

La Quinta Revolución Industrial: una oportunidad para los Medicamentos Personalizados

Carmen Álvarez Lorenzo.^{1,2}

¹Académica de Número de la Real Academia de Farmacia de Galicia, San Roque nº2, 15704 Santiago de Compostela, España.

²Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, I+D Farma Group (GI-1645), Facultad de Farmacia, Instituto de Materiales (iMATUS) e Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, 15872 Santiago de Compostela, España.

La búsqueda de productos para mejorar la salud se cuenta entre las principales actividades que ha venido desarrollando el ser humano a lo largo de la historia. Hasta bien entrado el siglo XIX, buena parte de los medicamentos se preparaban en las reboticas ubicadas en la parte trasera de las oficinas de farmacia, utilizando las escasas materias primas accesibles y aplicando procedimientos manuales. Los medicamentos se elaboraban a demanda y de manera individualizada para cada persona enferma o, en situaciones de epidemia, para pequeños grupos de personas del entorno próximo. Por lo tanto, los primeros medicamentos surgieron “personalizados”, aunque por las limitaciones del conocimiento y la tecnología de la época la personalización fuese muy rudimentaria.

Los avances científicos y tecnológicos que se han ido produciendo en los últimos tres siglos han originado las sucesivas revoluciones industriales, que se han plasmado en cambios disruptivos en la manufactura de productos muy diversos ^[1]. En el siglo XVIII, la máquina de vapor reemplazó en numerosas tareas el trabajo físico de personas y animales, lo que hizo posible el comienzo de la industrialización. Un siglo más tarde, se introdujeron máquinas que funcionaban con petróleo, gas y principalmente con electricidad, lo que permitió que se generalizara la producción en masa. El desarrollo de la informática desencadenó la tercera revolución industrial. Los ordenadores abrieron la posibilidad de automatizar y controlar los procesos, y de hacer un seguimiento de la calidad de los productos en tiempo real. La cuarta revolución industrial se inició a comienzos del siglo XXI, cuando se empezó a utilizar Internet para interconectar máquinas, de una misma factoría o de factorías distintas, y se hizo realidad el concepto de “fábrica inteligente”.

Las cuatro revoluciones industriales facilitaron la producción en masa de una gran variedad de objetos, con una importante reducción de costes y una mejora progresiva de la calidad. Muchos productos, entre ellos los relacionados directamente con la salud y el bienestar, se hicieron accesibles a un abanico de personas cada vez más amplio. La confluencia de los avances en el conocimiento con la producción de medicamentos en masa cambió nuestras vidas, desempeñando un papel fundamental en el aumento de la esperanza de vida y en la mejora las oportunidades sociales y profesionales de los hombres y, sobre todo, de las mujeres, que se ha producido en las últimas décadas.

En la actualidad, los medicamentos y los productos sanitarios son los bienes más demandados en todo el mundo. La producción a gran escala es una necesidad real para que se puedan afrontar las necesidades de salud de la población, pero la producción en masa de unidades iguales lleva implícitas importantes limitaciones. Para cada tratamiento, la elección del fármaco y la dosis, y de las dimensiones de los implantes y las prótesis de manera que puedan ser útiles para la mayoría de las personas obliga a una reflexión minuciosa. Las personas somos muy diferentes en tamaño, características morfológicas y funcionalidad de nuestros órganos; las patologías se manifiestan de distinta manera, y existen diferencias genéticas y fenotípicas que hacen que la respuesta a los tratamientos sea también distinta. En consecuencia, los medicamentos y los productos sanitarios de “talla única” no son adecuados en un gran número de situaciones.

El siglo XXI se caracteriza por un interés creciente en la mejora del rendimiento de los procesos y por la asequibilidad de los productos y, en los últimos años,

por su personalización. La producción en masa está empezando a transformarse en “personalización en masa” o “automatización de la personalización”. Este es el objetivo de la Quinta Revolución Industrial ^[2], que se asienta sobre las sinergias que se pueden crear entre la inteligencia humana y la inteligencia artificial para generar y analizar grandes colecciones de datos y aprender con rapidez de los resultados. En el campo de la salud, la digitalización ha transformado la atención al paciente en términos de herramientas que permiten un diagnóstico más temprano, de identificación y aplicación más rápida de tratamientos más precisos, y de interconexión de datos de salud y seguimiento de pacientes, reduciendo el esfuerzo humano. La personalización de la automatización, que es el elemento clave de la Industria 5.0, debe hacer realidad la prestación de una atención “personalizada” a los pacientes, integrando todas las etapas: prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Entre ellas, el tratamiento es el que plantea, si cabe, los mayores retos ya que demanda la fabricación personalizada de medicamentos, productos sanitarios, implantes, órganos artificiales y trasplantes adaptados a las necesidades y el estilo de vida específicos de cada paciente.

La Industria 5.0 tiene como rasgos diferenciales el estar centrada en lo humano, la sostenibilidad y la resiliencia, y representa la oportunidad esperada para la plena implementación de la Medicina Personalizada o Medicina de Precisión ^[3]. Producir medicamentos personalizados supone todo un reto porque implica adaptar la producción en masa a la personalización de la producción de las formas farmacéuticas. El desarrollo de un medicamento personalizado no solo implica descubrir el fármaco más adecuado para un grupo de pacientes y desarrollar los tests genéticos para identificar a esos pacientes, sino también personalizar los medicamentos en cuanto a dosis, morfología y propiedades físicas de la forma farmacéutica, y a capacidad para regular el lugar, el momento y la velocidad a la que debe producirse la liberación del fármaco. El diseño personalizado de las formas farmacéuticas requiere tener en cuenta las restricciones en cuanto a modo de administración impuestas por la edad, la situación fisiopatológica y los condicionamientos culturales del paciente, las necesidades de acceso selectivo del fármaco a determinados tejidos o células del organismo, e incluso el ajuste a un determinado biorritmo del momento en el que se debe liberar el fármaco. Los procedimientos de fabricación, el equipamiento y los materiales se tienen que adaptar a las nuevas demandas de producción. En

este contexto, la fabricación aditiva, y en particular la impresión 2D y 3D, pueden contribuir a dar respuesta a los tres requerimientos básicos de la Industria 5.0.

Bajo el paraguas de impresión 2D y 3D se agrupan tecnologías muy diversas que tienen como rasgos comunes ser altamente versátiles y automatizables para producir unidades individualizadas diseñadas por ordenador y adaptarse perfectamente a las necesidades de cada paciente de forma rápida y altamente reproducible. Incluyen elementos de valor añadido para cada aplicación específica (están centrados en “cada” persona) utilizando las mínimas cantidades de materias primas y energía sin generar residuos (sostenibilidad). En condiciones de estrés de mercado por emergencias naturales, pandemias, cierres de fronteras, conflictos (geo)políticos o condiciones económicas cambiantes, las tecnologías de impresión 2D y 3D ofrecen resiliencia (capacidad de adaptación y recuperación) en toda la cadena de fabricación. También pueden conducir a productos de menor coste y mayor calidad, en comparación con las tecnologías de fabricación convencionales. A su mayor accesibilidad contribuye, además, el hecho de que se puedan producir medicamentos por impresión 2D/3D en el lugar en el que se van a utilizar (por ejemplo, en el punto de atención al paciente) compartiendo a través de Internet los archivos de su diseño y usando materias primas locales, con lo que se evitan los costes de transporte.

Las impresoras 2D, similares a las de inyección de tinta, imprimen gotas de disoluciones o suspensiones del fármaco seleccionado sobre films “comestibles” o implantables. La dosis se ajusta en función del tamaño del “texto” que se imprime. Generalmente, el “texto” tiene forma de puntos, pero también puede adoptar la forma de un código QR y contener, al mismo tiempo, información detallada del medicamento y sus controles de calidad ^[4]. Esta técnica permite combinar cartuchos con distintos fármacos y excipientes para cubrir necesidades de polimedición y de control de la velocidad de cesión de cada fármaco. Las impresoras 3D pueden producir medicamentos con casi cualquier arquitectura tridimensional y con una amplísima versatilidad de contenido en fármaco/s, propiedades mecánicas y velocidad de cesión. Las posibilidades que ofrece la impresión 3D para modificar la topología superficial de las formulaciones permite dar respuesta a otras demandas de personalización, como incluir letras de código Braille para pacientes con dificultad visual ^[5]. Estudios clínicos recientes han demostrado la utilidad de los “imprimidos” 3D con consistencia de “gominola” para el tratamiento personalizado de niños

con enfermedades raras. La impresión 3D también permite preparar productos sanitarios personalizados (por ejemplo, audífonos) con sustancias activas para paliar efectos secundarios asociados a su uso habitual (biofilm microbiano) o que cubran necesidades terapéuticas específicas de cada persona ^[6].

Para dar respuesta a los principios de la Industria 5.0, las innovaciones en tecnologías de impresión 2D/3D de vanguardia requieren materiales avanzados y sostenibilidad. Para algunas técnicas se plantea la dificultad de que los materiales adecuados para la impresión y que son útiles para otras aplicaciones, carecen de datos de seguridad que demuestren su biocompatibilidad para la vía de administración seleccionada, lo que provoca un retraso en los ensayos clínicos de los nuevos medicamentos. Por otro parte, para algunos procedimientos, se necesitan monómeros y polímeros sintéticos que generan preocupación en cuanto a sostenibilidad e impacto ambiental. La innovación en la ciencia de los materiales y el desarrollo de estrategias de impresión multimaterial se identifican como factores claves para una rápida implementación de la Quinta Revolución Industrial en el ámbito biomédico.

Carmen Álvarez Lorenzo
carmen.alvarez.lorenzo@usc.es

REFERENCIAS

1. Leng, J., Sha, W., Wang, B., Zheng, P., Zhuang, C., Liu, Q., Wuest, T., Mourtzis, D. & Wang, L. Industry 5.0: Prospect and retrospect. *J Manufact Syst* 65, 279-295 (2022).
2. Breque, M., De Nul, L. & Petridis, A. Industry 5.0: Towards a sustainable, humancentric and resilient European industry. European Commission 2021. https://msu.euramet.org/current_calls/documents/EC_Industry5.0.pdf
3. Haleem, A. & Javaid, M. Industry 5.0 and its expected applications in medical field. *Curr Med Res Pract* 9, 167-169 (2019).
4. Carou-Senra, P., Rodríguez-Pombo, L., Awad, A., Basit, A. W., Alvarez-Lorenzo, C. & Goyanes, A. Inkjet printing of pharmaceuticals. *Adv Mater* 2309164 (2023).
5. Awad, A., Yao, A., Trenfield, S.J., Goyanes, A., Gaisford, S. & Basit, A.W. 3D Printed tablets (printlets) with Braille and Moon patterns for visually impaired patients. *Pharmaceutics* 12, 172 (2020).
6. Seoane-Viaño, I., Trenfield, S.J., Basit, A.W. & Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* 174, 553-575 (2021).