físico, donde las funciones y propiedades están representadas por información digital (Martin NL y cols. 2021, Zobel-Roos S y cols. 2021).

Los gemelos digitales en la industria farmacéutica y biofarmacéutica presentan diferentes tipos de aplicaciones y entre otras:

- 1.- Diseño de edificios de producción a través de visualizaciones realistas mediante digitalización del interior y exterior de las instalaciones, combinando tecnologías de gemelos digitales con realidad virtual.
- 2.- Diseño de productos mediante digitalización, por ejemplo, de nuevos sistemas de administración de medicamentos.
- 3.- Diseño del proceso productivo a través de modelos digitales que permiten optimizar procesos de producción como la fabricación en continuo de principios activos y formas farmacéuticas.

Como ejemplo, procesos habituales en la fabricación de formas sólidas orales como el mezclado, la granulación o la compresión pueden simularse y optimizarse a través de gemelos digitales (Martin NL y col, 2021, Gyürkés M y cols. 2020, Thomas J y cols. 2021). Otra aplicación interesante de los gemelos digitales es en la industria biofarmacéutica (Chen Y. 2020, Zobel-Roos S y cols. 2021, Portela RMC y cols. 2021, Canzoner M y cols. 2020).

Un ejemplo de la aplicación de los principios del Farma 4.0 lo tenemos en la figura 35 que muestra la gestión digital en una planta de fabricación en continuo de comprimidos que integra la filosofía de la calidad por diseño (QbD) con la de Farma 4.0 y que, entre otras ventajas, permite la liberación de lotes en tiempo real (RTRt por sus siglas en inglés) (Arden NS y cols. 2021).

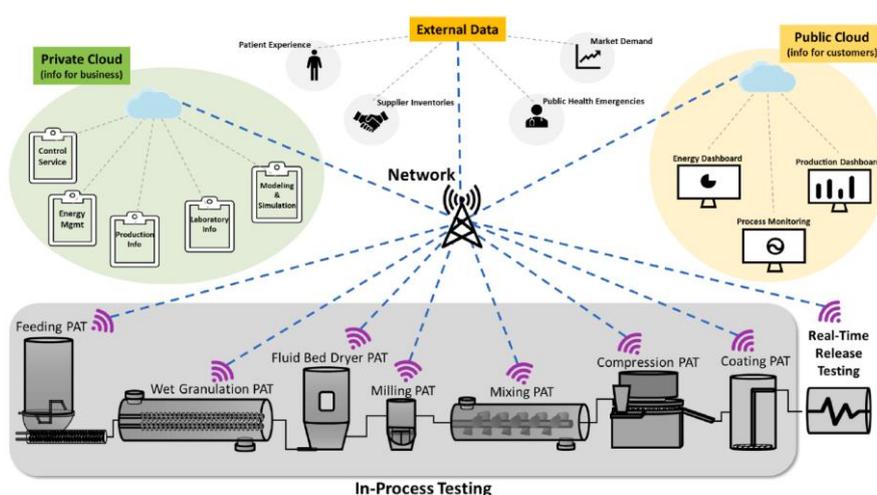


Figura 35.- Fabricación industrial de medicamentos siguiendo el modelo de Farma 4.0 que incluye tecnologías como fabricación en continuo, tecnología analítica de procesos (PAT), liberación de lotes en tiempo real (RTRt) e internet en la nube (Arden NS y cols. 2021). Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Asociado al concepto de Farma 4.0 aparece directamente relacionado el concepto de Calidad 4.0. La Calidad 4.0 implica una adaptación de los sistemas tradicionales de control de calidad y gestión de la calidad a través de la digitalización, asociado a un proceso de mejora continua en un entorno QbD. Los principios de un sistema de calidad farmacéutico (PQS por sus siglas en inglés) recogidos en la ICH Q10 constituyen las bases para implementar un sistema de calidad 4.0 que facilita la fabricación de medicamentos en un entorno GMP.

Tecnologías asociadas al Farma 4.0, como el uso de plataformas digitales para la gestión de procedimientos e instrucciones, internet de las Cosas (IoT), *Big data*, la realidad virtual mediante la utilización de modelos 3D para los productos fabricados, el uso de la modelización, simulación e inteligencia artificial en los procesos de recepción e inspección o herramientas de ciberseguridad en los sistemas de información, entre otras, juegan también un papel importante en el desarrollo de un entorno de calidad 4.0 (Penin AS. 2019).

CONCLUSIONES

Los avances experimentados por la moderna Tecnología Farmacéutica unido al desarrollo de la Biofarmacia y Farmacocinética que se ha producido a lo largo del siglo XX y lo que llevamos del nuevo siglo, hace que actualmente sea impensable el desarrollo galénico de nuevas formas farmacéuticas sin plantearse previamente el papel biológico de la forma farmacéutica y su objetivo terapéutico.

La gran cantidad de factores que influyen en la biodisponibilidad, hacen que el diseño y elaboración de formas farmacéuticas sea un proceso complejo donde la información biofarmacéutica y farmacocinética resulte fundamental desde el desarrollo galénico inicial de la forma farmacéutica hasta su elaboración industrial.

Actualmente los conocimientos tradicionales de Tecnología Farmacéutica, están asociados a métodos de modelado y simulación del proceso tecnológico de elaboración, del comportamiento biofarmacéutico de la forma farmacéutica y del comportamiento farmacocinético. Esto permite desde optimizar el proceso de fabricación y generar espacios de diseño hasta predecir la biodisponibilidad, así como el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Todo ello resulta esencial desde las fases tempranas de desarrollo galénico hasta la fabricación de una nueva forma farmacéutica.

No debemos olvidar los progresos que ha experimentado la Tecnología Farmacéutica que camina hacia la llamada fabricación avanzada. Se han experimentado importantes avances, entre otros, en campos como los sistemas avanzados de liberación de fármacos, la nanotecnología, la fabricación aditiva como la fabricación de medicamentos por impresión 3D o la fabricación continua de medicamentos.

Paralelamente la fabricación industrial de medicamentos está sufriendo una importante transformación. Los sistemas de calidad utilizados tradicionalmente en el desarrollo y fabricación de medicamentos como las buenas prácticas de laboratorio o las buenas prácticas de fabricación, entre otros, están evolucionando rápidamente hacia procesos de desarrollo y fabricación que utilizan los principios de la calidad por diseño (QbD) basada en el conocimiento del producto y el entendimiento del proceso.

La calidad por diseño, cuya filosofía es la planificación de la calidad, unido a una adecuada gestión de riesgos, al establecimiento de espacios de diseño de materiales y procesos y al control de atributos críticos de materiales y procesos en tiempo real, mediante la tecnología analítica de procesos (PAT), permite alcanzar el perfil de calidad deseado para el medicamento que garantice su eficacia terapéutica.

Estos cambios profundos en la fabricación industrial de medicamentos han abierto el camino hacia el modelo Farma 4.0. Esto supone la adaptación del modelo de Industria 4.0 basado principalmente en la digitalización aplicada a la fabricación industrial de medicamentos y que además de la calidad por diseño y la tecnología analítica de

procesos, ya mencionadas, incorpora tecnologías como la realidad aumentada, los gemelos digitales, el internet de las cosas (IoT) el *Big Data* o la inteligencia artificial.

Quiero concluir este discurso de ingreso incidiendo en los cambios profundos que se están produciendo en todo el mundo de la Sanidad y en particular en el ámbito de la Farmacia, con importantes retos presentes y futuros, especialmente en la investigación de medicamentos y vacunas. Todo ello va a requerir la cooperación entre gobiernos e instituciones, y entre otras de las Reales Academias con implicación sanitaria, para potenciar el esfuerzo científico en todos los ámbitos de la investigación biomédica.

Solo me resta agradecer sinceramente a esta Real Academia, el honor que supone haberme admitido como nuevo académico numerario, a la vez que reiterar mi compromiso con la misma para colaborar con esta institución en su valiosa contribución al progreso de la Farmacia.

He dicho.

BIBLIOGRAFIA

Abdulla A, Edwina AE, Flint RB, Allegaert K, Wildschut ED, Koch BCP, de Hoog M (2021). Model-Informed Precision Dosing of Antibiotics in Pediatric Patients: A Narrative Review. *Front Pediatr.*, 9: 624639.

Abrahamsson B, McAllister M, Augustijns P, Zane P, Butler J, Holm R, Langguth P, Lindahl A, Müllertz A, Pepin X, Rostami-Hodjegan A, Sjögren E, Berntsson M, Lennernäs H (2020). Six years of progress in the oral biopharmaceutics area - A summary from the IMI OrBiTo project. *Eur J Pharm Biopharm.*, 152: 236-247.

Advanced Manufacturing. FDA. 2020.

Alvarez CI, Concheiro A (2013). Cribado biofarmacéutico en el descubrimiento de fármacos y estudios de preformulación (Capítulo 17). (Vol I. pp 491-524). J Domenech Berrozpe, J Martínez Lanao, C Peraire Guitart (Eds). En *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. Editorial Síntesis.

An G, Morris ME (2012). A physiologically based pharmacokinetic model of mitoxantrone in mice and scale-up to humans: a semi-mechanistic model incorporating DNA and protein binding. *AAPS J.*, 14(2): 352-364.

Agoram B, Woltosz WS, Bolger MB (2001). Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability *Adv Drug Deliv Rev.* 50 Suppl 1: S41-567.

Agrawal V, Woo JH, Borthakur G, Kantarjian H, Frankel AE (2013). Red blood cell-encapsulated L-asparaginase: potential therapy of patients with asparagine synthetase deficient acute myeloid leukemia. *Protein Pept Lett.*, 20(4): 392-402.

Alonso IG, Lanao JM, Domínguez-Gil A (1990). Evolución histórica de la Biofarmacia y Farmacocinética, una nueva disciplina farmacéutica. *Industria farmacéutica: Equipos, procesos y tecnología.*, 2: 151-156.

Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.*, 12(3): 413-420.

Anton N, Benoit JP, Saulnier P (2008). Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review. *J Control Release.*, 128(3): 185-199.

Anderluzzi G, Lou G, Su Y, Perrie Y (2019). Scalable Manufacturing Processes for Solid Lipid Nanoparticles. *Pharm Nanotechnol.*, 7(6): 444-459.

Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M (2021). Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *Int J Pharm.*, 602: 120554.

Arévalo-Pérez R, Maderuelo C, Lanao JM (2020). Recent advances in colon drug delivery systems. *J Control Release.*, 327: 703-724.

Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, et al. (2019). 3D printed pellets (Miniprintlets): A novel, multi-drug, controlled release platform technology. *Pharmaceutics.*, 11(4): 148.

Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T (2020). Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. *Pharmaceutics*. 12(2): 124.

Bae YH, Park K (2011). Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *J Control Release*., 153(3): 198-205.

Barpalexis P, Karagianni A, Karasavvaides G, Kachrimanis K (2018). Comparison of multi-linear regression, particle swarm optimization artificial neural networks and genetic programming in the development of mini-tablets. *Int J Pharm.*, 551(1-2): 166-176.

Bax BE, Bain MD, Fairbanks LD, Webster AD, Ind PW, Hershfield MS, Chalmers RA (2007). A 9-yr evaluation of carrier erythrocyte encapsulated adenosine deaminase (ADA) therapy in a patient with adult-type ADA deficiency. *Eur J Haematol.*, 79(4): 338-48.

Benet LZ. (1973). Biopharmaceutics as a basis of the design of drugs. In *Athens drug design*. Vol 4 pp 1-35. Academic press. New York.

Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI (2011). BDDCS applied to over 900 drugs. *AAPS J.*, 13(4): 519-547.

Benet LZ (2013). The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *J Pharm Sci.*, 102(1): 34-42.

Bischoff KB, Dedrick RL (1968). Thiopental pharmacokinetics. *J Pharm Sci.*, 57(8): 1346-1351.

Bischoff KB, Dedrick RL, Zaharko DS (1970). Preliminary model for methotrexate pharmacokinetics. *J Pharm Sci.*, 59(2): 149-154.

Bischoff KB, Dedrick RL, Zaharko DS, Longstreth JA (1971). Methotrexate pharmacokinetics. *J Pharm Sci.*, 60(8): 1128-1133.

Boger WP, Beatty JO (1950). Procain penicillin administered orally: comparison with sodium penicillin. *J Invest. Dermatol.*, 15: 373-379.

Bonengel S, Bernkop-Schnürch A (2014). Thiomers--from bench to market. *J Control Release*., 195: 120-129.

Bourgeaux V, Lanao JM, Bax BE, Godfrin Y (2016). Drug-loaded erythrocytes: on the road toward marketing approval. *Drug Des Devel Ther.* 10: 665-676.

Briones E, Colino CI, Millán CG, Lanao JM (2009). Increasing the selectivity of amikacin in rat peritoneal macrophages using carrier erythrocytes. *Eur J Pharm Sci.* 38(4):320-324.

Briones E, Colino CI, Lanao JM (2010). Study of the factors influencing the encapsulation of zidovudine in rat erythrocytes. *Int J Pharm.*, 401(1-2): 41-46.

British Pharmacopeia pp. 518-519. 1948.

Brockmeier D, Voegelé D, van Hattingberg HM (1983). In vitro - in vivo correlation, a time scaling problem?. *Arzneimittelforschung/Drug Res.*,33: 598-601.

Brodie BB, Hogben CAM (1957). Some physicochemical factors in drug action. *J Pharm Pharmacol.*, 9: 345-380.

Buchanan A (1847). Physiologic effects of the inhalation of ether. *London Med. Gaz.*, 39: 715-717.

Burcham CL, Florence AJ, Johnson MD (2018). Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing. *Annu Rev Chem Biomol Eng.*, 9: 253-281.

Cahyadi C, Chan LW, Heng PW (2013). The reality of in-line tablet coating. *Pharm Dev Technol.*, 18(1): 2-16.

Canzoneri M, De Luca A, Harttung J (2021). Digital Twins: A General Overview of the Biopharma Industry. *Adv Biochem Eng Biotechnol.*, 177: 167-184.

Caster JM, Yu SK, Patel AN, Newman NJ, Lee ZJ, Warner SB, Wagner KT, Roche KC, Tian X, Min Y, Wang AZ (2017). Effect of particle size on the biodistribution, toxicity, and efficacy of drug-loaded polymeric nanoparticles in chemoradiotherapy. *Nanomedicine.* 13(5): 1673–1683.

Chaibva F, Burton M, Walker RB (2010). Optimization of Salbutamol Sulfate Dissolution from Sustained Release Matrix Formulations Using an Artificial Neural Network. *Pharmaceutics.*, 2(2): 182-198.

Chakraborty S, Yadav L, Aggarwal D (2015). Prediction of in vivo drug performance using in vitro dissolution coupled with STELLA: a study with selected drug products. *Drug Dev Ind Pharm.*, 41(10): 1667-1673.

Chan KK, Langenbucher F, Gibaldi M (1987). Evaluation of in vivo drug release by numerical deconvolution using oral solution data as weighting function. *J Pharm Sci.*, 76(6): 446-450.

Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P (2019). The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm.*, 566: 264-281.

Charitidis CA, Georgiou P, Koklioti MA, Trompeta AF, Markakis V (2014). Manufacturing nanomaterials: from research to industry. *Manufacturing Rev.*, 1: 11.

Chatterjee S, Moore CMV, Nasr MM (2017). An Overview of the Role of Mathematical Models in Implementation of Quality by Design Paradigm for Drug Development and Manufacture (Chapter 2, pp 9-24). In *Comprehensive Quality by Design for Pharmaceutical Product Development and Manufacture*. GV Reklaitis, C Seymour, S García-Muñoz (eds). Wiley.

Chen L , Wang S , Yu Q , Topham PD , Chen C , Wang L (2019). A comprehensive review of electrospinning block copolymers. *Soft Matter.*, 15(12): 2490-2510.

Chen P, Ruan A, Zhou J, Huang L, Zhang X, Ma Y, Wang Q (2020). Extraction and identification of synovial tissue-derived exosomes by different separation techniques. *J Orthop Surg Res.*, 15(1): 97.

Chen Y, Yang O, Sampat C, Bhalode P, Ramachandran R, Lerapetritou M (2020). Digital Twins in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing: A Literature Review. *Processes.*, 8(9): 1088.

- Chu H, Yang W, Sun L, Cai S, Yang R, Liang W, Yu H, Liu L (2020). 4D Printing: A Review on Recent Progresses. *Micromachines (Basel)*, 11(9): 796.
- Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF (2020). COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*, 14(10): 12522-12537.
- Colino CI, Gutiérrez-Millán C, Lanao JM (2018). Nanoparticles for Signaling in Biodiagnosis and Treatment of Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*, 19(6): 1627-1655.
- Colino CI, Lanao JM, Gutiérrez-Millan C (2020). Targeting of Hepatic Macrophages by Therapeutic Nanoparticles. *Front Immunol*, 11: 218-235.
- Colino CI, Lanao JM, Gutiérrez-Millan C (2021). Recent advances in functionalized nanomaterials for the diagnosis and treatment of bacterial infections. *Mater Sci Eng C. Mater Biol*, 121: 111843.
- Conceição J, Farto-Vaamonde X, Goyanes A, Adeoye O, Concheiro A, Cabral-Marques H, Sousa Lobo JM, Alvarez-Lorenzo C (2019). Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing. *Carbohydr Polym*, 221: 55-62.
- Csaba N, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ (2009). Nanoparticles for nasal vaccination. *Adv Drug Deliv Rev*, 61(2): 140-57.
- Dacoba TG, Olivera A, Torres D, Crecente-Campo J, Alonso MJ (2017). Modulating the immune system through nanotechnology. *Semin Immunol*, 34: 78-102.
- Dacoba TG, Ruiz-Gatón L, Benito A, Klein M, Dupin D, Luo M, Menta M, Teijeiro-Osorio D, Loinaz I, Alonso MJ, Crecente-Campo J (2020). Technological challenges in the preclinical development of an HIV nanovaccine candidate. *Drug Deliv Transl Res*, 10(3): 621-634.
- Daemrich H. (2017). Pharmaceutical Manufacturing in America: A Brief History. *Pharmacy in History*. 59 (3): 63-72. Published by: American Institute of the History of Pharmacy.
- Dahan A, Miller JM, Amidon GL (2009). Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *AAPS J*, 11(4): 740-746.
- Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, Khorasani S, Mozafari MR (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*. 10(2): 57.
- Davanço MG, Campos DR, Carvalho PO (2020). In vitro - In vivo correlation in the development of oral drug formulation: A screenshot of the last two decades. *Int J Pharm*, 580: 119210.
- Davit BM, Kanfer I, Tsang YC, Cardot JM (2016). BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *AAPS J*, 18(3): 612-618.
- Deng L, Liu H, Ma Y, Miao Y, Fu X, Deng Q (2019). Endocytosis mechanism in physiologically-based pharmacokinetic modeling of nanoparticles. *Appl Pharmacol*, 384: 114765.

Derakhshi M, Ashkarran AA, Bahari A, Bonakdar S (2018). Shape selective silver nanostructures decorated amine-functionalized graphene: A promising antibacterial platform. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.*, 545: 101-109.

Desu PK, Maddiboyina B, Vanitha K, Rao GK, Anusha R, Jhawar V (2021). 3D Printing Technology in Pharmaceutical Dosage forms: Advantages and Challenges. *Curr Drug Targets.* doi: 10.2174/1389450122666210120142416.

Dhalla AK, Al-Shamsie Z, Beraki S, Dasari A, Fung LC, Fusaro L, Garapaty A, Gutiérrez B, Gratta D, Hashim M, Horlen K, Karamchedu P, Korupolu R, Liang E, Ong C, Owyang Z, Salgotra V, Sharma S, Syed B, Syed M, Vo AT, Abdul-Wahab R, Wasi A, Yamaguchi A, Yen S, Imran M (2021). A robotic pill for oral delivery of biotherapeutics: safety, tolerability, and performance in healthy subjects. *Drug Deliv Transl Res.* doi: 10.1007/s13346-021-00938-1.

Dimitrov D, Schreve K, de Beer N (2006). Advances in three dimensional printing – state of the art and future perspectives. *Rapid Prototyp J.* 12: 136–147.

Ding S, Attia MF, Wallyn J, Taddei C, Serra CA, Anton N, Kassem M, Schmutz M, Er-Rafik M, Messaddeq N, Collard A, Yu W, Giordano M, Vandamme TF (2018). Microfluidic-Assisted Production of Size-Controlled Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles-Loaded Poly(methyl methacrylate) Nanohybrids. *Langmuir.*, 34(5): 1981-1991.

Diodati G, Gómez A, Martínez M, Luna D, González Bernaldo de Quiros F (2015). Augmented Reality: Real-Time Information Concerning Medication Consumed by a Patient. *Stud Health Technol Inform.*, 216: 896.

Domenech J, Lanao JM (2013). Fundamentos de la Biofarmacia y Farmacocinética (Capítulo 1). (Volumen I. pp 35-49). *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética.* J Domenech Berrozpe, J Martínez Lanao, C Peraire Guitart (Eds). Editorial Síntesis.

Dossetter AG, Ecker G, Laverty H, Overington J (2014). 'Big data' in pharmaceutical science: challenges and opportunities. *Future Med Chem.*, 6(8): 857-864.

Dost FH (1953). *Der blütspiegel: Kinetik der konzentrationsabnahme in der kreislaufblutflussigkeit.* Georg Thieme. Leipzig.

Druckerey H, Kuepfmueller K (1949). *Dosis und wirkung.* Cantor. Friburg.

Eedara BB, Tucker IG, Das SC (2019). A STELLA simulation model for in vitro dissolution testing of respirable size particles. *Sci Rep.*, 9(1): 18522.

Efimov AA, Arsenov PV, Borisov VI, Buchnev AI, Lizunova AA, Korniyushin DV, Tikhonov SS, Musaev AG, Urazov MN, Shcherbakov MI, Spirin DV, Ivanov VV (2021). Synthesis of Nanoparticles by Spark Discharge as a Facile and Versatile Technique of Preparing Highly Conductive Pt Nano-Ink for Printed Electronics. *Nanomaterials (Basel).*, 11(1): 234.

El-Hady SM, AbouGhaly MHH, El-Ashmoony MM, Helmy HS, El-Gazayerly ON. Colon targeting of celecoxib nanomixed micelles using pulsatile drug delivery systems for the prevention of inflammatory bowel disease (2020). *Int J Pharm.* 25; 576.

- Elliot GH. (1933). The rates of solubility of tablets. A method for its determination. *Pharm J.*, 131: 514.
- Euteneuer JC, Kamatkar S, Fukuda T, Vinks AA, Akinbi HT (2019). Suggestions for Model-Informed Precision Dosing to Optimize Neonatal Drug Therapy., *J Clin Pharmacol.* 59(2): 168-176.
- Faassen F, Vromans H (2004). Biowaivers for oral immediate-release products: implications of linear pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.*, 43(15): 1117-1126.
- Fernández-Caramés TM, Fraga-Lamas P, Suárez-Albela M, Vilar-Montesinos M (2018). A Fog Computing and Cloudlet Based Augmented Reality System for the Industry 4.0 Shipyard. *Sensors (Basel).* 18(6): 1798.
- Fernández de Gatta MM, García MJ, Lanao JM, Domínguez-Gil A (1996). Bayesian forecasting in paediatric populations. *Clin Pharmacokinet.*, 31(5):325-330.
- Fisher RA (1935). *The design of experiments.* Oliver & Boyd. Edinburgh.
- Forrest WP, Mackey MA, Shah VM, Hassell KM, Shah P, Wylie JL, Gopinath J, Balderhaar H, Li L, Wuelfing WP, Helmy (2017). Mixed Reality Meets Pharmaceutical Development. *J Pharm Sci.* 106(12): 3438-3441.
- FDA Guidance for Industry Extended Release Solid Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. 1997.
- FDA. Pharmaceutical cGMP's for the 21st century. A risk-based approach. September. 2004.
- Friedrich C (1994). From Galen through modern pharmaceutical technology. Historical development and overview. *Pharmazie.*, 49(5): 307-312.
- Furukawa R, Kadota K, Noguchi T, Shimosaka A, Shirakawa Y (2017). DEM Modelling of Granule Rearrangement and Fracture Behaviours During a Closed-Die Compaction. *AAPS PharmSciTech.*, 18(6): 2368-2377.
- Gao Y, Truong YB, Zhu Y, Kyratzis I (2014). Electrospun Antibacterial Nanofibers: Production, Activity, and In Vivo Applications. *J Appl Polym Sci.* doi: 10.1002/app.40797
- Gao Y, Teoh TW, Wang Q, Williams GR (2017). Electrospun organic-inorganic nanohybrids as sustained release drug delivery systems. *J Mater Chem B.*, 5(46): 9165-9174.
- Garbayo E, Pascual-Gil S, Rodríguez-Nogales C, Saludas L, Estella-Hermoso de Mendoza A, Blanco-Prieto MJ (2020). Nanomedicine and drug delivery systems in cancer and regenerative medicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 12(5): e1637.
- García OF, Vallejo AM, Mora CE (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Est Gerencial.* 31: 68–78.
- Geraci CL, Tinkle SS, Brenner SA, Hodson LL, Pomeroy-Carter CA, Neu-Baker N (2018). Launching the dialogue: Safety and innovation as partners for success in advanced manufacturing. *J Occup Environ Hyg.*, 15(6): D45-D50.

- Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. Pharmacy and related subject series, Swarbrick J (Ed). Marcel Dekker. New York. 1975.
- Godfrin Y, Bax BE (2012). Enzyme bioreactors as drugs. *Drugs Future.*, 37(4): 263–272.
- Gómez Amoza JL (2017). Formas sólidas orales de liberación modificada (Capítulo 3) (Vol III pp 113-135). R Martínez Pacheco (Ed). En *Tratado de Tecnología Farmacéutica (vol. III): Formas de Dosificación*. Editorial Síntesis.
- Goyanes A, Kobayashi M, Martínez-Pacheco R, Gaisford S, Basit AW (2016). Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. *Int J Pharm.*; 514(1): 290-295.
- Gyürkés M, Madarász L, Köte Á, Domokos A, Mészáros D, Beke ÁK, Nagy B, Marosi G, Pataki H, Nagy ZK, Farkas A (2020). Process Design of Continuous Powder Blending Using Residence Time Distribution and Feeding Models. *Pharmaceutics.*, 12(11): 1119.
- Grottkau BE, Hui Z, Pang Y.A (2020). Novel 3D Bioprinter Using Direct-Volumetric Drop-On-Demand Technology for Fabricating Micro-Tissues and Drug-Delivery. *Int J Mol Sci.*, 21(10): 3482.
- Guidance for Industry PAT. A framework for Innovative pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. Food and Drug Administration (FDA). September. 2004.
- Guldberg CM, Waage P (1867). *Untersuchungen uber die chemischen affinitaten*.
- Gupta P, Kateja N, Mishra S, Kaur H, Rathore AS (2020). Economic assessment of continuous processing for manufacturing of biotherapeutics. *Biotechnol Prog.*, 10: e3108.
- Gutiérrez-Millán C, Calvo Díaz C, Lanao JM, Colino CI (2021). Advances in Exosomes-Based Drug Delivery Systems. *Macromol Biosci.*, 21(1): e2000269.
- Gutiérrez Millán C, Colino Gandarillas CI, Sayalero Marinero ML, Lanao JM (2012). Cell-based drug-delivery platforms. *Ther Deliv.* 3(1): 25-41.
- Gutiérrez Millán C, Zarzuelo Castañeda A, Sayalero Marinero ML, Lanao JM (2004). Factors associated with the performance of carrier erythrocytes obtained by hypotonic dialysis. *Blood Cells Mol Dis.*, 33(2): 132-140.
- Gutiérrez Millán C, Zarzuelo Castañeda A, González López F, Sayalero Marinero ML, Lanao JM (2008). Pharmacokinetics and biodistribution of amikacin encapsulated in carrier erythrocytes. *J Antimicrob Chemother.*, 61(2): 375-381.
- Gutiérrez Millán C, Bax BE, Castañeda AZ, Marinero ML, Lanao JM (2008). In vitro studies of amikacin-loaded human carrier erythrocytes. *Transl Res.* 152(2): 59-66.
- Gutiérrez-Millán C, Calvo Díaz C, Lanao JM, Colino CI (2021). Advances in Exosomes-Based Drug Delivery Systems. *Macromol Biosci.*, 21(1): e2000269.
- Hahn SM. Accelerating the Adoption of Advanced Manufacturing Technologies to Strengthen Our Public Health Infrastructure. FDA. 2021.
- Hammel P, Fabienne P, Mineur L, Metges JP, Andre T, De La Fouchardiere C, Louvet C, El Hajbi F, Faroux R, Guimbaud R, Tougeron D, Bouche O, Lecomte T, Rebischung C, Tournigand C, Cros

J, Kay R, Hamm A, Gupta A, Bachet JB, El Hariry I (2020). Erythrocyte-encapsulated asparaginase (eryaspase) combined with chemotherapy in second-line treatment of advanced pancreatic cancer: An open-label, randomized Phase IIb trial. *Eur J Cancer.*, 124: 91-101.

Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S (2021). COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. *Int Immunopharmacol.*, 90: 107247.

Hayasi Y (2018). Determining the Influence of Granule Size on Simulation Parameters and Residual Shear Stress Distribution in Tablets by Combining the Finite Element Method into the Design of Experiments. *Chem Pharm Bull.*, 66(5): 541-547.

Helal NA, Elnoweam O, Eassa HA, Amer AM, Eltokhy MA, Helal MA, Fayyaz HA, Nounou MI (2019). Integrated continuous manufacturing in pharmaceutical industry: current evolutionary steps toward revolutionary future. *Pharm Pat Anal.*, 8(4): 139-161.

Hence AM (1902). Solubility of compressed tablets. *Am J.Pharm.*, 74: 80-83.

Herrero EP, Alonso MJ, Csaba N (2012). Polymer-based oral peptide nanomedicines. *Ther Deliv.*, 3(5):657-68.

Higuchi WI, Bernardo PD, Metha SC (1967). Polymorphism and drug availability. Dissolution rate behavior of the polymorphic forms of sulphathiazole and methyl-prednisolone. *J Pharm Sci.*, 56: 200-207.

Higuchi WI (1967). Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release rate processes. *J Pharm Sci.*, 56: 315-324.

Hofsäss MA, Dressman JB (2019). The Discriminatory Power of the BCS-Based Biowaiver: A Retrospective With Focus on Essential Medicines. *J Pharm Sci.*, 108(9): 2824-2837.

Homer D, Small A (1977). A unified theory for estimation of cardiac output, volumes of distribution and renal clearance from indicator dilution curves. *J Theor Biol.*, 64(3): 535–550.

Hua M, Wu D, Wu S, Ma Y, Alsaid Y, He X (2021). 4D Printable Tough and Thermoresponsive Hydrogels. *ACS Appl Mater Interfaces.*, 13(11): 12689-12697.

Hull CW. Apparatus for production of three-dmensional objects by stereo thography. US Patent. 4,575,330. March. 11. 1986.

ICH Q8. Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development. November. 2005.

ICH Q8(R2). Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development. November. 2009.

ICH Q9. Harmonised Tripartite Guideline. Quality-Risk Management. November. 2005.

ICH Q10. Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality. June. 2008.

ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances-Chemical and Biotechnological/Biological Entities. July. 2013.

ICH Q12. Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. November. 2019

ICH Q13. Continuous manufacturing of drug substances and drug products. July. 2021

ICH Q14. Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation. November. 2018.

Inada Y. Continuous Manufacturing Development in Pharmaceutical and Fine Chemicals Industries Mitsui & Co. Global Strategic Studies Institute Monthly Report. December 2019.

Immel BK (2001). A brief introduction of GMP for pharmaceuticals. *BioPharm.*, 13(8): 26-36.

Ingrande J, Gabriel RA, McAuley J, Krasinska K, Chien A, Lemmens HJM (2020). The Performance of an Artificial Neural Network Model in Predicting the Early Distribution Kinetics of Propofol in Morbidly Obese and Lean Subjects. *Anesth Analg.*, 131(5): 1500-1509.

Itani R, Tobaiqy M, Al Faraj A (2020). Use of theranostic nanoparticles as a life-saving strategy for treating COVID-19 patients. *Theranostics.*, 10(13): 5932-5942.

Ivić B, Ibrić S, Cvetković N, Petrović A, Trajković S, Djurić Z (2010). Application of design of experiments and multilayer perceptrons neural network in the optimization of diclofenac sodium extended release tablets with Carbopol 71G. *Chem Pharm Bull (Tokyo).*, 58(7): 947-9.

Jain KK (2008). An Overview of Drug Delivery Systems. Chapter 1 (pp 1-50). KK Jain (Ed). In *Drug Delivery Systems*. Editorial Springer.

Jazi R (1995). Contribution to the history of Arabic pharmacy. Organization of the pharmacy profession, pharmacopoeias, and drugs distribution]. *Med Secoli.*, 7(1): 191-215.

Jelsch M, Roggo Y, Kleinebudde P, Krumme M (2021). Model predictive control in pharmaceutical continuous manufacturing: A review from a user's perspective. *Eur J Pharm Biopharm.*, 159:137-142.

Jones AW (2011). Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry. *Drug Test Anal.*, 3(6): 337-344.

Juran JM (1992). *Juran on quality by design: The new steps for planning quality into goods and services*. The Free Press. New York.

Kambayashi A, Kiyota T (2020). A physiologically-based drug absorption modeling for orally disintegrating tablets. *Eur J Pharm Biopharm.*, 152: 1-9.

Kalsoom T, Ramzan N, Ahmed S, Ur-Rehman M (2020). Advances in Sensor Technologies in the Era of Smart Factory and Industry 4.0. *Sensors (Basel).*, 20(23): 6783.

Kanugo A, Misra A (2020). New and novel approaches for enhancing the oral absorption and bioavailability of protein and peptides therapeutics. *Ther Deliv.*, 11(11): 713-732.

Keerthi ML, Kiran RS, Rao VUM, Sannapu A, Dutt AG, Krishna KS (2014). Evaluation aspects: a review multi unit dosage forms. *Int J Pharm.*, 28(40): 214–221.

Khan IU, Serra CA, Anton N, Vandamme TF (2015). Production of nanoparticle drug delivery systems with microfluidics tools. *Expert Opin Drug Deliv.*, 12(4):547-562.

- Kopeckova K, Eckschlager T, Sirc J, Hobzova R, Plch J, Hrabeta J, Michalek J. Nanodrugs used in cancer therapy (2019). *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*, 163(2):122-131.
- Kostewicz ES, Aarons L, Bergstrand M, Bolger MB, Galetin A, Hatley O, Jamei M, Lloyd R, Pepin X, Rostami-Hodjegan A, Sjögren E, Tannergren C, Turner DB, Wagner C, Weitschies W, Dressman J (2014). PBPK models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.*, 57: 300-321.
- Krüger-Thiemer E (1968). Nonlinear dose-concentration relationships. *Farmaco Sci.* 1968, 23(8): 717-756.
- Kruger-Thiemer E (1960). Dosage Schedule and pharmacokinetics in chemotherapy. *J Am Pharm Assoc Sci Ed.*, 49: 313-331.
- Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R, Choi J, Sohn DH, Lee S (2019). Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? *Asian J Pharm Sci.*, 14(5): 465-479.
- Lanao JM (2003). Conceptos en Farmacocinética clínica. En *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. J Herrera Carranza (Ed). Elsevier Editorial.
- Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, Martín-Suárez A, Carbajosa MT, Miguelez F, Domínguez-Gil A (2004). Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 54(1): 193-198.
- Lanao JM, Fraile MA (2005). Drug tissue distribution: study methods and therapeutic implications. *Curr Pharm Des.*, 11(29): 3829-3845.
- Lanao JM, Sayalero M (2006). Cells and Cell Ghosts as Drug Carriers (pp 329-348). In *Nanoparticulates as Drug Carriers*. VP Torchilin (Ed). Imperial College Press.
- Lanao JM, Briones E, Colino CI (2007). Recent advances in delivery systems for anti-HIV1 therapy. *J Drug Target.*, 15(1): 21-36.
- Lanao JM, Martínez-Marcos L, Maderuelo C (2013) Gold nanoshells and carbon nanotubes as a therapeutic tool for cancer diagnosis and treatment (pp 349-363) In *Bioengineered Nanomaterials*. Tiwari A & Tiwari A Eds. CRC Press.
- Lanao JM (2017). Aplicación de los principios de calidad por diseño (QbD) en el desarrollo y fabricación de medicamentos. Discurso inaugural del curso académico. Academia de Farmacia de Castilla y León. 3 de Febrero de 2017.
- Lanao JM, Gutiérrez-Millán C, Colino CI (2020). Cell-Based Drug Delivery Platforms. *Pharmaceutics.*, 13(1): 2.
- Landin M (2017). Artificial Intelligence Tools for Scaling Up of High Shear Wet Granulation Process. *J Pharm Sci.*, 106(1): 273-277.
- Langenbucher F (1982). Numerical convolution/deconvolution as a tool for correlating in vitro with in vivo drug availability. *Pharm. Ind.*, 44(11): 1166-1172.

Langenbucher F, Mysicka J (1985). In vitro and in vivo deconvolution assessment of drug release kinetics from oxprenolol Oros preparations. *Br J Clin Pharmacol.*, (Suppl 2): 151S-162S.

Lee Y, Lee CH (2018). Augmented reality for personalized nanomedicines. *Biotechnol Adv.*, 36(1): 335-343.

Leichner C, Jelkmann M, Bernkop-Schnürch A (2019). Thiolated polymers: Bioinspired polymers utilizing one of the most important bridging structures in nature. *Adv Drug Deliv Rev.*, 151-152:191-221.

Levy G (1963). Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient I. Importance of using appropriate agitation intensities for in vitro dissolution rate measurements to reflect in vivo conditions. *J Pharm Sci.*, 52: 1039-46.

Lennernäs H, Lindahl A, Van Peer A, Ollier C, Flanagan T, Lionberger R, Nordmark A, Yamashita S, Yu L, Amidon GL, Fischer V, Sjögren E, Zane P, McAllister M, Abrahamsson B (2017). In Vivo Predictive Dissolution (IPD) and Biopharmaceutical Modeling and Simulation: Future Use of Modern Approaches and Methodologies in a Regulatory Context. *Mol Pharm.*, 14(4): 1307-1314.

Lennernäs H, Aarons L, Augustijns P, Beato S, Bolger M, Box K, Brewster M, Butler J, Dressman J, Holm R, Julia Frank K, Kendall R, Langguth P, Sydor J, Lindahl A, McAllister M, Muenster U, Müllertz A, Ojala K, Pepin X, Reppas C, Rostami-Hodjegan A, Verwei M, Weitschies W, Wilson C, Karlsson C, Abrahamsson B (2014). Oral biopharmaceutics tools - time for a new initiative - an introduction to the IMI project OrBiTo. *Eur J Pharm Sci.*, 57: 292-299.

Levy G, Knox FG (1961). The biological activity of orally administered desiccated thyroid. *Am J Pharm.*, 133: 255-256.

Levy G, Gumtow RH, Rutowski JM (1961). The effect of dosage form upon the gastrointestinal absorption rate of salicylates. *Can Med Assoc J.*, 85(8): 414-419.

Levy G, Antkowiak JM, Procknal JA, White DC (1963). Effects of certain tablet formulation factors on dissolution rate of active ingredient II. Granule size strach concentration and compression pressure. *J Pharm Sci.*, 52: 1047-1051.

Levy G, Gangliardi BA (1963). Gastrointestinal absorption of aspirin anhydride. *J Pharm Sci.*, 52: 730-732.

Lim, S.H., Kathuria, H., Tan, J.J.Y., Kang, L (2018). 3D printed drug delivery and testing systems — a passing fad or the future? *Advanced Drug Delivery Reviews.*, 132: 139–168.

Loisios-Konstantinidis I, Paraiso RLM, Fotaki N, McAllister M, Cristofolletti R, Dressman J (2019). Application of the relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development and therapeutic equivalence: a PEARRL review. *J Pharm Pharmacol.*, 71(4): 699-723.

Loo JCK, Riegelman S (1968). A new method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J Pharm Sci.*, 57: 918-928.

Lorenz B, Heesackers H, Wölbeling C, Zimmer T (2018). "Pharma 4.0: Hype or Reality?" *Pharmaceut Engineer.*, 38(4): 40–44.

- Losinski E, Diver GR (1933). A method for studying efficiency of enteric tablets. *J Am Pharm Assoc.*, 22: 143-145.
- Lozoya-Agullo I, González-Álvarez I, González-Álvarez M, Merino-Sanjuán M, Bermejo M (2016). Development of an ion-pair to improve the colon permeability of a low permeability drug: Atenolol. *Eur J Pharm Sci.*, 93: 334-340.
- Lui YS, Sow WT, Tan LP, Wu Y, Lai Y, Li H (2019). 4D printing and stimuli-responsive materials in biomedical aspects. *Acta Biomater.*, 92: 19-36.
- Lukin I, Musquiz S, Erezuma I, Al-Tel TH, Golafshan N, Dolatshahi-Pirouz A, Orive G. Can (2019). 4D bioprinting revolutionize drug development? *Expert Opin Drug Discov.*, 14(10): 953-956.
- Maia FR, Reis RL, Oliveira JM (2019). Finding the perfect match between nanoparticles and microfluidics to respond to cancer challenges. *Nanomedicine.*, 24: 102139.
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM (2011). Optimization of release kinetics from sustained-release formulations using model-independent pharmacokinetic simulation. *J Pharm Sci.*, 100(8): 3260-3267.
- Maderuelo C, Lanao JM, Zarzuelo A (2019). Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *Eur J Pharm Sci.*, 138:105019.
- Mambrini G, Mandolini M, Rossi L, Pierigè F, Capogrossi G, Salvati P, Serafini S, Benatti L, Magnani M (2017). Ex vivo encapsulation of dexamethasone sodium phosphate into human autologous erythrocytes using fully automated biomedical equipment. *Int J Pharm.*, 517(1-2): 175-184.
- Mandal U, Gowda V, Ghosh A, Bose A, Bhaumik U, Chatterjee B, Pal TK (2008). Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 56(2): 150-155.
- Markarian J (2014). Continuous solid-dosage manufacturing platform nears prototype installation. *Pharm Tech.*, 38(11): 1-2. 2014
- Martin NL, Schomberg AK, Finke JH, Abraham TG, Kwade A, Herrmann C (2021). Process Modeling and Simulation of Tableting-An Agent-Based Simulation Methodology for Direct Compression. *Pharmaceutics.*, 13(7): 996.
- Martínez Pacheco R (2016). Introducción (Vol I pp. 17-28). R Martínez Pacheco (Ed). En *Tratado de Tecnología Farmacéutica (vol. I): Sistemas Farmacéuticos*. Editorial Síntesis.
- Martins JP, Torrieri G, Santos HA (2018). The importance of microfluidics for the preparation of nanoparticles as advanced drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv.*, 15(5): 469-479.
- Masic I (2017). Contribution of Arabic Medicine and Pharmacy to the Development of Health Care Protection in Bosnia and Herzegovina - the Second Part. *Med Arch.*, 71(6): 439-448.
- Merino M, Martín A, Jiménez NV (2013). Administración de fármacos por vía oral (Capítulo 1 (Vol II pp 31-55). En *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. J Domenech Berrozpe, J Martínez Lanao, Peraire Guitart C (Eds). Editorial Síntesis.

- McAllister M, Zane P (2017). Industry-Academic Collaboration in Oral Biopharmaceutics: The European IMI OrBiTo Project. *Mol Pharm.*, 14(12): 4129-4131.
- Mcculloch, WS & Pitts WA (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.*, 5: 115–133.
- Michaelis L, Menten ML (1913). Die kinetic der Invertinwirkung. *Biochem Z.*, 49: 333-369.
- Mikulecky, DC (1990). Modeling Intestinal absorption and other nutrition-related processes using PSPICE and STELLA. *J. Pediat Gastroenterol Nutr.*, 11: 7–20.
- Millán CG, Castañeda AZ, López FG, Marinero ML, Lanao JM, Arévalo M (2005). Encapsulation and in vitro evaluation of amikacin-loaded erythrocytes. *Drug Deliv.*, 12(6): 409-416.
- Millán CG, Marinero ML, Castañeda AZ, Lanao JM (2004). Drug, enzyme and peptide delivery using erythrocytes as carriers. *J Control Release.*, 95(1): 27-49.
- Mirza MA, Iqbal Z (2018). 3D Printing in Pharmaceuticals: Regulatory Perspective *Curr Pharm Des.*, 24(42): 5081-5083.
- Mitragotri S, Burke PA, Langer R (2014). Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nat Rev Drug Discov.*, 13(9): 655-672.
- Mizuno T, Dong M, Taylor ZL, Ramsey LB, Vinks AA (2020). Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care. *Br J Clin Pharmacol.* doi: 10.1111/bcp.14426
- Mohammed A, Elshaer A, Sareh P, Elsayed M, Hassanin H (2020). Additive Manufacturing Technologies for Drug Delivery Applications. *Int J Pharm.*, 580: 119245.
- Morrison AB, Champam DG, Campbell JA (1959). Further studies of tablets and the urinary excretion rates of riboflavin *J Am Pharm Assoc Sci Ed.*, 48: 634-637.
- Morrison AB, Campbell JA (1960). The relationship between physiological availability of salicylates and riboflavin and in vivo disintegration time of enteric-coated tablets. *J Am Pharm Assoc Sci Ed.*, 49: 473-478.
- Morrison AB, Perusse CB, Campbell JA (1962). Relationship between in vitro desintegration time and in vivo release of vitamins from a triple doses paced –release preparation. *J Pharm Sci.*, 51: 623-626.
- Morrison AB, Campbell JA (1965). Tablet disintegration and physiological availability of drugs. *J Pharm Sci.*, 54: 1-8.
- Neborachko M, Pkhakadze A, Vlasenko I (2019). Current trends of digital solutions for diabetes management. *Diabetes Metab Syndr.* 13(5): 2997-3003.
- Nelson E (1961). Kinetic of drug absorption, distribution, metabolism and excretion. *J Pharm Sci.*, 50: 181-192.
- Nerst W, Brunner E (1904). Theorie der reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen. *Zit Phys Chem.*, 47: 52-55.

- Niu Z, Conejos-Sánchez I, Griffin BT, O'Driscoll CM, Alonso MJ (2016). Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery. *Adv Drug Deliv Rev.*, 106(Pt B):337-354.
- Nørfeldt L, Bøtker J, Edinger M, Genina N, Rantanen J (2019). Cryptopharmaceuticals: Increasing the Safety of Medication by a Blockchain of Pharmaceutical Products. *J Pharm Sci.*, 108(9): 2838-2841.
- Noyes NA, Withney WR (1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J Am Chem Soc.*, 19: 930-934.
- Obach R, Domenech J (2013). Biodisponibilidad (Capítulo 21) (Vol I pp 607-627). En *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. J Domenech Berrozpe, J Martínez Lanao, C Peraire Guitart C (Eds). Editorial Síntesis.
- Obach R, Colom H, Domenech J (2013). Ensayos de bioequivalencia: metodología (Capítulo 22) (Vol I pp 629-660). En *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética*. J Domenech Berrozpe, J Martínez Lanao, C Peraire Guitart (Eds). Editorial Síntesis.
- Ohsaki S, Kushida K, Matsuda Y, Nakamura H, Watano S (2020). Numerical study for tableting process in consideration of compression speed. *Int J Pharm.*, 575: 118936.
- Ooi SM, Sarkar S, van Varenbergh G, Schoeters K, Heng PW (2013). Continuous processing and the applications of online tools in pharmaceutical product manufacture: developments and examples. *Ther Deliv.*, 4(4): 463-470.
- Oser BL, Melnick D, Hochberg M (1945). Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determining bioavailability in pharmaceutical products. *Id. Eng Chem Anal Ed.*, 17: 401-411.
- Ottosen NS, Petersson H (1992). *Introduction to Finite Element Methods*. Prentice Hall.
- Pant B, Park M, Park SJ (2019). Drug Delivery Applications of Core-Sheath Nanofibers Prepared by Coaxial Electrospinning: A Review. *Pharmaceutics.*, 11(7): 305.
- Park K (2014). Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *J Control Release.*, 190: 3-8.
- Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ (2021). Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.*, 169: 137-151.
- Penin AS. *Calidad 4.0* (2019). El futuro de la Calidad. Comunidad AEC calidad.
- Pérez-Blanco JS, Sáez Fernández EM, Calvo MV, Lanao JM, Martín-Suárez A (2020). Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach. *J Antimicrob Chemother.*, 75(8): 2222-2231.
- Pérez-Blanco JS, Sáez Fernández EM, Calvo MV, Lanao JM, Martín-Suárez A (2021). Evaluation of Current Amikacin Dosing Recommendations and Development of an Interactive Nomogram: The Role of Albumin. *Pharmaceutics.* 13(2): 264.
- Pesqueira A, Sousa MJ, Rocha Á (2020). Big Data Skills Sustainable Development in Healthcare and Pharmaceuticals. *J Med Syst.*, 44(11): 197.

Peters-Strickland T, Hatch A, Adenwala A, Atkinson K, Bartfeld B (2018). Human factors evaluation of a novel digital medicine system in psychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 14: 553-565.

Petit C, Swain S, Fischer KD (2021). *Pseudo-Galenica: The Formation of the Galenic Corpus from Antiquity to the Renaissance: 34* (Warburg Institute Colloquia). The Warburg Institute.

Petrović J, Ibrić S, Betz G, Đurić Z (2012). Optimization of matrix tablets controlled drug release using Elman dynamic neural networks and decision trees. *Int J Pharm.*, 428(1-2): 57-67.

Pharmacopeia Helvetica. 1954.

Pharmaphorum. A history of the pharmaceutical industry. September,1. 2020.

Phua PH, Ming D (2003). Parallel nonlinear optimization techniques for training neural networks. *IEEE Trans Neural Netw.*, 14(6): 1460-1468.

Placone JK, Engler AJ (2017). Recent Advances in Extrusion-Based 3D Printing for Biomedical Applications. *Adv Healthc Mater.*, 7(8): e1701161.

Polak S, Tylutki Z, Holbrook M, Wiśniowska B (2019). Better prediction of the local concentration-effect relationship: the role of physiologically based pharmacokinetics and quantitative systems pharmacology and toxicology in the evolution of model-informed drug discovery and development. *Drug Discov Today.*, 24(7): 1344-1354.

Portela RMC, Varsakelis C, Richelle A, Giannelos N, Pence J, Dessoy S, von Stosch M (2021). When Is an In Silico Representation a Digital Twin? A Biopharmaceutical Industry Approach to the Digital Twin Concept. *Adv Biochem Eng Biotechnol.*, 176: 35-55.

Prasad LK, Smyth H (2016). 3D printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm.* 42: 1019–1031.

Prioreschi P (2006). Paracelsus: a reevaluation. *Ann Pharm Fr.*, 64(1): 52-62.

Rahman T (2019). Should Trackable Pill Technologies Be Used to Facilitate Adherence Among Patients Without Insight? *AMA J Ethics.*, 21(4): E332-E336.

Ravi Kumar MN, Blanco-Prieto MJ, Waterhouse DN (2013). Nanotherapeutics. *Cancer Lett.*, 334(2): 155-156.

Rescigno A, Segre G (1966). *Drug and tracer kinetics*. Blaisdele Publishing Company. Waltham Mass.

Reza Rezaie H., Esnaashary M., Aref arjmand A., Öchsner A (2018) Classification of Drug Delivery Systems. In: *A Review of Biomaterials and Their Applications in Drug Delivery*. SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology. Springer, Singapore.

Ribba B, Dudal S, Lavé T, Peck RW (2020). Model-Informed Artificial Intelligence: Reinforcement Learning for Precision Dosing. *Clin Pharmacol Ther.*, 107(4): 853-857.

Riegelman S, Fischer L (1965). Absorption and distribution of griseofulvin in rabbits. *J Pharm Sci.*, 54: 1571-1575.

- Riegelman S, Loo JCK, Rowland M (1968). Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving by the body exhibit properties of a single compartment. *J Pharm Sci.*, 57: 117-123.
- Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, et al (2019). 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics.*, 11(6): 274.
- Rodríguez-Nogales C, González-Fernández Y, Aldaz A, Couvreur P, Blanco-Prieto MJ (2018). Nanomedicines for Pediatric Cancers. *ACS Nano.*, 12(8): 7482-7496.
- Rodríguez Nozal, R (2017). La construcción de una industria farmacéutica autosuficiente en la España de la Autarquía: entre la necesidad, la utopía y la propaganda franquista. *Asclepio*, 69 (1): 173.
- Roggo Y, Jelsch M, Heger P, Ensslin S, Krumme M (2020). Deep learning for continuous manufacturing of pharmaceutical solid dosage form. *Eur J Pharm Biopharm.*, 153: 95-105.
- Rowland M, Tozer TN (1981). *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications* Lea & Febiger. Washington.
- Rowland M, Riegelman S, Epstein WL (1968). Absorption kinetics of griseofulvin in man. *J Pharm Sci.*, 5: 984-989.
- Rowland M, Riegelman S, Harris PA, Sholkoff SD, Eyring EJ (1967). Kinetic of acetylsalicylic acid disposition in man. *Nature.*, 215: 413-414.
- Sachs E, Cima M, Williams P, Brancazio D, Cornie J (1992). Three dimensional printing: Rapid tooling and prototypes directly from a CAD model. *J Manuf Sci Eng.*, 114: 481-488.
- Sadia, M, Sosnicka A, Arafat B, Isreb A, Ahmed W, Kelarakis A, Alhnan MA (2016). Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *Int J Pharm.*, 513: 659-668.
- Sayalero ML, Maderuelo C (2017). Formas sólidas orales de liberación inmediata (Capítulo 2) (Vol III pp 47-111). R Martínez Pacheco (Ed). En *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (vol. III): Formas de Dosificación. Editorial Síntesis.
- Schmidt S, Kim S, Vozmediano V, Cristofolletti R, Winterstein AG, Brown JD (2019). Pharmacometrics, Physiologically Based Pharmacokinetics, Quantitative Systems Pharmacology-What's Next?-Joining Mechanistic and Epidemiological Approaches. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*, 8(6): 352-355.
- Scott Crump S. U.S. Patent 5,121,329 (1989), "Apparatus and Method for Creating Three-Dimensional Objects" (A system and a method for building three-dimensional objects in a layer-by-layer manner via fused deposition modeling).
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV (1977). Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 5: 445-479.
- Sheiner LB, Beal SL (1982). Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci.* 71(12):1344-1348.

Shirazian S, Kuhs M, Darwish S, Croker D, Walker GM (2017). Artificial neural network modelling of continuous wet granulation using a twin-screw extruder. *Int J Pharm.*, 521(1-2): 102-109.

Siafaka PI, Bampalexis P, Lazaridou M, Papageorgiou GZ, Koutris E, Karavas E, Kostoglou M, Bikiaris DN (2015). Controlled release formulations of risperidone antipsychotic drug in novel aliphatic polyester carriers: Data analysis and modelling. *Eur J Pharm Biopharm.*, 94: 473-484.

Simões MF, Silva G, Pinto AC, Fonseca M, Silva NE, Pinto RMA, Simões S (2020). Artificial neural networks applied to quality-by-design: From formulation development to clinical outcome. *Eur J Pharm Biopharm.*, 152: 282-295.

Skelly JP (2010). A history of biopharmaceutics in the Food and Drug Administration 1968-1993. *AAPS J.*, 12(1): 44-50.

Souto EB, Campos JC, Filho SC, Teixeira MC, Martins-Gomes C, Zielinska A, Carbone c, Silva AM (2019). 3D printing in the design of pharmaceutical dosage forms. *Pharm Dev Technol.*, 24(8): 1044-1053.

Sperandio GJ, Evanson EV, Dekay HG (1948). The desintegration of compressed tablets. *J Am Pharm Ass.*, 57: 71-76.

Steinwandter V, Borchert D, Herwig C (2019). Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. *Drug Discov Today.*, 24(9): 1795-1805.

Stevens HN, Wilson CG, Welling PG, Bakhshae M, Binns JS, Perkins AC, Frier M, Blackshaw EP, Frame MW, Nichols DJ, Humphrey MJ, Wicks SR (2002). Evaluation of Pulsincap to provide regional delivery of dofetilide to the human GI tract. *Int J Pharm.*, 236(1-2): 27-34.

Suzuki A, Higuchi WI, Ho NFH (1970). Theoretical model studies of drug absorption and transport in the gastrointestinal tract. *J Pharm Sci.*, 59: 644-651.

Tebar A (2021) Pharma 4.0. Niveles de madurez digital para obtener el control del proceso en tiempo real. *Farmaespaña industrial. Especial Ingeniería Farmacéutica.* 46-48.

Teorell T (1937a). Kinetics of distribution of substances administered to the body I. The extravascular modes of the administration. *Arch Inter Pharmacodyn.*, 57: 205-225.

Teorell T (1937b). Kinetics of distribution of substances administered to the body II. The extravascular modes of the administration. *Arch Inter Pharmacodyn.*, 57: 226-240.

Thomas J, Sinha K, Shivkumar G, Cao L, Funck M, Shang S, Nere NK (2021). A CFD Digital Twin to Understand Miscible Fluid Blending. *AAPS PharmSciTech.*, 22(3): 91.

Thomson AH, Whiting B (1992). Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.*, 22(6): 447-467.

Torres D, Remuñán C, Alvarez C (2017). Formas de dosificación. Una mirada al future (Capítulo 10) (Vol III pp 301-323). R Martínez Pacheco (Ed). En *Tratado de Tecnología Farmacéutica* (vol. III): Formas de Dosificación. Editorial Síntesis.

Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW (2019). Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv.*, 16(10): 1081-1094.

Truong V, Kumar SR, Pang JS, Liu YK, Chen DW, Lue SJ (2020). Synergistic Antibacterial Activity of Silver-Loaded Graphene Oxide towards *Staphylococcus Aureus* and *Escherichia Coli*. *Nanomaterials (Basel)*., 10, doi:10.3390/nano10020366.

Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL (2014). The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci.*, 57: 152-163.

USP Subcommittee on Biopharmaceutics. In vitro/in vivo correlation for extended release oral dosage forms. *Pharm. Forum* 14(4): 4160-4161. 1988.

Utembe W, Clewell H, Sanabria N, Doganis P, Gulumian M (2020). Current Approaches and Techniques in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modelling of Nanomaterials. *Nanomaterials (Basel)*., 10(7): 1267.

Van der Meel R, Sulheim E, Shi Y, Kiessling F, Mulder WJM, Lammers T (2019). Smart cancer nanomedicine. *Nat Nanotechnol.* 14(11): 1007-1017.

Vass P, Démuth B, Hirsch E, Nagy B, Andersen SK, Vigh T, Verreck G, Csontos I, Nagy ZK, Marosi G (2019). Drying technology strategies for colon-targeted oral delivery of biopharmaceuticals. *J Control Release.*, 296: 162-178.

Vaz VM, Kumar L (2021). 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.*, 22(1): 49.

Vijayavenkataraman S, Fuh JYH, Lu WF (2017). 3D Printing and 3D Bioprinting in Pediatrics Bioengineering., 4: 63.

Vijayavenkataraman S, Yan WC, Lu WF, Wang CH, Fuh JYH (2018). 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev.*, 132: 296-332.

Vinci C, Brandon KO, Kleinjan M, Brandon TH (2020). The clinical potential of augmented reality. *Clin Psychol (New York)*., 27(3): e12357.

Wagner JG (1961). Biopharmaceutics: absorption aspects. *J Pharm Sci.*, 50: 359-387.

Wagner JG (1960). A nose on the correlation of in vivo with in vitro disintegration times of enteric-coated tablets *J Am Pharm Assoc Sci Ed.*, 49: 179.

Wagner JG, Nelson E (1963). Percent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data. *J. Pharm. Sci.*, 52: 610-611.

Wagner JG, Gerard ES, Kaiser DG (1966). The effect of the dosage form on serum levels of indoxole. *Clin Pharmacol Ther.*, 7: 610-619.

Wagner JG: Metzler C (1969). Prediction of blood levels after multiple doses from single dose blood level data: data generated with two-compartment open model analyzed according to the one-compartment open model. *J Pharm Sci.*, 58: 87-92.

Wagner JG (1971). Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications. Hamilton. Illinois.

Wagner JG (1974). Application of the Wagner-Nelson absorption method to the two-compartment open model. *J Pharmacokinet Biopharm.*, 2(6): 469-486.

Wagner JG (1975). Fundamentals of clinical pharmacokinetics. 1st Ed. Drug Intelligence Publications. Hamilton. Illinois.

Wagner JG (1981). History of Pharmacokinetics. *Pharmacol Ther.*, 12(3): 537-562.

Wang ML (2009) The Modern Pharmaceutical Industry: History, Current Position and Challenges. In: Global Health Partnerships. Palgrave Macmillan, London. https://doi.org/10.1057/9780230582873_2

Weiss M, Förster W (1979). Pharmacokinetic model based on circulatory transport. *Eur J Clin Pharmacol.*, 16: 287–223.

Wicha SG, Märtsön AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, Minichmayr IK (2021). International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), the PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (EPASG). From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther.*, 109(4): 928-941.

Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwylér J (2015). Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release.*, 200: 138-157.

Widmark E, Tandberg J (1924). Über die bedingungen für die akkumulation indifferenten narkotiken theoretische berechnungen. *Biochem Z.*, 147: 358-369.

Widmark E (1932). Die theoretischen grundlagen und die praktische verwendbarkeit der gerichtlich – medizinischen alkoholbestimmung. Urban and Schwarzenberg. Berlin.

Wilson JF, Kroupa M, Kosek J, Soos M (2018). Numerical Study of Soft Colloidal Nanoparticles Interaction in Shear Flow. *Langmuir.*, 34(50): 15600-15611.

Worthen DB (2002). The pharmaceutical industry, 1952-2002. *J Am Pharm Assoc (Wash.)*, 42(5): 683-686.

Wright SS, Purcell ER, Kass EH, Finland M (1953). Penicillin B and Benzethacil by mouth: comparison of penicillin levels in plasma of normal men after single oral doses. *J Lab Clin Med* 1953., 42: 417-429.

Wruble MS (1935). Enteric coating I. A laboratory method for the study and control of enteric coatings. *J Am Pharm Assoc.*, 24: 570-574.

Wu CY, Benet LZ (2005). Predicting drug disposition via application development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res.*, 22: 11–23.

Yamauchi M, Shimizu K, Rahman M, Ishikawa H, Takase H, Ugawa S, Okada A, Inoshima Y (2019). Efficient method for isolation of exosomes from raw bovine milk. *Drug Dev Ind Pharm.*, 45(3): 359-364.

- Yang Y, Li J, Miao KS, Shan WG, Tang L, Yu HN (2016). Simulation and evaluation of tablet-coating burst based on finite element method. *Drug Dev Ind Pharm.*, 42(9): 1384-1392.
- Yao R, Xu G, Mao S, Yang H, Sang X, Sun W, et al (2016). Threedimensional printing : review of application in medicine and hepatic surgery. *Cancer Biol Med.*, 13(4): 443–451.
- Yeom SB, Ha ES, Kim MS, Jeong SH, Hwang SJ, Choi DH (2019). Application of the Discrete Element Method for Manufacturing Process Simulation in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutics.*, 11(8): 414.
- Yong T, Zhang X, Bie N, Zhang H, Zhang X, Li F, Hakeem A, Hu J, Gan L, Santos HA, Yang X (2019). Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy. *Nat Commun.*, 10(1): 3838.
- Youn YS, Lee BJ (2011). Pharmaceutical technology, biopharmaceutics and drug delivery. *Deliv.*, 2(3): 297-299.
- Youshia J, Ali ME, Lamprecht A (2017). Artificial neural network based particle size prediction of polymeric nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.*, 119: 333-342.
- Zazo H, Colino CI, Warzecha KT, Hoss M, Gbureck U, Trautwein C, Tacke F, Lanao JM, Bartneck M (2017). Gold Nanocarriers for Macrophage-Targeted Therapy of Human Immunodeficiency Virus. *Macromol Biosci.*, 17(3): 1600359.
- Zeeshan F, Madheswaran T, Pandey M, Gorain B (2018). Three-Dimensional (3-D) Printing Technology Exploited for the Fabrication of Drug Delivery Systems. *Curr Pharm Des.*, 24(42): 5019-5028.
- Zhang YP, Sun J, Ma Y (2017). Biomanufacturing: history and perspective. *J Ind Microbiol Biotechnol.*, 44(4-5): 773-784.
- Zhang NN, Li XF, Deng YQ, Zhao H, Huang YJ, Yang G, Huang WJ, Gao P, Zhou C, Zhang RR, Guo Y, Sun SH, Fan H, Zu SL, Chen Q, He Q, Cao TS, Huang XY, Qiu HY, Nie JH, Jiang Y, Yan HY, Ye Q, Zhong X, Xue XL, Zha ZY, Zhou D, Yang X, Wang YC, Ying B, Qin CF (2020). A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell.*, 182(5): 1271-1283.
- Zhang J, Vo AQ, Feng X, Bandari S, Repka MA (2018). Pharmaceutical Additive Manufacturing: a Novel Tool for Complex and Personalized Drug Delivery Systems. *AAPS PharmSciTech.*, 19(8): 3388-3402.
- Zhao Y, Yang Q, Zhang X. Quality of phase I clinical drug trials: Influence of organizational management factors (2020). *J Clin Pharm Ther.* 45(5): 968-975.
- Zobel-Roos S, Schmidt A, Uhlenbrock L, Ditz R, Köster D, Strube J (2021). Digital Twins in Biomanufacturing. *Adv Biochem Eng Biotechnol.*, 176: 181-262.
- Zubov A, Wilson JF, Kroupa M, Šoóš M, Kosek J (2019). Numerical Modeling of Viscoelasticity in Particle Suspensions Using the Discrete Element Method. *Langmuir.*, 35(39): 12754-12764.
- Zunic L, Skrbo A, Dobraca A (2017). Historical Contribution of Pharmaceutics to Botany and Pharmacognosy Development. *Mater Sociomed.* 29(4): 291-300.



DISCURSO DE CONTESTACIÓN

EXCMO. SR. D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ

ACADÉMICO DE NÚMERO

REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Madrid, 11 de Noviembre de 2021

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excmas. Sras. y Srs. Académicos,

Señoras y Señores,

Es para mí una satisfacción y porque no decirlo, un motivo de orgullo, intervenir en este acto para dar contestación al discurso que acaba de pronunciar, como es preceptivo, el Dr. José Martínez Lanao con motivo de su ingreso como académico de número en la Real Academia Nacional de Farmacia.

Agradezco a la Junta de Gobierno la deferencia que ha tenido al designarme para este cometido debido, especialmente, a la estrecha relación profesional y personal que tengo desde hace muchos años con el nuevo beneficiario. Como decía un viejo profesor "La amistad es como la cristalización, ambas necesitan espacio, tiempo y reposo". También quiero agradecer al Dr. Martínez Lanao las elogiosas palabras dirigidas a mi persona, aunque considero que me limité a cumplir con mi responsabilidad como profesor universitario.

La incorporación de nuevos académicos es uno de los actos de mayor trascendencia para nuestra Corporación. No se trata de un lógico relevo generacional, siempre con una carga de nostalgia, sino de una oportunidad para incorporar a la Academia nuevos conocimientos, tan necesarios en tiempos de un gran desarrollo científico y tecnológico.

Los avances en biotecnología e ingeniería genética así como el potencial de la inteligencia artificial, la analítica de datos y el internet de las cosas supondrán una revolución en los servicios de salud durante los próximos años. Así lo destaca el estudio *Health and Healthcare in the fourth Industrial Revolution* publicado en 2020 por el Foro Económico Mundial. La idea de pharma 4.0 es hacer evolucionar la industria farmacéutica hacia un modelo en el que la tecnología se inserte en las distintas fases y procesos para ganar en productividad, eficiencia y valor. El título del discurso que acaba de pronunciar el ya Excmo. Sr. D. José Martínez Lanao, expresa, con precisión, los cambios que se han producido en la investigación, desarrollo y producción de medicamentos.

La biofarmacia y la farmacocinética representan, en la actualidad, una valiosa herramienta para mejorar los resultados clínicos de los medicamentos, tal como reconocen las sociedades científicas, las agencias reguladoras y las autoridades sanitarias de los países más desarrollados.

El Dr. José Martínez Lanao nace en San Esteban de Litera (Huesca) en 1955. Cursa sus estudios de Bachillerato en Huesca y en Madrid. Por motivos profesionales sus padres se trasladan durante un tiempo a Cáceres coincidiendo con el inicio de sus estudios universitarios. Fuertemente motivado para realizar estudios en el ámbito de la

Biomedicina y también por antecedentes familiares, inicia la carrera de Farmacia en la recién creada Facultad de Farmacia de Salamanca.

Es licenciado en Farmacia por la Universidad de Salamanca. Diplomado en Sanidad. 1978. Doctor en Farmacia con premio extraordinario en 1980. Ha sido becario de investigación del Ministerio de Educación y Ciencia, Farmacéutico y es Especialista en Farmacia Industrial y galénica, Análisis y control de medicamentos y drogas, y Farmacia Hospitalaria.

El Dr. Lanao ha realizado estancias postdoctorales en centros de reconocido prestigio dentro de su especialidad. Entre ellas destacan: el departamento de Pharmaceutics de la Universidad de Michigan que dirigía el Prof. John G. Wagner, figura de referencia en el desarrollo de la farmacocinética, en el departamento de farmacología de la Wayne State University en Detroit, en el Instituto Nacional de la Salud de Bethesda con el profesor Robert L. Dedrick autor del libro de Farmacología y Farmacocinética y en el Huddinge Hospital de Estocolmo con el Prof. Folke Sjöquist, uno de los pioneros en la aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica.

Ha sido Profesor Ayudante de Farmacia Galénica. 1978-80. Profesor Adjunto interino de Farmacia Galénica Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y desde 1989 Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca.

El Dr. Martínez Lanao tiene una amplia experiencia docente y ha impartido las disciplinas de Farmacia Galénica general y Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia y Farmacocinética, Farmacia clínica y Farmacocinética clínica. Ha realizado una intensa actividad docente en programas de doctorado y máster en la Facultad de Farmacia de Salamanca, y en otras Universidades españolas, así como cursos de formación a profesionales como el Curso de Monitorización de fármacos en la práctica clínica del que se han celebrado 38 ediciones. Ha participado en numerosos proyectos de innovación docente y posee 6 quinquenios docentes.

En el ámbito investigador deben destacarse sus aportaciones en los campos de la farmacocinética en el ámbito del desarrollo farmacéutico. En farmacocinética experimental quiero señalar sus aportaciones en estudios de modelización y simulación farmacocinética en el campo de la distribución tisular, especialmente con fármacos antiinfecciosos. En farmacocinética clínica ha trabajado activamente en el campo de la monitorización de fármacos y farmacocinética de poblaciones y ha realizado numerosos estudios de farmacocinética y dosificación de fármacos, especialmente antibióticos, en poblaciones especiales de pacientes como pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis, pacientes pediátricos especialmente neonatos prematuros, pacientes con neoplasias hematológicas, pacientes en cuidados intensivos, etc. Muchos de estos modelos se utilizan en hospitales de todo el mundo, para la dosificación individualizada de fármacos en estas poblaciones.

En el campo del desarrollo farmacéutico destacar sus aportaciones en el campo de la Tecnología Farmacéutica y *drug delivery*, como sistemas de liberación controlada del tipo de matrices hidrófilas, nanopartículas metálicas y portadores celulares de fármacos, especialmente eritrocitos.

Fundador y Director del Laboratorio de Investigación y Desarrollo (I+D) Farmacéutico de la Universidad de Salamanca en 2004. Este laboratorio está orientado al desarrollo galénico y analítico de formas farmacéuticas, es uno de los pocos laboratorios, ubicados en Universidades, certificado en buenas prácticas de laboratorio y ha desarrollado numerosos proyectos de investigación y desarrollo con la industria farmacéutica nacional e internacional.

Director del Grupo de Investigación reconocido de farmacocinética experimental y Clínica de la Universidad de Salamanca, integrado en el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Director de la Unidad de Investigación Consolidada nº 273 de Castilla y León desde 2018. Fue Director Adjunto del Grupo de Excelencia (GR-207) de la Junta de Castilla y León. 2009-2015.

Resultado de esta intensa actividad investigadora ha publicado más de 140 trabajos de investigación en revistas científicas indexadas y capítulos de libros a nivel internacional, muchas de ellas de alto factor de impacto como el *Journal of Controlled Release*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Clinical Pharmacokinetics*, *Kidney international*, *International Journal of Pharmaceutics* o *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, entre otras revistas. También es autor de otras publicaciones y documentos científicos y es coeditor de cuatro libros en los campos de la Biofarmacia, Farmacocinética experimental y Farmacocinética clínica. Ha sido Director y co-director de 23 tesis doctorales y ha presentado más de 200 ponencias y comunicaciones en Congresos científicos internacionales y nacionales.

Investigador principal e Investigador colaborador de 20 Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias públicas competitivas y de más de 40 convenios y contratos de investigación con empresas farmacéuticas en los campos de Desarrollo galénico, Biofarmacia, Farmacocinética experimental y Farmacocinética clínica. 7 sexenios de investigación y transferencia concedidos por la Comisión Nacional Evaluadora de Actividad Investigadora (6 sexenios de investigación y 1 sexenio de transferencia e innovación). Evaluador de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP en las áreas de Farmacología y Proyectos Industriales) y de la Agencia Estatal de Investigación. Miembro del Comité editorial y revisor de diversas revistas científicas internacionales Q1. Ha impartido ponencias en diversas reuniones científicas nacionales e internacionales.

Miembro del *Council of the European Federation of Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)* 2004-2008. Miembro del *Committee of Training and Education* de EUFEPS 2004. Miembro del *Council de la International Pharmaceutical Federation (FIP)* 2005-2008. Miembro del *Council of Pharmaceutical Sciences (FIP)* 2005-2008. Miembro del Comité

Directivo de la *European Network of Pharmacogenetics/genomics* 2005-2015. Evaluador del *7th Framework programme of the European Union (EU)*. 2008. *Co-chair in the World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Barcelona. 2008.

El Dr. Martínez Lanao ha sido presidente y vicepresidente de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). Miembro de la Comisión Nacional de Acreditación B8 y de la Subcomisión de catedráticos. *Especialidades Sanitarias* del Programa ACADEMIA de la ANECA desde 2019. Miembro del Comité Nacional de la Especialidad en Radiofarmacia (2004-2006). Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) desde 2003 y Académico numerario (medalla 16) de la Academia de Farmacia de Castilla y León desde 2011.

Director del Departamento de Farmacia Galénica, Universidad de Salamanca 1982-84. Subdirector del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca 1988-1993. Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Salamanca 1993-2008. Director del Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Salamanca. Desde 2018 y continua.

Premio a jóvenes investigadores de la Sociedad Española de Farmacología en 1988. Premio "María de Maeztu" de la Universidad de Salamanca a la Excelencia Científica en 2009. Premio Sociedad Civil del Consejo Social de la Universidad de Salamanca por proyectos de transferencia en 2018, así como diversos premios concedidos por diversas instituciones a trabajos de investigación.

El Dr. Martínez Lanao es un buen científico. Su, ya larga, trayectoria profesional ha estado comprometida con el trabajo, el progreso del conocimiento y la innovación científica. Como escribió Ramón y Cajal, "todo hombre, puede ser, si se lo propone arquitecto de su propio cerebro".

En su discurso, el Dr. Martínez Lanao ha destacado la importancia de la Biofarmacia, una disciplina esencialmente farmacéutica, en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Así mismo ha señalado como el progreso de los estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos están contribuyendo a mejorar las tres características esenciales que deben cumplir los recursos farmacológicos: calidad, eficacia y seguridad.

Las especiales características de los nuevos fármacos, incluidas las proteínas terapéuticas y las terapias avanzadas imponen un importante desafío para el diseño y desarrollo de las formulaciones farmacéuticas. La importancia creciente de las vías alternativas para estos fármacos como la vía oral, pulmonar o nasal requieren el uso de nuevas metodologías y la incorporación de biomateriales para optimizar la biodisponibilidad y así poder alcanzar los objetivos terapéuticos. Los modelos de simulación y predicción farmacocinética ya están siendo adaptados por las agencias

reguladoras como la EMA y la FDA lo que representa una importante ayuda para los estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos.

Hace más de 150 años el fracaso en la respuesta de muchos tratamientos se atribuyó, entre otras causas, a una deficiente absorción de los principios activos incorporados a formulaciones sólidas orales, entonces píldoras. En 1862 el Dr. William Procter, un destacado profesor de Farmacia en la Universidad de Filadelfia (EE.UU.), escribió en el *Journal of Pharmaceutics Science* "*algunas píldoras pasan el tracto digestivo sin disolverse debido a su composición, al estado del paciente o a la naturaleza del recubrimiento*". Por primera vez se relaciona la ausencia de respuesta a un tratamiento farmacológico con la formulación farmacéutica.

Es en esta época cuando dos importantes compañías farmacéuticas de EE.UU. Upjohn y Abbott se interesan en mejorar la fabricación de formulaciones administradas por vía oral para favorecer el proceso de absorción.

La compañía *Upjohn Pill and Granule Company*, posteriormente *Upjohn Company*, fue fundada por el Dr. William Erastus Upjohn en 1885 apoyándose en la explotación de las *friable pills* producidas mediante un nuevo método de fabricación. Según el Dr. Upjohn estas píldoras deberían disgregarse en contacto con los fluidos gástricos favoreciéndose así el proceso de absorción. A finales de 1886 este método de fabricación se aplicaba a más de 200 formulaciones de extractos vegetales, alcaloides, glucósidos, etc. La disgregación se consideraba entonces un proceso crítico para asegurar la eficacia terapéutica aunque tardó varias décadas en ser considerada en los códigos oficiales.

El ensayo de disgregación aplicado a formas sólidas orales se describe, por primera vez en 1934, incorporándose en la Farmacopea Helvética como un control de calidad en los laboratorios farmacéuticos. El test fue adoptado en 1945 por la Farmacopea Británica y por la Farmacopea de Estados Unidos en 1950.

Las píldoras de Upjohn no fueron bien recibidas por la comunidad científica y muchos médicos se inclinaban por prescribir las formulaciones clásicas. Además pronto se señaló que la disgregación de las píldoras no aseguraba la absorción de los fármacos incorporados a la formulación.

En los años 60 del siglo pasado, varios estudios con antiinflamatorios, antiepilépticos, etc. confirmaron que la disgregación es condición necesaria aunque no suficiente para asegurar la respuesta terapéutica. Se precisa la disolución del fármaco como condición previa al paso a través de la barrera intestinal hasta completar la absorción. En los años 70, la FDA incorpora el ensayo de disolución en el control de formas sólidas orales de liberación inmediata y en 1997 adopta el test f_2 para aceptar la similitud entre varios perfiles de disolución. La ICH adopta el test de disolución Q4B ANEXO 7 (R2) en 2010. Este ensayo permite asegurar la homogeneidad entre los diferentes lotes en la

producción industrial de formulaciones sólidas orales. Si se cumplen los criterios de similitud en los perfiles de disolución se mantiene la misma biodisponibilidad.

La solubilidad y la permeabilidad intestinal de los fármacos son ahora esenciales en el diseño de formulaciones sólidas de administración por vía oral. Estas propiedades están recogidas en DrugBank (drugbank.ca), una base de datos que contiene, actualmente, información relevante de 8206 fármacos autorizados por la FDA y más de 6000 que se encuentran en diferentes fases de desarrollo.

En 2005, Wu y Benet confirmaron que los fármacos con elevada permeabilidad intestinal sufrían una degradación metabólica mientras que aquellos con baja permeabilidad se eliminaban prácticamente inalterados por excreción renal. Surge así la *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification* (BDDCS) que permite predecir la contribución de los transportadores y enzimas a la biodisponibilidad de los fármacos así como valorar su potencial de interacciones. Ambas características son esenciales en el desarrollo de nuevos medicamentos.

El Dr. Upjohn fue un pionero al predecir la necesidad de conocer el comportamiento biofarmacéutico de las formulaciones farmacéuticas orales. Además impulsó la tecnología farmacéutica en los inicios de la producción industrial de medicamentos en América. Así lo reconoció la ciudad de Kalamazoo, sede de la empresa, en el estado de Michigan (EE.UU.) al nombrarle "ciudadano distinguido" por sus valiosas aportaciones a la comunidad.

Durante casi 100 años la compañía Upjohn explotó su invención, transformándose en 1995 en Pharmacia que fue adquirida por Pfizer en 2002.

La producción industrial de medicamentos constituye uno de los más importantes sectores empresariales en los países desarrollados y un componente clave para el desarrollo de los sistemas sanitarios. El cambio de escala necesario para la fabricación de lotes industriales requiere una adaptación de medios personales, equipos, instalaciones y métodos de trabajo dirigidos a un objetivo prioritario: producir medicamentos de calidad. La producción de medicamentos implica fomentar la innovación y la mejora continuada en los procesos de fabricación aumentando la competitividad en los planes de producción, lo que exige un conocimiento exhaustivo y científico de los procesos de fabricación.

Las formulaciones sólidas orales continúan ocupando una posición de liderazgo en el mercado farmacéutico mundial según recoge el informe *Pharmaceutical Contract Manufacturing Market 2019-2029*, publicado por Visiongain. En 2019 alcanzaron el 55% del consumo total, aunque las formulaciones parenterales, en plena expansión, ya representaban un 30% como consecuencia de la introducción de las proteínas terapéuticas. La facilidad de administración, el alto rendimiento en la producción y la

aceptación por el paciente son las principales ventajas de las formulaciones sólidas orales.

Modificar el perfil farmacocinético de las moléculas con actividad farmacológica ha sido una vieja aspiración de la industria farmacéutica innovadora. Sus principales objetivos están dirigidos a mejorar la eficacia clínica, reducir efectos adversos y a favorecer la adherencia y persistencia en el tratamiento de enfermedades crónicas. Sin embargo, lo que se pretende con frecuencia, es prolongar el ciclo de vida de los medicamentos ante la proximidad de la expiración de las patentes y la inminente aparición de los medicamentos genéricos. La práctica de *evergreening* ha desencadenado numerosas intervenciones judiciales que han afectado a diferentes áreas terapéuticas (ej. venlafaxina, gliclazida, metilfenidato, etc.).

En 1952 los laboratorios Smith Klein Beecham lanzaron al mercado la primera formulación de liberación prolongada recurriendo a la tecnología Spansule® que permitía aumentar a 12 horas el efecto de la dexedrina. En la actualidad están disponibles formulaciones de este tipo, con mecanismos de disolución o difusión controlada, tanto de medicamentos innovadores como genéricos. El área de aplicación está dirigida principalmente al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, psiquiátricas y neurológicas.

Las tecnologías digitales están produciendo una revolución en todos los sectores industriales y en muchas empresas de servicios, incluyendo aquellas que se ocupan del cuidado y prevención de la salud. Impulsar la salud digital es ahora un objetivo prioritario para los gobiernos e instituciones sanitarias de los países desarrollados. El 27 de Julio de 2020, la Organización Mundial de la Salud publicó el documento "*Global Strategy on Digital Health 2020-2025*" que describe las directrices para el desarrollo e implantación de las tecnologías digitales como cuidados virtuales, inteligencia artificial, dispositivos inteligentes, internet de las cosas, etc. con el fin de mejorar la eficiencia de la asistencia sanitaria, incluyendo la terapéutica farmacológica.

El progreso alcanzado en el conocimiento científico y el desarrollo tecnológico han sido un estímulo para realizar cambios importantes en las normativas que regulan el desarrollo y producción de medicamentos con la incorporación de las tecnologías digitales. En 2019 la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha publicado el documento *Regulatory Science Strategy to 2025* con el fin de contribuir al desarrollo de la Medicina de Precisión desde la perspectiva regulatoria. Algunas de las iniciativas propuestas, como la dosificación pediátrica, las interacciones farmacológicas, la farmacocinética poblacional, la modelización y simulación o la bioequivalencia están directamente relacionadas con la aplicación de la farmacocinética.

Las agencias reguladoras de medicamentos están considerando recurrir a los métodos cuantitativos y de modelización como una estrategia alternativa para establecer la bioequivalencia en el desarrollo de los medicamentos genéricos. Entre estos métodos

destacan los análisis exposición-respuesta, la farmacocinética poblacional, la simulación de ensayos clínicos, los modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés), etc. La asociación de los modelos mecanicistas de absorción oral con los modelos PBPK permite establecer la bioequivalencia virtual que puede realizarse en voluntarios sanos, como requieren las agencias reguladoras para la autorización de los genéricos, o en diferentes subpoblaciones de pacientes. Este es el caso de la levotiroxina o la nifedipina en pacientes con aclorhidria. En la actualidad están disponibles varias plataformas que permiten utilizar datos de disolución *in vitro* y los modelos *in silico* para la predicción de la farmacocinética como GastroPlus®, Simcyp®, NONMEN®, PK-Sim®, etc. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha autorizado los modelos de predicción farmacocinética para conocer el efecto de las interacciones, establecer la dosificación pediátrica, etc. Recientemente la FDA ha iniciado la autorización de dispositivos médicos, principalmente los utilizados en Radiología y Cardiología basados en estudios con modelos de predicción.

La EMA ha implementado la *Guideline on the Reporting of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation* (julio 2019). Con esta guía se incorpora en Europa la modelización y simulación en la regulación de medicamentos. Se culmina así un largo camino iniciado en 1937 por Torsten Teorell, profesor en la Universidad de Uppsala, con la publicación del primer modelo farmacocinético. En la actualidad los modelos de absorción ya están disponibles y han sido adoptados por la industria de genéricos. El programa European Union's Horizon 2020, está dando soporte financiero a los proyectos de investigación en el campo de la bioequivalencia virtual.

Mejorar la eficiencia en el diseño y desarrollo de medicamentos es ahora un objetivo prioritario para la industria farmacéutica como han señalado reiteradamente diferentes instituciones, entre ellas la Iniciativa para Medicamentos Innovadores (IMI, por sus siglas en inglés). Entre las principales actividades destaca el proyecto europeo *Oral Biopharmaceutics Tools* (OrBITO, por sus siglas en inglés).

La inteligencia artificial y, más concretamente, el *machine learning* son ya el presente y, por supuesto, el futuro de una sociedad inmersa en el mundo digital. Recientemente se ha publicado una interesante revisión (Romm E. y cols. *Artificial Intelligence in Drug Treatment*, Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60: 353-69) donde se incluye información de los modelos de predicción de la exposición individual de diferentes medicamentos con incorporación de covariables que afectan a la farmacocinética y farmacodinámica. Algunas aplicaciones en el campo de la oncología han contribuido a mejorar los regímenes de dosificación en términos de eficacia y seguridad. Actualmente hay registradas 230 *startups* que desarrollan programas de inteligencia artificial aplicadas a la terapéutica farmacológica. Entre ellas destacan las dedicadas a la búsqueda de biomarcadores, optimización de ensayos clínicos, reposicionamiento de fármacos, desarrollo de modelos PK/PD, etc. (Reverie Lab, VeriSM Life, Variational AI, etc.).

No quiero finalizar mi intervención sin hacer un comentario relacionado con los antecedentes a la implantación de la enseñanza de la Biofarmacia en las facultades de farmacia en España.

La década de los 60 del siglo pasado fue una etapa fundamental en mi trayectoria profesional. Completé los estudios de la licenciatura de Farmacia en la Facultad de Santiago de Compostela y presenté mi Tesis Doctoral bajo la dirección del Dr. D. Rafael Cadórniga Carro, recordado miembro de esta Academia de la que fue Presidente entre 1991 y 1997. Mi estancia en la facultad compostelana coincidió con los inicios de la Biofarmacia en España, por lo que me considero un testigo privilegiado.

Como recoge en su discurso el Dr. Martínez Lanao el término Biopharmaceutics fue acuñado por los profesores John Wagner y Gerad Levy en 1961. Dos años después se inician cursos sobre esta disciplina en la Universidad de Buffalo (Nueva York) para impartirse poco después por el resto de las Facultades de Farmacia norteamericanas.

Poco después, en 1965, en la Universidad de Santiago de Compostela en España, el profesor Cadórniga, entonces catedrático de Farmacia Galénica decidió incluir en el programa de 5º curso varias lecciones de una nueva disciplina a la que denominó Biofarmacéutica, aunque poco después pasaría a llamarse definitivamente Biofarmacia y la vinculó desde un principio con la tecnología farmacéutica. Esta decisión no fue comprendida por varios compañeros de claustro los cuales pensaban que se alejaba del concepto tradicional de la Farmacia Galénica. Las críticas fueron en aumento dentro del sector más conservador del profesorado.

En octubre de 1968 D. Rafael Cadórniga se vio obligado a defender frente a la Junta de Facultad la posición de la Biofarmacia dentro de los estudios de licenciatura. Aún recuerdo como D. Rafael se dirigía a la Sala de Juntas a través del claustro del Palacio de Fonseca. En su cartera llevaba abundante documentación entre ella el nº 1 de la Revista Drug Intelligence & Clinical Pharmacy, en la actualidad Pharmacotherapy, y el conocido trabajo de Campagna con el inquietante, aunque sugestivo título "Comprimidos inactivos de prednisona USPXVI" publicado en el Journal of Pharmaceutical Sciences. Publicaciones insólitas en una Facultad aún centrada en las Ciencias de la Naturaleza.

A pesar de los argumentos utilizados por el profesor Cadórniga, la oposición a la Biofarmacia se llevó hasta el Consejo Nacional de Educación quien decidió que el contenido de los programas era responsabilidad de las respectivas facultades no siendo partidario de imponer un plan de estudios común. Además, sin duda mal asesorado, el Consejo dio parcialmente la razón al colectivo demandante ignorando los cambios que se estaban produciendo tanto en el mundo científico como en el académico y que ya tenían repercusión en la industria farmacéutica. El informe del Consejo Nacional de Educación no tuvo ninguna influencia y las Facultades de Farmacia incorporaron progresivamente los estudios de Biofarmacia en sus programas.

Desde los años 90 del siglo pasado la Biofarmacia está incluida en los planes de estudios de todas las facultades de Farmacia españolas, como ocurre en todos los países desarrollados.

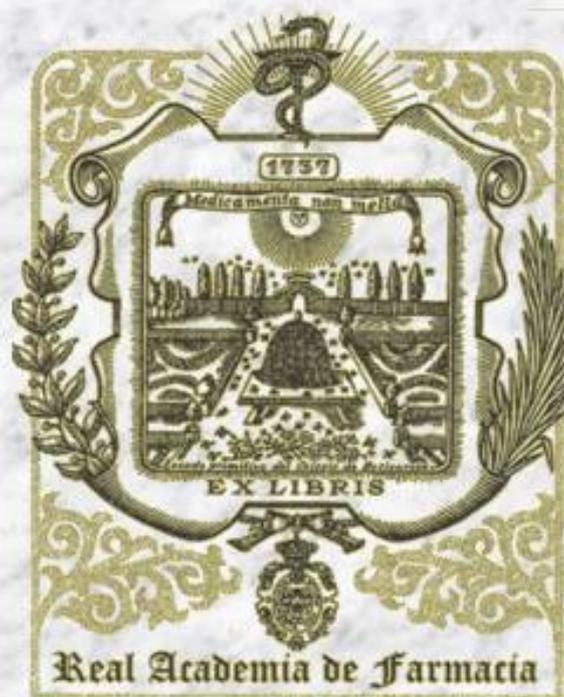
El profesor Cadórniga fue, sin duda, un pionero de la enseñanza de la Biofarmacia en España. Sin embargo, fueron necesarios casi 20 años para hacer realidad aquel primer impulso que dio en el Palacio de Fonseca, allí donde termina el más largo de los caminos de la vieja Europa.

En marzo de 2022 se celebrará en Rotterdam el 13 Congreso Mundial de "*Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*" que abordará como principales temas la fabricación en continuo, la impresión en 3D, la inteligencia artificial, los modelos de absorción, la biodisponibilidad de macromoléculas, etc. Un nuevo impulso para la Biofarmacia, en la pharma 4.0.

Por último, quiero dar la bienvenida al Dr. José Martínez Lanao a esta Real Academia Nacional de Farmacia como académico numerario deseándole el mayor éxito en la actividad académica. Quiero recordarle que hoy también adquiere un compromiso con nuestra Institución. La lealtad, la independencia de criterio y la generosidad son las cualidades más apreciadas por los miembros de la Academia.

Mi sincera felicitación al Dr. José Martínez Lanao que hago extensiva a su esposa Berna Marcos, también farmacéutica y profesora titular de Botánica en Salamanca, a su hija Laura que desarrolla su actividad científica en la industria farmacéutica internacional y a los familiares, compañeros y amigos que nos acompañan en este acto, tanto de forma presencial como por vía telemática.

Muchas gracias.



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

www.ranf.com

CODEN ARAFAY – 72(E)-227/468

ISSN 1697-4271