



NANOMED
S P A I N

NANOMEDICINA EN ESPAÑA

HOJA POR LA INNOVACIÓN EN

NANOMED
S P A I N



Plataforma Española de Nanomedicina

C. Baldiri Reixac, 10-12
08028 Barcelona

Publicación: Plataforma Española de Nanomedicina

Coordinación: Instituto de Bioingeniería de Cataluña (Departamento de Proyectos Institucionales)

Diseño y maquetación: Instituto de Bioingeniería de Cataluña (Departamento de Comunicación)

Queda prohibida la reproducción total o parcial sin autorización del editor y sus autores.

www.nanomedspain.net

Presentación

Este documento es fruto del trabajo que durante un año han realizado los miembros de la Plataforna Española de Nanomedicina para analizar la evolución y las oportunidades de innovación de la nanomedicina en nuestro país. A partir del trabajo desarrollado en los últimos años, veremos en qué ámbitos se ha alcanzado un grado de conocimiento y de masa crítica que permita vislumbrar nichos en los que este conocimiento pueda desarrollarse en innovaciones que permitan el desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico o terapia que se incorporen a la práctica clínica.

Este documento pretende hacer un análisis de las oportunidades, de los riesgos y de los obstáculos que hay que considerar para alcanzar este objetivo. En estos momentos que se está preparando el programa *Horizon 2020* de la Comisión Europea, deseamos que esta hoja de ruta hacia la innovación en la nanomedicina nos sirva como base para seguir avanzando en competitividad como país, a pesar de las dificultades económicas generales. Para ganar el futuro debemos de tener en cuenta el cambio y la oportunidad que representa la nanomedicina para ayudar a afrontar retos como la medicina personalizada o el diagnóstico en fases incipientes o asintomáticas.

Esperamos que sea útil para todos vosotros.

Josep Samitier
Coordinador de la Plataforma Española de Nanomedicina

In Memoriam

Quiero dedicar este documento a nuestro entrañable amigo y miembro fundador de la Plataforma Española de Nanomedicina **Joan Albert Vericat**. Fue miembro de su comisión ejecutiva y posteriormente también perteneció a la Plataforma Europea de Nanomedicina.

Quisiera recordar una cita que Joan Albert utilizó para finalizar una presentación que hizo en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo un 15 de agosto de 2006, en la que se refería a la dificultad de introducir nuevas tecnologías como la nanomedicina en el desarrollo de nuevos fármacos o nuevos sistemas de diagnóstico.

“There is nothing more difficult to take in hand, more perilous to conduct, or more uncertain in its success, than to take the lead in the introduction of a new order of things. Because the innovator has far enemies all those who have done well under the old conditions, and lukewarm defenders in those who may do well under the new...”

Machiavelli - The Prince

Juan Albert ha sido un pionero, ha formado parte de ese reducido grupo de gente que es capaz de otear en el futuro y vislumbrar los cambios que se producirán en un sector: el farmacéutico, que conocía perfectamente. Y con esta visión y ánimo trabajó hasta el último día. Tan solo hace unos días, el 5 de junio, le escuchábamos en la Universidad Autónoma de Barcelona presentando los aspectos regulatorios que había que considerar en nanomedicina y terapias avanzadas. Era una jornada internacional sobre Nanomedicina y empezaba su charla con estas frases:

*Why are we here?
BECAUSE WE HAVE A DREAM!
We dream: we study our complex question!
We search answers, explanations!
We wish to find a cure for a disease, we want to help people.
NANOMEDICINES FOR HEALTH.*

Tu sueño sigue, querido Joan Albert, y en él te acompañamos todos nosotros.

Josep Samitier

Índice

01	Introducción y objetivos	9
02	Mapa de capacidades de investigación	13
02.01	Metodología	15
02.02a	Diagnóstico in vitro	16
02.02b	Diagnóstico in vivo	17
02.03	Nanofármacos	18
02.04	Medicina regenerativa	19
03	Mapa de capacidades de I+D+I en la industria	21
03.01	Metodología y contexto	23
03.02	Análisis de los resultados	24
03.03	Capacidades de I+D <i>versus</i> capacidades de innovación	27
04	Oportunidades, barreras y recomendaciones para la innovación	31
04.01	Introducción	33
04.02	Diagnóstico	34
04.02.01a	Diagnóstico in vitro. Escenario global y oportunidades	34
04.02.01b	Diagnóstico in vivo. Escenario global y oportunidades	35
04.02.02	Retos y barreras	36
04.02.03	Recomendaciones	37
04.03	Nanofármacos	38
04.03.01	Escenario global y oportunidades	38
04.03.02	Retos y barreras	40
04.03.03	Recomendaciones	41
04.04	Medicina regenerativa	42
04.04.01	Escenario global y oportunidades	42
04.04.02	Retos y barreras	44
04.04.03	Recomendaciones	45
05	Conclusiones	47
	Contribuciones	51
	Referencias	52
	Anexos	53

01

Introducción y objetivos





01 Introducción y objetivos

La Plataforma Española de Nanomedicina emprendió en 2010 una iniciativa de caracterización del tejido investigador e innovador español en el área emergente de la nanomedicina, con el objetivo de hacer una lectura y una reflexión de las conclusiones expuestas en el informe «ROADMAPS in Nanomedicine towards 2020» (en adelante, «Roadmaps 2020»). Dicho informe fue editado y publicado por la Plataforma Europea de Nanomedicina en septiembre 2009 con el fin de dotar a la Comisión Europea y al resto de agentes interesados de una guía estratégica para la valorar la investigación académica en nanomedicina. Este esfuerzo se ha materializado en la publicación del documento «Nanomedicina en España 06-10», así como en el presente documento.

Este documento trata de obtener una radiografía tanto de las capacidades científicas y tecnológicas de nuestro sector académico, como de los intereses de las compañías, y establecer una relación con vistas a detectar y corregir barreras para poder innovar en la aplicación de la nanotecnología a la salud.

Los objetivos que se propone la Plataforma con este documento son los siguientes:

- Identificar las fortalezas y debilidades de la I+D en nanomedicina en España, tras una década fundamental para el desarrollo de dicha área, acompañada de inversiones significativas.

- Difundir los intereses de las compañías españolas en cuanto a los resultados de I+D, habida cuenta de su grado de preparación y capitalización. Dichos intereses y capacidades para un codesarrollo e internacionalización determinarán las posibilidades de transferencia tecnológica en áreas preferenciales.
- Buscar alternativas de futuro para el sector farmacéutico y de tecnologías médicas, a partir de la explotación de las oportunidades generadas por la aplicación de nanosistemas.
- Analizar cuestiones críticas, más allá de retos puramente tecnológicos, cuya mejora contribuya a un aumento de competitividad de nuestras empresas; por ejemplo, la cooperación público-privada, uno de los ejes de la actividad de la Plataforma.
- Ofrecer una herramienta de consulta válida para la toma de decisiones en políticas de I+D+I, asistiendo en concreto al posicionamiento español de cara a *Horizon 2020* y la formulación de la Estrategia Española de Innovación actualmente en marcha.





02 Mapa de capacidades de investigación

- 02.01 Metodología
- 02.02a Diagnóstico in vitro
- 02.02b Diagnóstico in vivo
- 02.03 Nanofármacos
- 02.04 Medicina regenerativa



02 Mapa de capacidades de investigación

02.01 Metodología

En el segundo semestre del año 2010 se realizó una encuesta entre los grupos de investigación de la Plataforma, con el objetivo de caracterizar las capacidades nacionales en I+D en las distintas competencias científico-técnicas señaladas en el informe Roadmaps 2020 como esenciales para el desarrollo de las tres áreas de lo que se entiende por *nanomedicina*: la aplicación de la nanotecnología a las tecnologías médicas y la farmacia con objeto de mejorar la salud del paciente. Dichas áreas comprenden diagnóstico (in vitro e in vivo), nanofármacos y medicina regenerativa. Las técnicas allí recogidas lo fueron en virtud de un ejercicio extensivo, que contó con la validación de varios talleres de expertos a escala europea, y se consideró que existía el consenso suficiente para ser la base del ejercicio de mapeado a escala nacional.

Para la encuesta se utilizó el cuestionario del *anexo 1A*. Dicho cuestionario requería que los grupos clasificasen en qué líneas de aplicación se ubicaban las capacidades señaladas de carácter fundamental y que aportasen acreditación de su experiencia en dicha aplicación. Es decir, se solicitaba a los entrevistados que si, por ejemplo, se declaraban expertos en la síntesis de nanopartículas poliméricas multifuncionales para una aplicación terapéutica concreta, lo indicaran mediante indicadores de *input* (proyectos, financiación) y de *output* (publicaciones, patentes).

La encuesta pretendía realizar un retrato robot de la capacidad investigadora en nanomedicina en España. En

realidad, el objetivo básico del cuestionario era identificar a los grupos de investigación que trabajaban en las áreas consideradas por los expertos europeos como fundamentales para el desarrollo de la nanomedicina, así como recabar datos que sirvieran para sustentar un análisis de orden cualitativo sobre las fortalezas y debilidades nacionales, teniendo en cuenta además la excelencia científica y la posibilidad de transferencia de la tecnología concreta. Para ello, además de cuantificar el número de grupos y centros capacitados en un área determinada, la recopilación de datos se completaba con pruebas de la experiencia de dicho grupo: tanto artículos de alto impacto como patentes y su correspondiente explotación, si fuera el caso; también interesaba saber si dichas actividades de investigación se habían llevado a cabo en consorcios público-privados, nacionales o internacionales, con particular atención a la participación o posible liderazgo de proyectos financiados por el Séptimo Programa Marco (7PM).

Respondieron a los cuestionarios sesenta grupos o centros de investigación, un 65% de los miembros académicos, tecnológicos y hospitalarios de la Plataforma en diciembre 2010 (vease el listado del *anexo 1B*). En las siguientes subsecciones se detallan las respuestas obtenidas y la visión general que puede obtenerse de las capacidades investigadoras que reflejan.



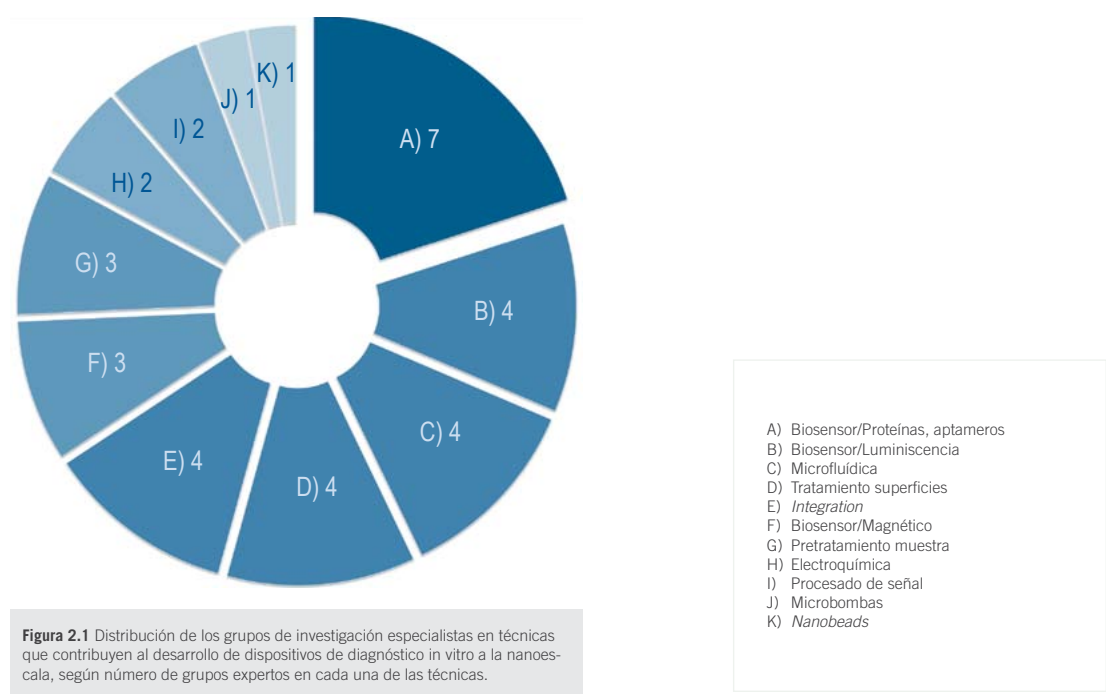
02.02a Diagnóstico in vitro

De los sesenta grupos que respondieron a la encuesta, 14 grupos de investigación (distribuidos en *n* centros de investigación) declararon actividades de investigación en las técnicas y los métodos que contribuyen significativamente al desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico in vitro basados en el control y la detección a la nanoescala, básicamente referente al desarrollo de dispositivos *lab/cell on-a-chip*. Las técnicas señaladas en el Roadmaps 2020 son todas aquellas que contribuyen a la formulación y fabricación de prototipos de este tipo de dispositivos (elemento sensor, tratamiento de la muestra, transmisión de la señal detectada y procesamiento de dicha señal). En cuanto a la composición de dicho tejido investigador (y en oposición a los resultados observados en otras áreas, como la medicina regenerativa), un 80% de los grupos activos en el área de diagnóstico in vitro son fundamentalmente especialistas. No declaran actividades de I+D de forma significativa en ninguna de las otras áreas de nanomedicina. Entre las técnicas señaladas en el Roadmaps 2020, la fortaleza del tejido investigador español se concentra en el desarrollo de

biosensores, destacando aquellos basados en la utilización de proteínas o ácidos nucleicos como elemento detector:

- Siete grupos acreditan competencias en dicho campo, con cinco de ellos con publicaciones (entre 2008 y 2010) en primer decil y primer cuartil.
- En cuanto a la capacidad de transferencia, cuatro de los grupos han presentado patentes y dos de ellos las han licenciado. Se han señalado numerosos proyectos academia-industria con participación de cinco grupos, dos de ellos de tipo CENIT/INNPULSA.
- Se ha coordinado un proyecto 7PM en esta temática desde España, y cinco grupos más han participado en otros consorcios.

En cuanto a debilidades, cabe destacar la ausencia de capacidades en *micropumps* y la escasez de grupos con actividad en algunas áreas complementarias que aportan valor añadido al diseño básico del dispositivo, como puede ser el área de procesamiento de señal o el de síntesis de *nanobeads* (o nanobolas, con el fin de incrementar la señal detectada por el sensor). En cuanto a procesamiento de señales, hay grupos de investigación en ingeniería de telecomunicación (no son miembros de la Plataforma de Nanomedicina) que aportan conocimiento en estas temáticas en algunos de los proyectos.



02.02b Diagnóstico in vivo

Doce grupos de investigación distribuidos en diez centros diferentes respondieron al cuestionario como expertos en alguna de las técnicas contribuyentes al desarrollo de métodos de diagnóstico in vivo. De las capacidades científico-técnicas destacadas como necesarias para el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico in vivo con resolución a la nanoescala, o mejora de las capacidades de técnicas ya existentes, los resultados del mapeo demuestran que las capacidades en las que existe una mayor fortaleza a escala nacional son las derivadas de la aplicación de síntesis química de nanopartículas y nanosistemas:

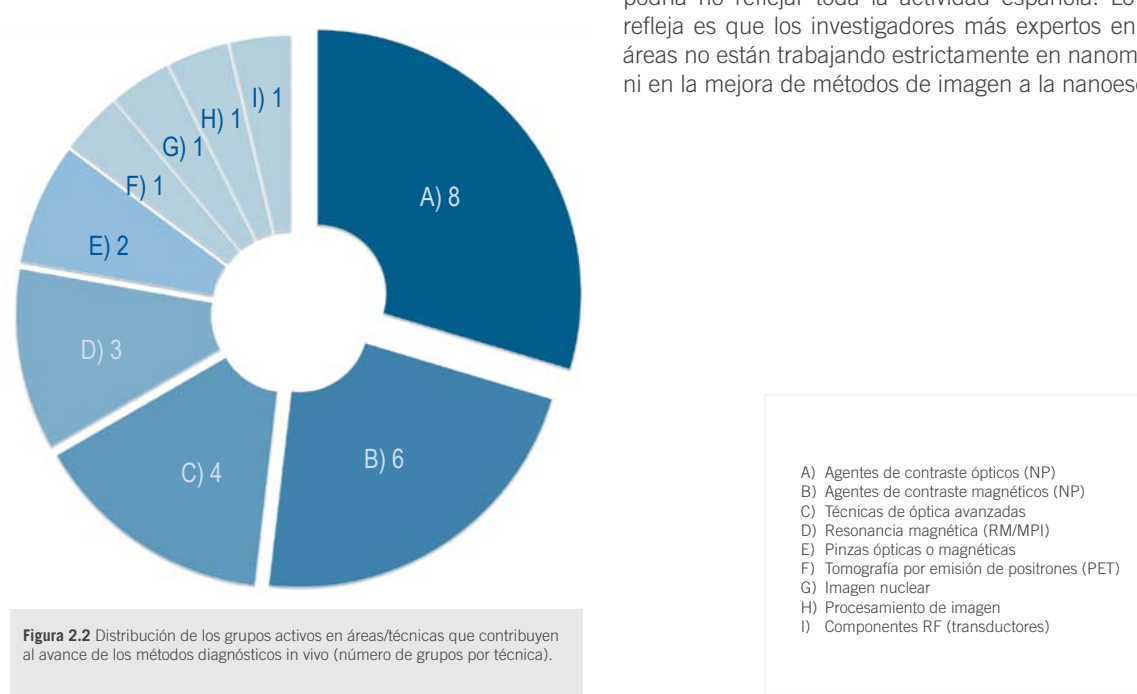
- Nanopartículas como agentes de contraste ópticos, por ejemplo, excitables mediante aplicación de un campo externo, con propiedades ópticas bien definidas. (Número de grupos: ocho).
- Desarrollo de agentes de contraste para mejorar resultados con resonancia magnética nuclear (RM) o con las técnicas de obtención de imagen con partículas magnéticas (MPI). (Número de grupos: seis).

Si se hace un análisis cualitativo de las respuestas de la encuesta para estos dos ámbitos, presentan un perfil semejante: en ambos casos, cinco grupos acreditan publicaciones en el primer decil, con el resto de grupos

con publicaciones en el primer cuartil, estrictamente en la temática descrita. La colaboración academia-industria es inferior a otras áreas, si nos guiamos por grupos con patentes licenciadas (tan solo un grupo, aunque seis de ellos acreditan patentes presentadas) y por grandes proyectos academia-industria (tan solo un grupo en el área de RM ha participado en un proyecto CENIT). En cuanto a internacionalización, la participación en proyectos 7PM es también claramente inferior, con un grupo que participa como socio en un proyecto.

Si nos fijamos en las debilidades, es llamativa la práctica inexistencia de grupos que responden como activos en numerosas áreas de entre las apuntadas en el Roadmaps 2020 más relacionadas con física aplicada, física médica, ingeniería o computación, tales como amplificadores de alta potencia, procesamiento de señales ópticas, tomografía, ultrasonido focalizado o fuentes de electrones frías. También es muy poco significativa la actividad en áreas como tomografía de emisión de positrones (más conocida por sus siglas inglesas PET), técnicas de procesamiento de imagen, transductores en sistemas de imagen médica, microondas y ultrasonido.

En algunas de estas áreas, la explicación es posiblemente que la encuesta, realizada entre los grupos y centros miembros de la Plataforma Española de Nanomedicina, podría no reflejar toda la actividad española. Lo que sí refleja es que los investigadores más expertos en dichas áreas no están trabajando estrictamente en nanomedicina ni en la mejora de métodos de imagen a la nanoescala.



02.03 Nanofármacos

De los sesenta grupos participantes en la encuesta, 24 de ellos, distribuidos en veinte centros de investigación diferentes, respondieron al cuestionario como especialistas en capacidades científico-técnicas relacionadas con el desarrollo o mejora de fármacos aplicando nanotecnología (tales como un mayor control en su liberación). La distribución de los grupos por área de actividad I+D está representada en la *figura 2.3*. Destacan tres técnicas, con ocho grupos que acreditan competencia en cada una de ellas (un total de 17 grupos en este *cluster*):

- Nanovacunas
- Nanovectores inyectables
- Nanosistemas poliméricos multifuncionales

También conviene señalar la práctica ausencia de grupos que trabajan en áreas que contribuyen al desarrollo de dispositivos médicos que favorecen la liberación controlada del fármaco (microagujas, implantes inteligentes).

En general se debe comentar que numerosos grupos se declaran como expertos en más de una de las competencias señaladas. Las capacidades acreditadas con artículos y patentes se refieren a la síntesis y caracterización de los nanosistemas empleados, si bien en algunos casos la competencia señalada hace referencia al estudio de la biodistribución de los nanofármacos (cinco grupos en toxicología, farmacología, modelos animales) y del estudio de la respuesta inmune en el caso de nanovacunas (un grupo únicamente).

Centrándonos en las tres áreas de «fortaleza», y entrando a analizar los parámetros de *output*, dos grupos indican únicamente artículos y/o patentes que no se refieren a una aplicación médica, sino simplemente a la síntesis de dichos nanoobjetos. Asimismo, los grupos expertos en el desarrollo de nanoagentes de contraste también responden afirmativamente en el campo de nanovectores inyectables (dos de ellos), cuyas respuestas han sido comentadas en la subsección anterior.

Habida cuenta de estas observaciones, la capacidad investigadora reflejada en la encuesta en dichas áreas es muy significativa, tanto en excelencia investigadora y ciencia frontera, como en otros aspectos complementarios (como experiencia internacional y colaboración con la industria):

- Once de los diecisiete grupos acreditan publicaciones entre 2008 y 2010 en primer decil y el resto, en primer cuartil.

- Capacidad de transferencia: diez grupos han presentado patentes que han sido licenciadas en tres casos. En cuanto a proyectos academia-industria, dos grupos acreditan participación en esquemas nacionales tipo CENIT y el resto, prácticamente la totalidad, lo han hecho en esquemas autonómicos, en proyectos de pequeña escala con uno o dos socios industriales.
- Internacionalización: dos proyectos coordinados centrados en dichas temáticas (aprobados en 2011), así como participación de otros dos grupos en consorcios 7PM.

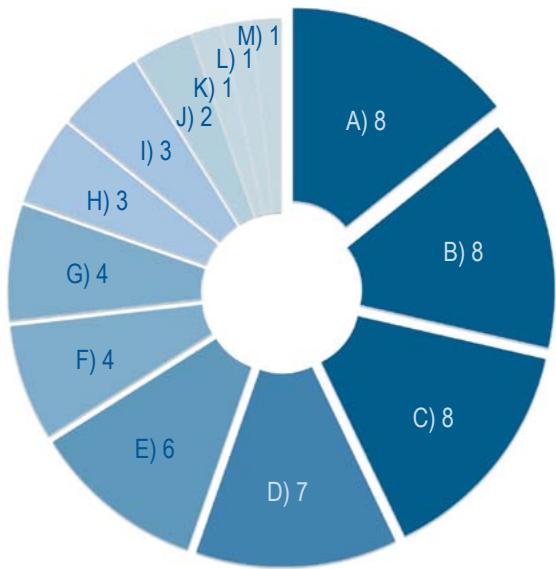


Figura 2.3 Distribución de los grupos de investigación activos en áreas que contribuyen al desarrollo de nanofármacos (número de grupos activos en cada área)

- A) NP poliméricas multifuncionales
- B) Nanovectores inyectables
- C) Nanovacunas
- D) NP inorgánicas
- E) Dendrimeros
- F) Encapsulación basada en aa.nucleicos
- G) NP activables por campos EM
- H) Hidrogeles
- I) Liposomas
- J) NP biomiméticas
- K) Implantes inteligentes para liberación controlada
- L) Nanocarriers activables por US
- M) Otros (*cell-based*)
- N) Microagujas (con valor cero, no se refleja en el gráfico)

02.04 Medicina regenerativa

De los sesenta grupos miembros de la Plataforma que respondieron a la encuesta, 22 declararon investigar en alguna o varias de las técnicas y métodos priorizados en el Roadmaps 2020 como fundamentales para el avance de la medicina regenerativa. Entre ellos, se distinguen dos perfiles:

- Doce grupos, pertenecientes a ocho centros diferentes, se podrían considerar especialistas en el área de medicina regenerativa, pues solo declaran actividad en las técnicas. Dominan diversas áreas y el total de sus tareas de investigación están dirigidas a ingeniería de tejidos y biomateriales.
- Los diez grupos restantes son fundamentalmente expertos en síntesis y caracterización de nanopartículas u otros nanoobjetos, cuya actividad se centra principalmente en la aplicación de las mismas a la liberación controlada de fármacos, acreditando también competencia en otras áreas de aplicación, tales como la regeneración tisular. Esta acreditación es más difusa y difícil de demostrar, según los datos recogidos en la encuesta, y se trata, en algunos casos, más de una intención o posibilidad de aplicación, que de resultados demostrados. De los diez grupos, la mayoría acreditan algún proyecto financiado en dicha área pero no publicaciones o patentes, por ejemplo.



Figura 2.4 Distribución de los grupos de investigación activos en áreas que contribuyen al desarrollo de la medicina regenerativa (número de grupos activos en cada área)

Analizando las respuestas de los grupos que podemos denominar *especialistas*, las áreas donde se observa una mayor masa crítica son:

- Técnicas de micro/nanofabricación para *scaffolds* (andamios). (Número de grupos: siete).
- Análisis in vitro de interacciones bio/no bio a la nanoescala. (Número de grupos: ocho).

Las respuestas de los grupos denominados *no especialistas*, con origen y experiencia en liberación de fármacos como aplicación fundamental, se concentran en:

- Síntesis de nanopartículas funcionalizadas convenientemente para el control de la distribución de células y su alineación. (Número de grupos: seis).

En las dos áreas dominadas por especialistas, se observa como dato más significativo comparado con otras de las fortalezas del panorama un nivel de internacionalización inferior al esperado (no hay liderazgo de ningún proyecto 7PM, tan solo dos grupos participantes como socios en total), si consideramos que prácticamente todos los grupos acreditan publicaciones en primer decil o cuartil.

Los parámetros de transferencia también son menos optimistas que en algunas de las otras áreas comentadas, con tan solo un grupo con patentes licenciadas (mediante creación de una *spin off*) de entre todos ellos.

En cuanto a las debilidades del abanico de capacidades científico-técnicas, algunas técnicas complementarias (criopreservación, anclaje) registran un número muy bajo de respuestas (un grupo en cada caso). Asimismo, las técnicas quirúrgicas para implantar *scaffolds* in vivo solo son acreditadas por dos grupos.

- A) Técnicas micro/nanofabricación de *scaffolds*
- B) Nanopartículas para control de distribución/localización in vivo de células
- C) Nanoestructuras como sensores de biomoléculas específicas
- D) *Nanocomposites*
- E) Recubrimiento para biomateriales
- F) Optimización de cultivos celulares
- G) Hidrogeles funcionalizados para cultivo celular
- H) *Electrospinning*
- I) Diseño de biorreactores
- J) Métodos no invasivos para traceamiento in vivo de células
- K) Análisis in vitro de interacción bio/no bio
- L) Técnicas de cirugía optimizada y reproducible
- M) Técnicas de anclaje estable
- N) Técnicas de criopreservación



03 Mapa de capacidades de I+D+I en la industria

- 03.01 Metodología y contexto
- 03.02 Análisis de los resultados
- 03.03 Capacidades de I+D *versus* capacidades de innovación



03 Mapa de capacidades de I+D+I en la industria

03.01 Metodología y contexto

Durante el periodo 2010-2011 se realizaron una serie de «diagnósticos» de las capacidades e intereses en I+D+I de compañías españolas susceptibles de poner en el mercado productos o servicios considerados *nanomedicina aplicada*.

Un total de 35 empresas fueron estudiadas y analizadas en detalle. De ellas, una mayoría (25) pertenece a la Plataforma Española de Nanomedicina (datos 2012); catorce de ellas son miembros de la asociación empresarial ASEBIO (de las 14, un 85% son miembros de la Plataforma simultáneamente), y tres son miembros de la asociación empresarial FENIN.

Dicho análisis de las capacidades de la industria española se realizó dentro del plan de trabajo de Nanomed-UII, la Unidad de Innovación Internacional (UII) asociada a la Plataforma Española de Nanomedicina. El proyecto Nanomed-UII (2009-2011) tenía como objetivo principal incrementar la participación de las empresas españolas en proyectos europeos (7PM) en nanomedicina y temáticas relacionadas. Como herramienta de partida para poder facilitar su participación con éxito, se realizó un profundo trabajo de campo para conocer tanto las barreras de las empresas de cara a su participación y liderazgo de consorcios europeos, como lo que dificultaba la adopción de la nanotecnología en el proceso de desarrollo de productos farmacéuticos y médicos.

En cuanto a la metodología, tras la identificación del contacto más adecuado en cada una de las empresas, se realizaron una serie de entrevistas completadas por teléfono y correo electrónico, así como estudio de materiales facilitados por las empresas, fundamentalmente de carácter público (memorias de actividad, webs, etc.) para extraer tanto detalles sobre la estrategia y líneas de negocio y planes de desarrollo de nuevos productos, como líneas de I+D prioritarias para la compañía, su capacidad e interés para desarrollar dichas líneas de I+D internamente o en colaboración con grupos académicos u otros socios empresariales, así como su experiencia en la participación

y liderazgo de consorcios para canalizar dichas colaboraciones, con uso de fondos públicos.

A partir de este material de base, se analizó la información conjuntamente con representantes de las compañías para identificar las técnicas a la nanoescala que podían ofrecer un claro valor añadido para conseguir los nuevos productos que se planteaban.

Para conducir las entrevistas, se confeccionó un guión con diversas secciones y subsecciones para dirigir la conversación (vease el *anexo 1A*). El énfasis de la entrevista y el proceso de recogida de datos se centraba en identificar los intereses, preocupaciones y estrategia de la empresa. El objetivo, siempre en un marco de confidencialidad y con el objeto de contribuir al presente estudio, era conocer qué productos de valor añadido desean lanzar al mercado nuestras empresas en un futuro a medio plazo, así como tener más información sobre en qué momento de su desarrollo se encuentran, sin incidir en qué tecnologías se estaban utilizando o se pretendían utilizar para conseguir dicho objetivo, ya que podrían seguirse diversas estrategias y combinarlas.

En un segundo paso, se trabajó con las empresas en identificar su grado de experiencia y exposición a las nanobiotecnologías. Este grado variaba notablemente entre las empresas miembros de NanoMed Spain y el resto. Entre estas últimas, algunas compañías ya eran conscientes de que ya estaban utilizando nanotecnología en alguna de las fases de desarrollo de su producto, tanto internamente como a través de sus colaboradores, como componente de instrumentación de última generación adquirido a otras compañías, por ejemplo. En otros casos, las empresas no habían estado expuestas con anterioridad a la nanotecnología, pero eran claras beneficiarias de la misma cuando definían sus intereses.

Por razones de confidencialidad, se listan las empresas estudiadas pero no sus respuestas exactas.



03.02 Análisis de los resultados

En la *figura 3.1*, se recoge la distribución geográfica por comunidades autónomas de las distintas empresas, así como la información sobre el tamaño de cada una de ellas (*spin off/start-up* de alto valor tecnológico; PYME < 250 empleados; gran empresa y pertenecientes a un grupo empresarial).



Figura 3.1 Tipos de empresa y localización

Geográficamente se observa una concentración en Cataluña, Madrid y País Vasco-Navarra. En lo referente a las empresas de la Plataforma Española, la distribución entre Cataluña y Madrid es más equilibrada, sin embargo, en dicho estudio, la desviación observada es resultado de la concentración de empresas de tecnologías médicas así como empresas biotecnológicas en el *cluster* catalán. Las empresas analizadas se distribuyen en los sectores bio-

tecnológico, tecnologías médicas, farmacéutica, química e ingeniería. Entre las empresas del sector biotecnológico, la inmensa mayoría de las empresas estudiadas se centran en productos y servicios para la salud humana. Dentro de las empresas en el sector de tecnologías médicas, coexisten empresas dedicadas al diagnóstico in vitro y empresas de dispositivos (electromedicina, por ej.).

Las líneas de negocio prioritarias de las empresas estudiadas se centran en el diagnóstico (incluyendo técnicas de diagnóstico molecular e ingeniería), así como aquellas centradas en desarrollo de fármacos (mayoritariamente biomoléculas, frente a moléculas pequeñas de síntesis química). También es significativa la presencia de empresas que trabajan en el desarrollo de servicios (de alto valor añadido) y productos para la realización de I+D en empresas de sectores farma, biotecnología y *medtech*, que podríamos calificar en cierta manera de *industria de la ciencia*. En este segundo grupo se ubicarían las empresas centradas en el desarrollo de ensayos preclínicos, protocolos de caracterización, cultivos y reactivos, así como las empresas de síntesis de entidades químicas (nanopartículas) para terceros y las de bio/quimioinformática.

En cuanto al modelo de negocio, la mayoría de las compañías apuestan por trabajar en las fases de descubrimiento y desarrollo temprano, sin plantearse llegar a la comercialización. Su modelo está basado en la construcción de alianzas para la consecución de los ensayos clínicos correspondientes con vistas a conseguir poner el producto en el mercado. Las empresas que desarrollan productos de diagnóstico, por el contrario, sí que tienen por objeto la comercialización del producto final terminado (a través de una red comercial propia o de distribuidores), posiblemente por la menor complejidad de la fase de validación clínica.

Tal y como se hace evidente en el análisis del sector dispositivos médicos, entre las compañías con I+D propio se encuentran empresas que trabajan en biosensores, otras especializadas en la fase de ingeniería de los dispositivos y empresas biotecnológicas centradas en el descubrimiento y validación de marcadores. Se observa, por tanto, una fragmentación de la cadena de valor que daría lugar al producto final.

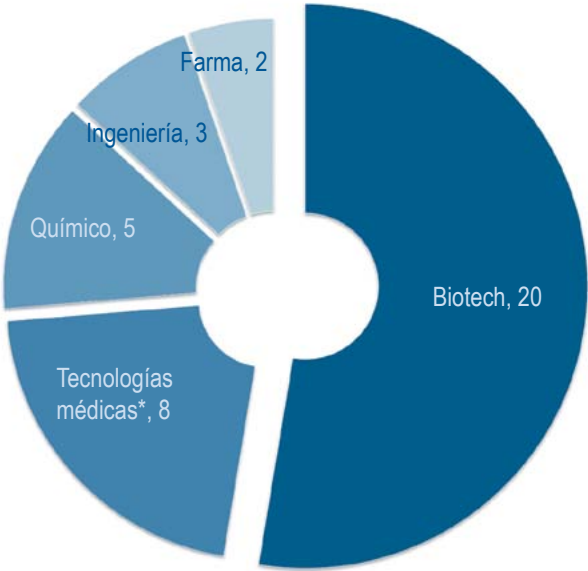


Figura 3.2 Distribución de las empresas estudiadas por sector industrial.
* Tres empresas se definen tanto como pertenecientes al sector biotecnología como medtech, y pertenecen a ambas asociaciones empresariales.

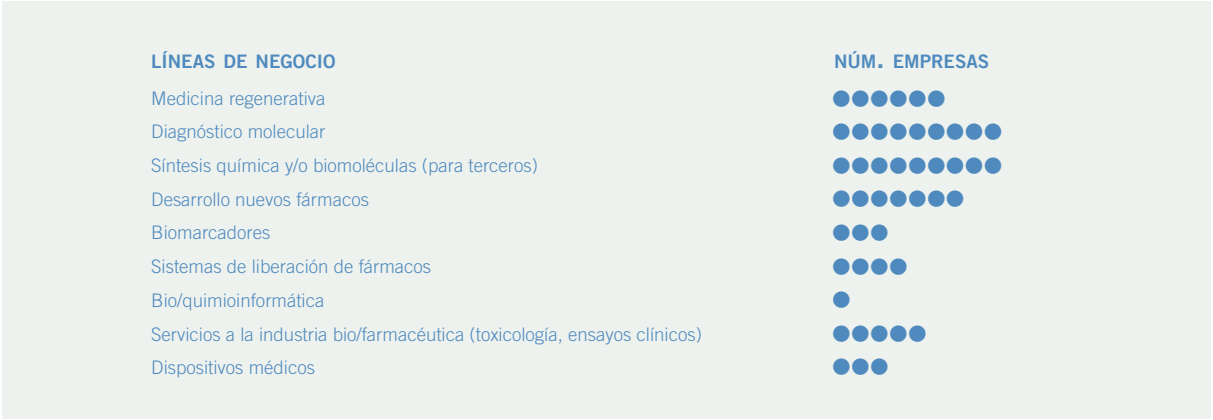
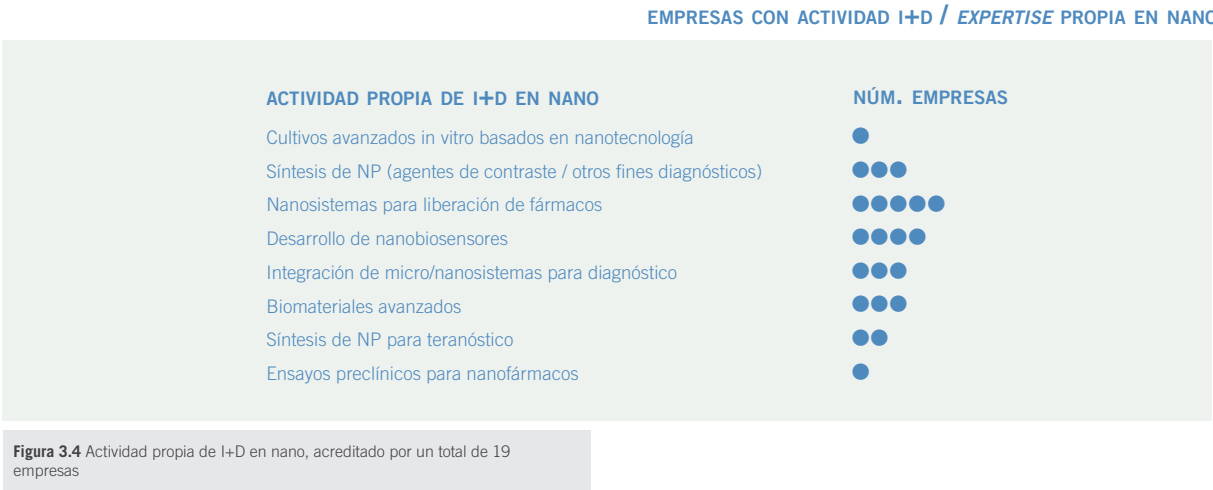


Figura 3.3 Líneas de negocio actuales de las empresas analizadas en el estudio
Nota: Algunas de las compañías declaran actividad en más de una de las líneas.

En cuanto al grado de conocimiento y exposición de las compañías de las nanobioteecnologías y su aplicación para el desarrollo de productos dentro de las líneas de negocio identificadas como prioritarias, 19 de las empresas estudiadas acreditaban competencia en áreas de nanomedicina (54% del total). La distribución de dichas capacidades internas de I+D se reflejan en la figura 3.4. De

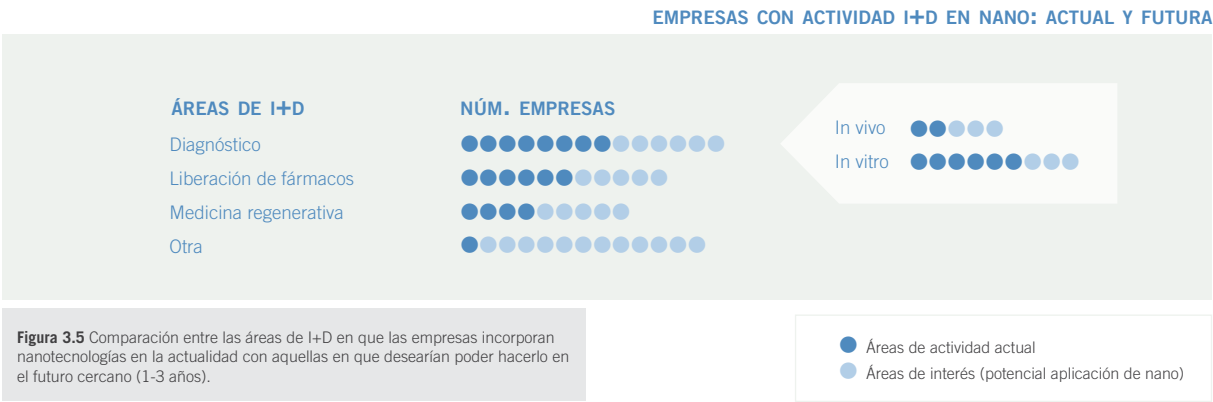
las empresas que acreditan competencia en la aplicación de nanobioteecnologías en el desarrollo de sus productos futuros, un 90% corresponde al perfil de start-up, y en numerosos casos (55%), corresponden a compañías tipo spin off surgidas de grupos que figuran entre los miembros de la Plataforma Española de Nanomedicina.



En cuanto al resto de las compañías estudiadas, se podrían dividir en dos grupos:

1. Las que conocen las posibilidades (al menos en parte o para alguna línea concreta de su interés) de las nanobioteecnologías para fortalecer sus posibilidades de nuevos negocios, incluso están en fases incipientes de colaboración con grupos académicos u otras empresas para conseguir este objetivo en procesos de «innovación abierta» (20%; 7 empresas).

2. Las que todavía no han considerado su introducción y aplicación en sus *pipelines* actuales. (24%; 9). En total, 33 de todas las empresas consultadas, y tras un análisis minucioso y comparativo de las posibilidades de la nanomedicina y los productos de futuro que desearían poner en el mercado, estarían interesadas en incorporar potencialmente en el futuro inmediato I+D en nano en sus líneas de actividad prioritarias. La figura 3.5 muestra las áreas de I+D actuales que incorporan competencia en nano, propio o mediante colaboraciones, así como las potenciales.



03.03 Capacidades de I+D versus capacidades de innovación

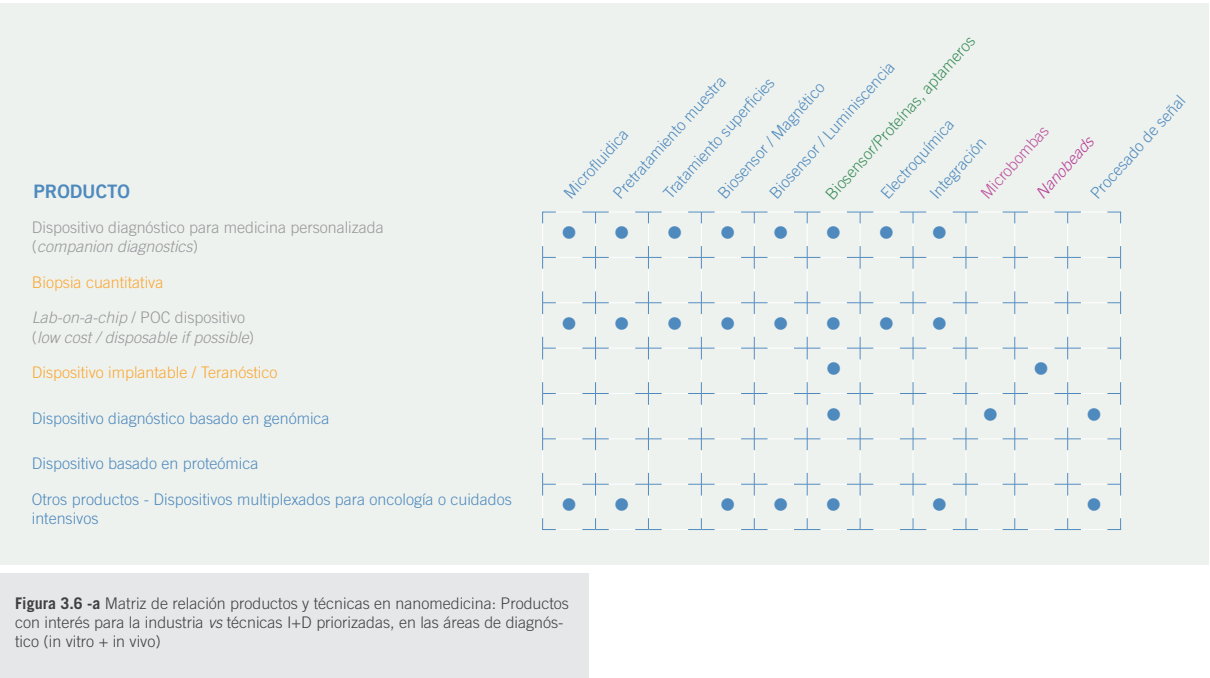
El fin último del ejercicio de mapeado realizado es obtener una visión global de si la investigación llevada a cabo en nanomedicina por parte de los grupos/centros académicos serán efectivamente «aprovechables» por las empresas españolas de los sectores bio/farmaceútico y de tecnologías médicas para poner en el mercado productos innovadores.

Tras analizar en la sección anterior el grado de familiarización, exposición y adopción de las empresas en cuanto a la aplicación de la nanotecnología al sector salud y de sus líneas de I+D actuales y planeadas, se ha procedido a enlazar los productos señalados como de interés por las empresas entrevistadas con el listado de «aplicaciones dirigidas» (*targeted applications*) en nanomedicina destacadas en el Roadmaps 2020. Dichas aplicaciones representan de manera genérica los diversos tipos de producto de alto valor innovador basados en la convergencia de las técnicas identificadas como prioritarias en nanomedicina, así como IT y otras tecnologías complementarias.

Para cada aplicación dirigida, se identifican las técnicas capacitadoras que la facilitan y le aportan su valor innovador. Por tanto, en el último paso del análisis, se relaciona el potencial investigador en España en las respectivas técnicas, utilizando los datos presentados en la sección 2.

En las tres matrices de las figuras 3.6 -a, 3.6 -b, 3.6 -c, (diagnóstico, nanofármacos, medicina regenerativa) se representan en el eje horizontal las tecnologías prioritarias en nanomedicina y en el eje vertical las aplicaciones dirigidas o posibles productos que se pueden desarrollar integrando estas diversas técnicas en las que la industria europea está interesada. Cada punto de encuentro, indica que una de las tecnologías priorizadas contribuye de manera decisiva al producto.

El código de colores de productos y tecnologías se interpreta de la siguiente forma: las técnicas y los métodos en que se ha identificado una fortaleza en el tejido investigador español se señala en color verde; el violeta señala una debilidad; el gris indica en qué productos existe mayor capacidad de innovación por parte de las empresas españolas, y en caso de menor o ninguna innovación se usa el naranja. La capacidad de innovación y transferencia incluye tanto el interés en los productos y líneas de negocio que los incluye, como que dichas líneas de I+D estén ya presentes, interna o externamente, en la estrategia de la compañía.



PRODUCTO VS TECNOLOGÍAS NANOFÁRMACOS

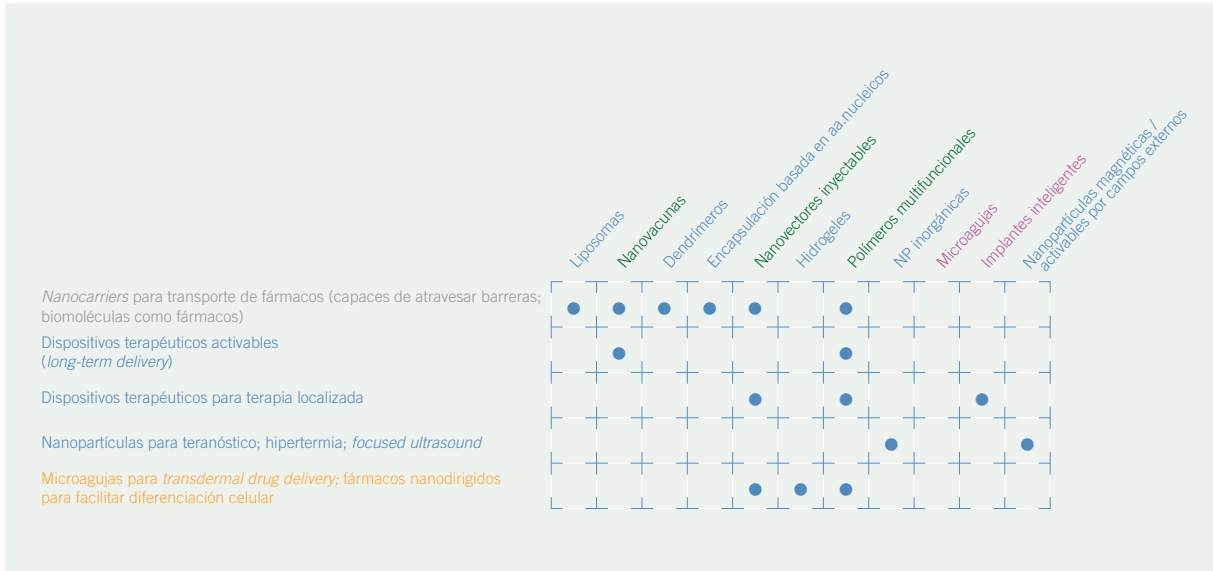


Figura 3.6 -b Matriz de relación productos y técnicas en nanomedicina: productos con interés para la industria vs técnicas I+D prioritizadas, en las áreas de nanofármacos

Estas matrices nos permiten identificar «océáanos de oportunidad» en determinadas áreas para una transferencia directa de tecnología en nuestro país, en el sentido de absorber y desarrollar la I+D exploratoria de los centros académicos en la industria. Dichos «océáanos» corresponderían a las áreas donde existe una fortaleza a nivel científico y coincide con el interés industrial.

Por tanto, en aquellas técnicas «verdes» que se encuentran con productos «grises» serían las áreas donde la capacidad de innovación resultaría más evidente, y donde sería también interesante evaluar la información complementaria en la sección 2 de la capacidad para la transferencia ya existente (experiencia en proyectos academia-industria).

Existe tanto una abundancia de capacidades técnicas por parte de los centros académicos como un interés y un conocimiento de dichas posibilidades por parte de las empresas/sector privado.

Por el contrario, las áreas donde una técnica «verde» se encuentra con un producto «naranja» pueden indicar dificultades de absorber la excelencia académica por parte de nuestras empresas. Donde un producto «gris» se encuentra con tecnologías en «violeta» podría indicar que las necesidades de conocimiento científico-técnico requerido para el desarrollo de un producto con futuro en el mercado no está accesible en nuestro país.

PRODUCTO VS TECNOLOGÍAS MEDICINA REGENERATIVA

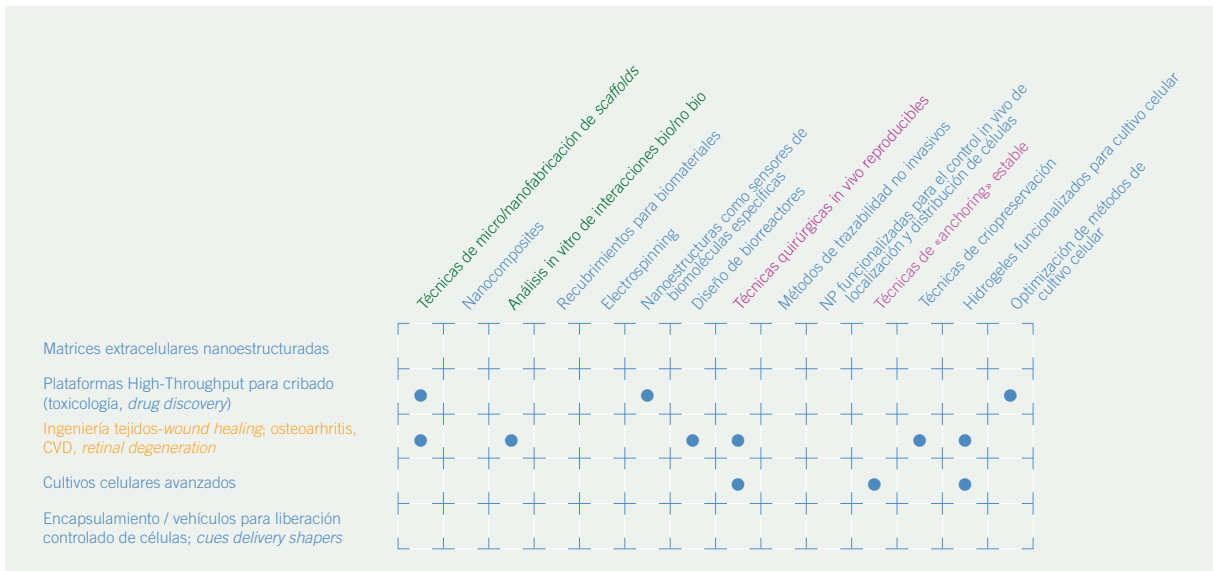


Figura 3.6 -c Matriz de relación productos y técnicas en nanomedicina: Productos con interés para la industria vs técnicas I+D prioritizadas, en las áreas de medicina regenerativa



04 Oportunidades, barreras y recomendaciones para la innovación

- 04.01 Introducción
- 04.02 Diagnóstico
- 04.03 Nanofármacos
- 04.04 Medicina regenerativa



04 Oportunidades, barreras y recomendaciones para la innovación

04.01 Introducción

La nanomedicina se presenta como un campo con un gran potencial a la hora de transferir conocimientos al sector productivo, pero para conseguirlo es necesario identificar aquellos retos y barreras que pueden obstaculizar su desarrollo. El objetivo principal de la *sección 4* es hacer una lectura crítica del panorama español en base al mapa de capacidades expuesto en las *secciones 2 y 3*, a fin de detectar áreas de mejora en la transferencia tecnológica y clínica de nuestro caudal investigador, sin perder de vista el escenario actual global.

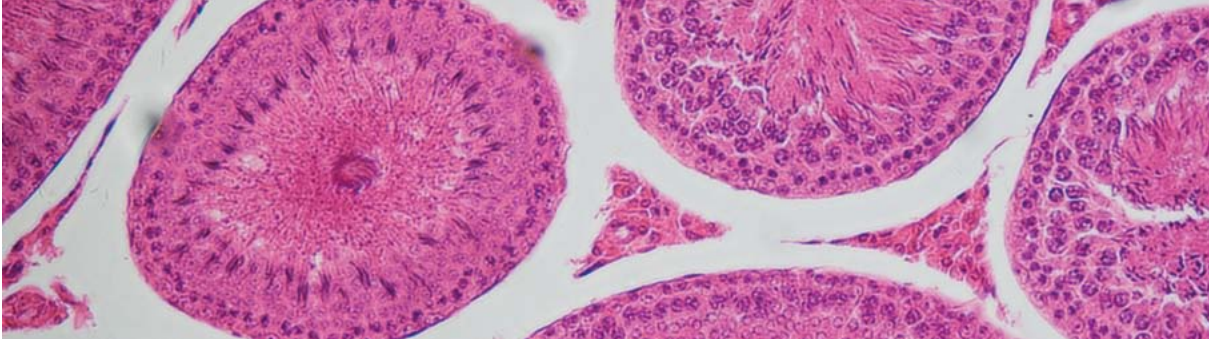
Para ello se celebró un taller con la participación de los tres grupos de trabajo verticales en que se organiza la Plataforma el 1 de febrero 2011, con la asistencia de ochenta expertos entre científicos, representantes de compañías miembros de la Plataforma y Administraciones (tanto representantes de las agencias financiadoras como de la Agencia Española del Medicamento). Dicha jornada tenía como propósito validar el trabajo realizado para el *mapping* elaborado, revisando las técnicas priorizadas en el Roadmaps 2020 que servían de base al mismo, así

como la cercanía a la clínica y retos técnicos por resolver. El escenario global de dicha revisión se refiere a la realización de ensayos clínicos, regulación, protección de la propiedad intelectual en estos campos, entre otros aspectos no tecnológicos que afectan a la innovación.

Los líderes de los diversos grupos de trabajo han elaborado la condensación de la discusión, notas y presentaciones de dicha jornada, como expertos en las diversas temáticas, para identificar oportunidades y barreras para la realización de las mismas, así como sugerir recomendaciones que servirán para minimizar dichas barreras. El objetivo último de las recomendaciones será mejorar la tasa de conocimiento transferida a la industria y, en última instancia, a la clínica en nuestro país. Todo ello con la finalidad de que las inversiones en I+D puedan contribuir a fortalecer la competitividad de las empresas españolas en los sectores asociados a la salud.

Los principales contribuidores a la *sección 4* están listados en el *anexo 2B*.





04.02 Diagnóstico

04.02.01a Diagnóstico in vitro. Escenario global y oportunidades

El término *diagnóstico in vitro* describe la integración en la práctica clínica del diagnóstico molecular, aplicaciones de tratamiento de datos y nuevas plataformas de detección diferencial, con el objetivo de mejorar la atención al paciente. Una parte importante del diagnóstico contempla la detección de biomarcadores de enfermedades mediante sistemas sencillos que confirmen o descarten patologías en las consultas de atención primaria o en planta, sin tener que pasar por el laboratorio, lo que se denomina *instrumentos* point of care (pruebas cerca del paciente, se utiliza con frecuencia el acrónimo POCT).

La aplicación de la nanobiotecnología permite mejorar las oportunidades del sector de tecnología sanitaria poniendo en el mercado pruebas de laboratorio sencillas, capaces de orientar o confirmar un diagnóstico en minutos a dos niveles, tanto en la detección de biomarcadores validados para el diagnóstico de patologías, como en la optimización de los tratamientos con fármacos mediante previas pruebas de análisis genético. Además, permite integrar la realización de varios ensayos simultáneamente, pudiendo optar desde el ensayo individual hasta el ensayo de múltiples muestras en el mismo momento sin que esto suponga un aumento de coste (multiplexado).

Dicha aplicación permite unos análisis más rápidos, y precisos, de gran sencillez comparados con los protocolos estándar existentes, con lo que pueden ser operados por personal no especializado. Además, los sistemas analíticos basados en nanobiotecnología utilizan menor cantidad de muestra inicial: una ventaja adicional muy relevante en el área de oncología, por ejemplo. La miniaturización también podría permitir un ahorro en costes materiales al fabricante. Aunque para incrementar la competitividad de las empresas, la innovación en nanobiotecnología debe aportar seguridad y eficiencia, dando como resultado un conocimiento más exhaustivo del estado del paciente con las pruebas realizadas con estos nanodispositivos *versus* el conocimiento proporcionado por las técnicas actuales, más allá de una reducción de costes.

El papel que debería cubrir a día de hoy la nanotecnología en el ámbito del diagnóstico in vitro también debería contemplar la automatización, evitando al usuario la manipulación de muestras que implique posibles contaminaciones, todo ello sin perder la sensibilidad y especificidad del ensayo.

El objetivo esencial de estas técnicas es que sean pruebas de rutina en los laboratorios, con posibilidad alta de implantación en los mismos, que sean precisas, rápidas, sensibles y específicas, lo que supondría una optimización de los recursos, teniendo en cuenta que se ahorraría en el gasto sanitario al tener determinado el causante de una infección, o un paciente respondedor o no a un determinado tratamiento. La dificultad radica en que el sector sanitario tenga capacidad de incorporar estas técnicas innovadoras por su coste inicial, que siempre será más alto que la técnica actual. Para la adopción de estas nuevas tecnologías de acompañamiento diagnóstico hay que tener en cuenta la formación del clínico que va a prescribir esta técnica. En cuanto al área de microbiología, las técnicas de diagnóstico avanzadas permiten determinar de forma simultánea todos los microorganismos presentes causantes de una infección con gran sensibilidad, pero el hecho de que las técnicas convencionales solo determinen uno o dos microorganismos hace que el clínico se encuentre con un interrogante a la hora de determinar el significado clínico de la presencia de más microorganismos asociados a una infección.

Es interesante considerar el siguiente dato: actualmente las técnicas de diagnóstico in vitro apenas representan un 2% del coste sanitario y, sin embargo, siete de cada diez decisiones clínicas se basan en los datos que aportan, y repercuten en el tratamiento a seguir, lo cual significa una disminución real de los costes sanitarios.

04.02.01b Diagnóstico in vivo. Escenario global y oportunidades

Las principales técnicas de diagnóstico in vivo utilizadas en la clínica hoy en día son la imagen de resonancia magnética (MRI), la imagen nuclear (PET) y la tomografía computerizada (CT). Asimismo, en fases preclínicas y caracterización de modelos animales cabe destacar la utilización de las herramientas ópticas, tales como la microscopia 3D. Los parámetros que permiten «puntuar» la calidad que nos ofrece un sistema de imagen diagnóstica serían el contraste anatómico, el contraste funcional/molecular, la resolución espacial, la penetración y la seguridad para el paciente. La resonancia magnética ofrece la mejor combinación de todas ellas y, por tanto, es una de las herramientas diagnósticas preferidas, sobre todo en oncología.

Se podría hablar de dos niveles de innovación en las oportunidades que ofrece la aplicación de la nanotecnología a la imagen médica: la innovación incremental y la disruptiva. En el ámbito de la innovación a más corto plazo y de menor riesgo, están las mejoras de las prestaciones en sensibilidad y especificidad de los sistemas establecidos mediante la utilización de nanoobjetos como agentes de contraste. Dichas mejoras abren la posibilidad a detectar procesos que ocurren a nivel celular, por ello se habla de *imagen molecular*.

En el ámbito disruptivo, dichos sistemas de imagen molecular serán utilizados como sistema de monitorización en tiempo real de nanofármacos (nanosistemas transportadores de agentes terapéuticos capaces de ser liberados de

forma dirigida y controlada), e incluso de guiado y control de dichos agentes terapéuticos. Estas herramientas «teranósticas» son consideradas uno de los productos más ambiciosos y arriesgados del amplio abanico derivado de la nanomedicina.

Las técnicas de imagen son fundamentales tanto en el desarrollo de nuevos agentes diagnósticos como terapéuticos basados en nanosistemas ya que permiten el estudio de su comportamiento in vivo (biodistribución, farmacocinética y farmacodinámica, eficacia para alcanzar el tejido u organo diana). El diseño y la puesta a punto de protocolos adecuados para dichos estudios preclínicos no resulta trivial, si bien no necesita un desarrollo intrínseco de nuevos aparatos e instrumentos.

Al contrario que en el diagnóstico in vitro, los estudios disponibles y la información acumulada por las empresas líderes en tecnologías médicas no demuestran una reducción de costes por la introducción de las mejoras basadas en nanotecnologías. La adopción de las nuevas herramientas, sin embargo, no es compleja, pues no representa un cambio sustancial respecto a la práctica clínica establecida. Para la introducción de dichas innovaciones, al evaluar el coste-beneficio hay que tener en cuenta que incrementa de forma muy sustancial y demostrable el valor para el paciente.

04.02.02 Retos y barreras

El área de diagnóstico, in vitro e in vivo, está muy industrializada en Europa, posiblemente por la menor existencia de barreras reguladoras (veáanse las secciones siguientes). La ciencia básica resulta suficiente y los conocimientos requeridos están más relacionados con la «ingeniería» y la integración del conocimiento disperso entre diversas áreas de conocimiento.

Hay que tener en cuenta que existen desarrollos de sistemas de detección basados en nanotecnología que han pasado exitosamente la prueba de concepto pero que no se han practicado ensayos en muestras reales.

Para el desarrollo de dispositivos de diagnóstico in vitro, se debe ir más allá de desarrollar un sistema de detección para una determinada molécula. Es preciso integrar diversos nanosensores en un dispositivo final que pueda enfrentarse al análisis de matrices biológicas complejas, que exigen muchas veces un pretratamiento (extracción, centrifugado; basado por ejemplo en sistemas microfluídicos), y para hacer un producto verdaderamente *point-of-care* deberán integrarse en el dispositivo. Hay que prever la dificultad de sistemas universales y transferencia de conocimiento y tecnología para casos concretos. También hay que resolver los problemas asociados a la integración de las moléculas biológicas de reconocimiento en los sistemas nano de detección (relacionados con la alta relación superficie/volumen de los sistemas *Lab-on-a-chip* y la tendencia a la absorción inespecífica de las moléculas biológicas en ellos). En algunos casos, las moléculas biológicas empleadas como elementos de reconocimiento reducen su funcionalidad al situarse en un entorno inerte/inorgánico de un sistema nano.

En el caso del análisis realizado en la sección 3, el diagnóstico in vitro y el diagnóstico in vivo son dos situaciones opuestas en cuanto a compañías capaces de dirigir y absorber el capital de ideas que surgen del mundo académico español. Al tratarse de mercados más maduros y con cadenas de valor definidos, la falta de una presencia industrial española se convierte en una barrera de difícil solución.

En el caso concreto de los dispositivos de diagnóstico in vitro, conseguir una mejor interrelación entre los médicos

en práctica clínica y los investigadores involucrados en el desarrollo tecnológico también es crucial. Los clínicos disponen de una información que es clave para alcanzar un resultado exitoso, pero en muchos casos esa información no resulta evidente a primera vista, ni para el propio médico sin una reflexión dirigida ni para el investigador, que por supuesto, ignora el escenario clínico a priori. El responsable del diagnóstico puede ser un médico de familia o un especialista que atiende a pacientes en un centro de atención primaria, o bien una enfermera. Dichos perfiles están muy volcados en las necesidades asistenciales, como es lógico, y no tienen las oportunidades de relación del investigador de perfil tecnológico.

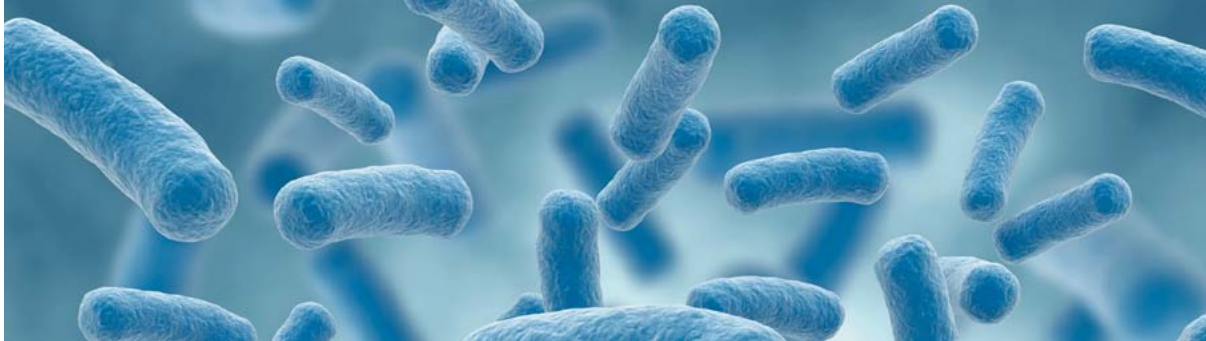
En los diagnósticos in vivo, dicha interacción es más fácil de construir y vertebrar. La interacción con el cirujano es más fácil de conseguir e integrar desde fases más iniciales en desarrollos de nuevos instrumentos. Sin embargo, la empresa implicada tiene un rol muy importante, pues las mejoras en nanotecnologías suelen representar, precisamente «mejoras» incrementales sobre equipos que los cirujanos o radiólogos ya operan y utilizan en los hospitales.

Las actuales técnicas de diagnóstico se orientan a cuatro áreas principales: el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento y los estudios epidemiológicos, y en especial para el estudio de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, oncológicas e infecciosas.

Pese a los importantísimos avances científicos y tecnológicos en el campo de la nanotecnología que se han visto plasmados ya en nuevos prototipos de diagnósticos y en nuevas metodologías, es necesaria la resolución de los problemas técnicos derivados de la aplicación de las nuevas tecnologías y el abaratamiento de los costes. El coste sanitario no debería aumentar porque la tecnología sea más innovadora o rápida o sensible, ya que esto imposibilitaría su introducción en los sistemas hospitalarios. En el caso de estos nuevos métodos de diagnóstico o monitorización, no se dispone de evaluaciones de costes directas.

04.02.03 Recomendaciones

- Apoyar las fases de tecnología aplicada, en las etapas intermedias entre ciencia básica y finalización de producto, mediante la financiación de proyectos en fase de desarrollo. La actual situación sugiere que para impulsar la innovación en dispositivos diagnósticos basados en nanotecnología sería recomendable fomentar ayudas competitivas que partiesen de una prueba de concepto que haya funcionado previamente, que alcancen hasta la fabricación de un prototipo evaluado con muestras reales, para el que se haya realizado una valoración de costes y escalado, así como de integración en el caso de herramientas in vitro. En la evaluación de solicitudes para la financiación de proyectos, se recomendaría partir de la evaluación «post» de otros proyectos de investigación básica/frontera para las diversas partes que han de constituir la herramienta diagnóstica, y que asimismo se tuviera en cuenta un conocimiento de la realidad clínica de la aplicación propuesta. Una aplicación concreta tendrá una necesidad de multiplexado si ha de depender de numerosos marcadores o de respuesta muy rápida por tratarse de una decisión de emergencia, pero el conocimiento clínico será el que ha de provocar la demanda del reto tecnológico.
- Construir entornos que permitan un intercambio fluido y habitual entre el ámbito investigador de corte tecnológico y el ámbito asistencial, que permita a los clínicos implicarse en mayor profundidad en el desarrollo de herramientas diagnósticas. Dichos entornos implican desarrollar programas de intercambio de personal por periodos cortos, que favorezcan el conocimiento de los tecnólogos del entorno clínico de utilización de las herramientas y protocolos, y a la inversa, permitan al personal asistencial estrechar su relación con el mundo investigador. Para este segundo objetivo, sería recomendable permitir que dicha colaboración sea valorizable como créditos de formación.
- Establecer una colaboración activa entre academia e industria, fomentando un conocimiento sistemático del científico del flujo de trabajo y los procesos de la industria para poner un producto en el mercado, así como la consolidación de la figura en las compañías de un contacto con el mundo académico, que permita optimizar intercambios. Ello podría ayudar a llevar cabo proyectos de innovación con menos problemas posteriores en aspectos como gestión de calidad y precios de materiales, o tiempo de suministros. Al tratarse de proyectos con un entorno regulatorio más claro que los de nanofármacos o medicina regenerativa y, por tanto, con mayor industrialización, este factor es fundamental para salvar las barreras existentes.



04.03 Nanofármacos

04.03.01 Escenario global. Oportunidades

La comercialización de productos médicos y farmacéuticos basados en nanotecnología es una realidad, pero se puede considerar que se encuentra en un estadio inicial. En el caso concreto de las nanoterapias, un vistazo general del mercado farmacéutico indica que hay aproximadamente 20-25 productos comercializados. La cifra de nanomedicinas en desarrollos clínicos es aproximadamente el doble de los comercializados, y es muy abundante el número de desarrollos en fase preclínica. Este panorama es el propio de un área emergente, con un crecimiento exponencial en los últimos años. La oportunidad de negocio fundamental que ofrecen los nanofármacos está ligada al número cada vez inferior de moléculas terapéuticas nuevas identificadas y registradas. Por tanto, se utiliza la nanoencapsulación y estrategias similares para mejorar los tratamientos terapéuticos con moléculas ya conocidas.

En cuanto al área terapéutica de aplicación, las nanomedicinas comercializadas o en fases clínicas, en su gran mayoría son tratamientos utilizados en oncología, cuyo objetivo es optimizar el acceso del principio activo para su lugar de acción y evitar los efectos secundarios de este tipo de terapias. Los nanofármacos en el mercado generaron 1700 millones de dólares en 2009 y se estima que generarán 4800 millones de dólares en 2012 (NanoMarkets, 2009). Dichas cifras indican que, además de la mejora terapéutica, aportan un retorno económico muy interesante, aunque acompañado del inconveniente de que el desarrollo de una nanomedicina implica mayor inversión económica (también de tiempo), tanto a nivel de preclínica como clínica (conocer mecanismos de acción, posibles efectos secundarios nuevos, posibles sinergias).

Es una oportunidad la fabricación de dispositivos a escala nanométrica, cuyo tamaño permite a estos dispositivos

atravesar poros y membranas celulares. Asimismo, se puede aumentar la efectividad del medicamento mediante el control preciso de la dosis requerida y, al dirigirse selectivamente a los órganos, tejidos o células dañadas, se puede disminuir la toxicidad asociada al fármaco. Además, se pueden resolver problemas relacionados con la solubilidad del fármaco, y proporcionar alternativas a las vías de administración tradicionales, mucho más invasivas.

Por tanto, y a través de la consecución de estos objetivos, mediante el uso de la nanomedicina se ha conseguido hacer frente a varios de los problemas de los medicamentos tradicionales, entre los que se pueden citar:

- Baja solubilidad: aquellos sistemas como las micelas o los liposomas proporcionan al medicamento un ambiente tanto hidrofóbico como hidrofílico, aumentando de esta forma la solubilidad de la molécula.
- Daño del tejido al producirse la extravasación: la dispensación regulada de los sistemas de liberación puede disminuir o eliminar el daño a los tejidos debido a su accidental extravasación.
- Farmacocinética desfavorable: estos dispositivos protegen al fármaco frente a la degradación prematura o pérdida de actividad, por lo que además se requieren dosis menores.
- Baja biodistribución: la especificidad asociada a estos sistemas de liberación minimiza el volumen de distribución y ayuda a reducir los efectos secundarios que se puedan producir en órganos sensibles.
- Falta de selectividad para tejidos: estos sistemas de liberación pueden incrementar la concentración de la molécula activa en el tejido diana.

De forma más concreta, las oportunidades de la Nanomedicina en el sector farmacéutico (desarrollo galénico o de forma farmacéutica propiamente dicho), son las siguientes:

- Terapia tradicional: optimización del efecto terapéutico de un principio activo, mejorando el perfil posológico para asegurar el cumplimiento terapéutico y/o disminuyendo los efectos secundarios adversos.
- Terapia combinatoria: la tendencia actual en medicina es la prescripción de varios medicamentos para el tratamiento de una enfermedad, lo cual conlleva una ligera complejidad desde el punto de vista del cumplimiento posológico por parte del paciente. Este tipo de pautas son habituales en tratamientos contra el cáncer, o en enfermedades metabólicas, por lo que incluir varias moléculas en una única nanomedicina «polivalente» facilitará el cumplimiento del tratamiento.
- Desarrollo de nuevos biomateriales y nanoestructuras: estructuras biomiméticas y nanosistemas inteligentes, que respondan a estímulos biológicos y estímulos activables externamente.

- Desarrollo de sistemas de transporte y liberación de macromoléculas a través de barreras biológicas tales como la barrera sangre-cerebro, barreras mucosas (oral, nasal, pulmonar, ocular) y la piel: estos sistemas nanotransportadores podrían ser de aplicación para la administración de péptidos como la insulina, polisacáridos como la heparina, proteínas, anticuerpos monoclonales, etc. Dichos sistemas también serían los utilizados en terapia génica para la administración de ADN y ARN, cuya principal limitación radica en la dificultad para alcanzar el lugar de acción. Asimismo, cabe destacar su potencial en administración de vacunas y de anticuerpos.

De acuerdo con esto, las áreas terapéuticas más susceptibles de obtener un mayor beneficio de la Nanomedicina son las terapias oncológicas (ya que permiten la orientación selectiva de los tratamientos), cardiovasculares (mediante localización de las nanoestructuras a nivel cardiovascular) y neurológicas (mediante liberación de fármacos en el cerebro).

04.03.02 Retos y barreras

Los principales nanosistemas para el transporte y liberación de fármacos son las micelas, los liposomas, los dendrímeros, las nanopartículas, las nanocápsulas, los nanotubos y los conjugados poliméricos. En los nanofármacos se pueden diferenciar básicamente dos tipos de estrategias, en función de si se utilizan excipientes o polímeros conocidos y validados, o si por el contrario se opta por otros completamente nuevos. Las aportaciones de cada uno de estos sistemas son diversos, y los riesgos técnicos que conllevan son diferentes. En general, la incorporación de nuevos compuestos a formulaciones farmacéuticas tiene el inconveniente de que puede requerir una mayor inversión y tiempo que un desarrollo farmacéutico con un principio activo, ya que en el caso de la nanomedicina los prototipos presentan componentes que están formulados de forma diferenciada y específica.

El proceso de desarrollo de formas farmacéuticas con nuevas sustancias presenta una serie de necesidades que muchas veces pueden llegar a ser barreras:

- Caracterización completa del compuesto y sus metabolitos. Es imprescindible conocer cómo se degrada, qué metabolitos produce y qué efectos o riesgos tiene. Desde el punto de vista preclínico, es fundamental disponer de unas buenas herramientas analíticas para poder extraer información sobre farmacocinética y otros parámetros (mecanismo de acción, liberación de la molécula, metabolismo, etc.), así como conocer el perfil de seguridad. Cuáles son dichas herramientas analíticas no es una cuestión trivial en este contexto.
- Reproducibilidad entre lotes del producto. Inicialmente puede existir una gran variabilidad y es necesario estandarizar los procedimientos de trabajo (producción y calidad) para obtener compuestos reproducibles.

- Una vez que se obtiene un procedimiento de fabricación sólido, es muy importante tener un proceso escalable y viable a nivel industrial. Muchos desarrollos no alcanzan su fin porque no son rentables o viables en ese sentido.
- Incremento del número de formulaciones ensayadas para detectar posibles efectos de los nuevos componentes o sinergias (por ejemplo, en una 2ª fase clínica). En determinados desarrollos, se ha observado que la presencia de nuevas sustancias implica la necesidad de realizar una 1ª fase clínica para poner de manifiesto que la formulación o prototipo es totalmente tolerable y seguro.

Si se opta por utilizar excipientes conocidos, dichos materiales presentan una química y un metabolismo ampliamente caracterizados porque ya existen productos en el mercado con este tipo de compuestos, con aprobación de agencias regulatorias. Por ello, en este tipo de prototipos, los parámetros más relevantes dependen del propio procedimiento de encapsulación (rendimiento de producción, reproducibilidad interlote, etc.) y de cómo sea el comportamiento de la nanomedicina en el organismo (liberación, ritmo de degradación, estabilidad del principio activo en la formulación, etc.). Sin embargo, suele tratarse de sistemas bastante establecidos y desarrollados (micropartículas PLGA, liposomas, etc.) para una vía de administración también bastante definida (rutas parenterales).

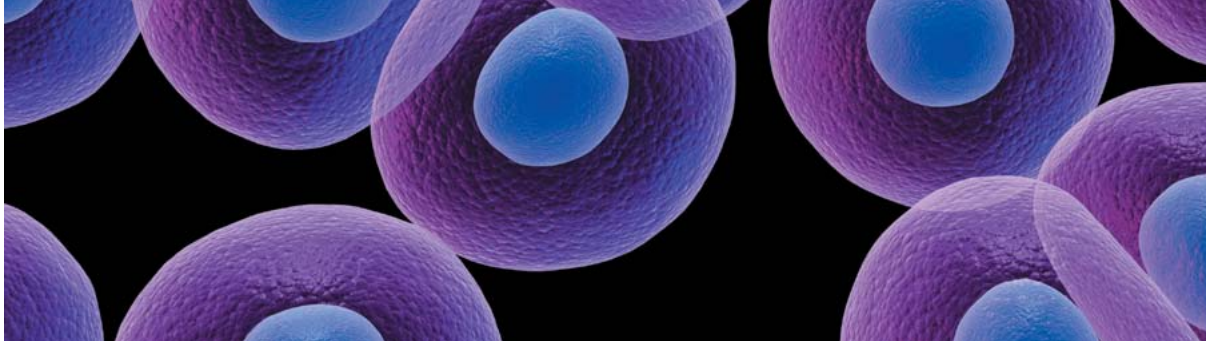
Más allá de las barreras de carácter técnico, el largo y confuso proceso de aprobación de nuevos materiales para su uso en salud humana por parte de las agencias regulatorias supone una barrera fundamental que, por supuesto, puede ser aún más importante y compleja con nuevos materiales.

04.03.03 Recomendaciones

- Desarrollo e implementación de una regulación aplicable a las nanopartículas, dentro de la cual es preciso considerar aspectos tan importantes como los que se citan a continuación:
 - El desarrollo de nuevos materiales biocompatibles.
 - Los ensayos de toxicidad in vitro e in vivo para las nanopartículas o sus productos de degradación adaptados convenientemente.
 - La estandarización de las técnicas analíticas de validación para confirmar la identidad, resistencia y estabilidad de las nuevas nanomedicinas.
 - La estabilidad de las nanopartículas en ambientes biológicos.
 - El desarrollo de formulaciones farmacéuticas que tengan una vida media aceptable.
- Cooperación entre distintos agentes en entornos de «innovación abierta»: El primer reto forma parte de las políticas científicas y hay consenso en que la cooperación entre grupos de investigación de diferentes disciplinas y la financiación de proyectos multidisciplinares, incluyendo programas de especialización, es fundamental para conseguir avances en esta materia. Los investigadores y expertos apuntan también que es necesario que exista una implicación de la investigación clínica para identificar las oportunidades que puedan surgir en este ámbito, además del impulso a la investigación en farmacocinética y farmacodinámica para identificar nuevas dianas farmacológicas y nuevos sistemas de liberación de fármacos.

Un nuevo producto derivado de la nanotecnología se enfrenta a ciertas barreras para su aprobación; por un lado, encajar este nuevo producto dentro de un sistema de clasificación determinado y por otro lado, que la agencia regulatoria implicada mantenga un nivel adecuado de experiencia científica en el campo de la nanomedicina, son dos factores clave para asegurar la innovación en el área de la nanofarmacia.

- Interdisciplinariedad. Se considera fundamental el fomento de las relaciones entre la universidad y la empresa, utilizando de forma eficaz las herramientas de transferencia de tecnología y resultados de investigación. La creación de redes y consorcios de colaboración, así como las facilidades para la creación de start-ups que medien entre el entorno académico y las farmacéuticas tradicionales (continuando con el modelo de colaboración más convencional de biotecnología y farmacia) contribuyen también a mejorar las perspectivas de la nanomedicina.



04.04 Medicina regenerativa

04.04.01 Escenario global y oportunidades

Como se ha reflejado en el documento Roadmaps 2020, la nanotecnología abre grandes posibilidades a la medicina regenerativa, al ofrecer la posibilidad de control y monitorización individualizada de la interacción biomaterial-célula, así como la nanofabricación del biomaterial utilizado como soporte.

En cuanto a las estrategias agrupadas bajo el nombre de *ingeniería tisular*, todas ellas hacen referencia a la creación de *scaffolds* que guíen el crecimiento celular o reemplacen a vías anatómicas o la creación de tejidos artificiales de mayor o menor complejidad. Los tejidos se componen de células (las células madre mesenquimales destacan como material con gran potencial de aplicación en un corto-medio plazo, dado el control adquirido sobre ellas y su capacidad de diferenciarse entre distintos linajes celulares) y de una matriz de soporte y alimentación. Por lo tanto, reproducir un tejido necesita de la interacción de células y materiales que remedien al máximo la matriz de soporte.

Por tanto, como se evidencia en las técnicas priorizadas por los expertos en el Roadmaps 2020, la nanotecnología cuenta con herramientas clave para generar el entorno adecuado para crear un verdadero sustituto tisular. Se está investigando en desarrollar nuevos biomateriales capaces de simular la matriz extracelular de diferentes tejidos, con otras propiedades fundamentales en regeneración (porosidad, tamaño de poro adecuado, biodegradabilidad). El uso de nanomateriales como matrices de soporte (*scaffolds*) para la regeneración de tejidos presenta varias ventajas frente a los biomateriales clásicos. Este hecho se debe principalmente a tres factores:

- a) La estructura nanométrica de los nanomateriales, ya que favorece la creación de un entorno que mimetiza las condiciones naturales, promoviendo los procesos de adhesión, diferenciación y crecimiento celular.
- b) La elevada área superficial, permitiendo una mayor absorción proteica. La nanotopografía tiene una gran influencia en las funciones celulares y en actividades como la adhesión, proliferación y diferenciación celular.
- c) La capacidad de liberación de biomoléculas.

La liberación de proteínas, péptidos, genes y otros factores de crecimiento de una forma secuencial es también importante en el crecimiento celular, puesto que regulan las actividades de regeneración.

Los expertos reunidos en la jornada celebrada señalaron que además de la aportación de la nanotecnología en productos finalistas, también es muy interesante su posible contribución a procesos indispensables para el desarrollo de nuevos productos médicos y farmacológicos, así como la contribución de la misma en el avance de las técnicas de terapia celular. Dichas oportunidades no quedaban suficientemente resaltadas en el documento elaborado por la Plataforma Europea de Nanomedicina.

Dentro de las aportaciones que la nanotecnología puede hacer en técnicas de terapia celular, se ha de recordar que el objetivo de cualquier tipo de terapia celular debe ser la implantación del número suficiente (por regla general, millones) de las células necesarias para conseguir el objetivo de recuperar la funcionalidad de la estructura orgánica en cuestión. Esto implica la utilización de técnicas que permitan la obtención segura de las dosis celulares necesarias. La mejor fuente para obtener un número ilimitado de células en el laboratorio son las células madre (sean embrionarias, mesenquimales o reprogramadas).

Dadas las variadas indicaciones terapéuticas en las que se plantea la utilidad de la terapia celular, dependiendo de la dosis celular indicada, la vía de aplicación y la naturaleza de la zona a tratar, es necesario diseñar un plan de terapia. Por todas estas variables, son diversas las aproximaciones que se pueden abordar en cuanto a la aplicación celular, desde la aplicación directa de una fracción celular obtenida directamente del tejido del paciente, sin que se lleve a cabo una manipulación sustancial, hasta la necesidad de amplificación *in vitro* cuando se requieren dosis altas o se espera la llegada limitada de las células a la zona lesionada, como en el caso de utilizar vías sistémicas de aplicación. Sin embargo, el protocolo de trabajo en laboratorio para conseguirlo no presenta todavía un adecuado grado de eficiencia, ni mucho menos está estandarizado.

Todos ellos son procesos vivos en los que las nanotecnologías pueden desempeñar un papel esencial, así como para resolver otros retos de la terapia celular: interacción de las células con el medio ajeno al que se transplantan o el hecho de que se sustituyen las células pero no todo el conjunto (célula y matriz extracelular).

En el corto y medio plazo, podrían plantearse objetivos de mejora de la situación actual caracterizada por una baja eficiencia de los procesos de obtención de células y por una baja supervivencia de las células una vez implantadas en el órgano diana. Cada hallazgo que suponga una mejora en cualquiera de estos procesos es protegible y aplicable a otras áreas de investigación en medicina regenerativa. Así, podría buscarse mejorar la eficiencia de los procesos de obtención del fenotipo celular deseado a partir de células madre. Entre las potenciales dianas de interés destacan el desarrollo de nanocapas de alimentación (*feeder layers*) que aumenten el proceso de expansión celular, la identificación de nanomateriales que mejoren el proceso de diferenciación celular o el desarrollo de nanosuperficies que influyan en el crecimiento y orientación de las células. El otro objetivo es mejorar la supervivencia de las células implantadas evitando reacciones inmediatas como la respuesta de rechazo inmunitario, la muerte celular por apoptosis o la inflamación. Estos objetivos podrían lograrse con la adición de moléculas o biomateriales y estrategias basadas en la nanotecnología con acciones antiinflamatorias, antiapoptóticas, tróficas, inmunomoduladoras, etc. La manipulación de los sistemas de activación/desactivación de moléculas que condicionan el crecimiento adecuado

de un implante (p. ej., bloqueo de señales moleculares que impiden la reinervación medular tras una sección de la misma) puede ser un claro objetivo del uso de nanomateriales u otras tecnologías. Lo son también los procedimientos que permitan ver la evolución anatómica y funcional del implante de un modo no traumático. La prevención de efectos adversos (formación de tumores) a través de nanotecnologías capaces de activar/desactivar genes relacionados con la inducción de cambios en la actividad celular, es un área de enorme potencial, por incidir en aspectos de seguridad.

En este contexto, la nanotecnología abre perspectivas de gran interés para la reprogramación celular controlada y a «gran escala». Las células madre reprogramadas o células pluripotentes inducidas (*induced pluripotent stem cells* o iPS, en terminología anglosajona) son células pluripotentes obtenidas a partir de células adultas humanas mediante la inserción de genes o proteínas de otro origen. Por tratarse de un hallazgo reciente (Yamanaka, 2008), la utilización terapéutica de células iPS todavía se encuentra en una fase inicial que requiere investigación básica de excelencia, para resolver dudas como su posible tumorigenicidad, así como mejorar su eficiencia. Además de las aplicaciones en medicina regenerativa, tanto por trasplante celular como en combinación con *scaffolds*, las células reprogramadas ofrecen perspectivas de futuro sumamente interesantes como base de plataformas de testado masivo de fármacos así como de modelización de enfermedades para la identificación de nuevas vías moleculares de señalización y nuevas dianas terapéuticas.

04.04.02 Retos y barreras

Los proyectos que explotan las oportunidades descritas en la sección 04.03.01 son todos ellos de enorme complejidad y de muy alto riesgo para los inversores. El sector presenta actualmente aún un nivel de baja industrialización en España (cifras ASEBIO 2011), aunque también refleja una situación global en este caso. El número de empresas directamente involucradas son *start-ups* de origen académico. Representaría el extremo contrario al sector diagnóstico: en particular si se trabaja con células reprogramadas, los proyectos plantean barreras que aún los sitúan en la fase de descubrimiento.

Desarrollar nuevos medicamentos dentro del marco regulatorio de la medicina regenerativa se presenta como un gran reto, ya que implica desarrollar un proceso escalable rentable, que mantenga las funciones biológicas del producto, así como la calidad del producto final y acorde con los requisitos regulatorios, sobre todo en aspectos de seguridad clínica. La brecha existente entre la investigación a pequeña escala que se realiza en un laboratorio y la fabricación de grandes volúmenes, es uno de los mayores obstáculos que hay que superar para lanzar nuevos productos basados en medicina regenerativa al mercado. El desarrollo de productos basados en la medicina regenerativa engloba procesos químicos, biológicos, moleculares, etc., cuyo escalado en la mayoría de los casos no es lineal.

Dichas dificultades se incrementan cuando dichos procesos pasan del «micro» al «nano».

Por otro lado, la fabricación de los medicamentos de terapia avanzada y, más concretamente, los medicamentos de ingeniería de tejidos, deben ajustarse a los principios de la *good manufacturing practice* (GMP) o normas de correcta fabricación (NCF), donde se establecen los principios y directrices de los procesos de fabricación de medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano. El cumplimiento de las GMP garantiza que los medicamentos se producen de manera homogénea y se introducen los controles del proceso adecuados para conseguir los niveles de calidad según su uso previsto.

El plan de traslación clínica debe tener en cuenta la fuente de obtención de las células más idónea, el proceso de fabricación GMP con las máximas garantías de calidad pero teniendo en cuenta un control de costes que realmente permita la llegada de la tecnología al paciente, un acondicionamiento final que mantenga la viabilidad celular hasta su llegada al entorno quirúrgico, un sistema de aplicación que permita la mínima manipulación posible del producto por el personal clínico e idealmente un proceso de aplicación mínimamente invasivo.

04.04.03 Recomendaciones

- Mejorar el conocimiento del marco regulatorio desde las fases de I+D básica: lo descrito anteriormente pone de manifiesto que los productos basados en la medicina regenerativa, si bien suponen una gran promesa para determinadas patologías, llevan asociado un alto riesgo de desarrollo, desde el punto de vista regulatorio y de industrialización, riesgos que por lo general recaen en las empresas biofarmacéuticas que afrontan el desarrollo y puesta en el mercado de este tipo de medicamentos. Por este motivo, las organizaciones centradas en la investigación de nuevos biomateriales, nanotecnologías, etc. con aplicación en la medicina regenerativa, deben conocer los obstáculos que implica el desarrollo de este tipo de medicamentos para poder ofrecer nuevas tecnologías en estado de desarrollo avanzado y minimizar así los riesgos asociados al desarrollo del producto final.
- Implementación de entornos GMP en los proyectos de investigación aplicada (fases preclínicas). La escasez de infraestructuras GMP en España limita la competitividad y capacidad de cooperación internacional de los grupos de investigación españoles en el área de la medicina regenerativa. Para eliminar esta limitación, se recomiendan medidas como las adoptadas por el MICINN para la creación y mejora de infraestructuras en medicina regenerativa; entre otras, las denominadas *salas blancas* (2009).
- Desarrollo de estrategias de protección y explotación de la protección intelectual generada en el largo y complejo proceso de terapias de medicina regenerativa basadas en nanobiotecnología. Implicación con la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM): formación tanto de investigadores, desarrolladores de negocio, emprendedores y gestores académicos. En la actualidad, la cadena de valor es aún poco clara, por lo novedoso del área y la necesidad de expandir el conocimiento antes de pensar en la traslación y, por tanto, es mejor prescindir de un planteamiento excesivamente finalista en estos proyectos. Los productos finales (implantes, agentes terapéuticos) resultantes de dicha actuación

controlada son de alto valor añadido, pero gran parte de los activos de propiedad intelectual protegible puede surgir de manera no dirigida durante el desarrollo de los procesos: por ejemplo, la creación de modelos de cultivo en 3D que remeden el microambiente celular, otro de los productos destacados en la hoja de ruta de la ETPN. Las tecnologías de nanofabricación posibilitan la construcción de estos modelos de microtejidos que podrían convertirse asimismo en la base de plataformas para el screening de fármacos que regulen el comportamiento celular.

- Favorecer la creación de *start-ups* y su posterior capitalización, así como la consecución de posteriores alianzas de dichas compañías con distintos socios en sectores biomateriales o farmacéutico, como política de innovación en un sector nuevo y de alto riesgo. Los emprendedores académicos podrían beneficiarse con formación continuada con expertos en propiedad intelectual para poder implantar las estrategias sugeridas en el punto anterior.
- Fortalecimiento institucional a nivel de I+D para conseguir acelerar la investigación clínica. Se recomienda promover las alianzas entre instituciones que centran su conocimiento en la biología celular con instituciones con investigadores expertos en nanotecnologías, para explotar su poder revolucionario en el campo de la medicina regenerativa. Dichas alianzas pueden concretarse en programas de intercambio de personal, formación y acceso a infraestructuras. Las interacciones a nanoescala entre las células y su microambiente (antes y/o después del implante) pueden y deben ser estudiadas mediante equipamientos de microscopía electrónica de *scanning* o de transmisión, microscopía de fuerza atómica y microscopía de fluorescencia, combinadas con técnicas de biología celular. Las herramientas idóneas de detección a dicha escala deben surgir asimismo de avances interdisciplinarios en nanobiotecnología.





05 Conclusiones

Las prioridades de la investigación en salud en Europa, así como en el resto de los países desarrollados se centran en estos momentos en el progresivo aumento de las enfermedades relacionadas con el cambio demográfico y el incremento de la expectativa de vida. Este hecho conlleva un incremento de la prevalencia de ciertas patologías, como los problemas cardiovasculares, diabetes y enfermedades neurodegenerativas, así como la cronificación de diversos tipos de cáncer. El mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes durante más años, haciendo esta meta compatible con la sostenibilidad del excelente sistema de atención sanitaria implantado en las últimas décadas, es el reto fundamental que debemos resolver con el desarrollo de nuevas terapias y sistemas de diagnóstico basados en nanotecnología.

En oncología, en particular, los resultados obtenidos en fases clínicas y preclínicas demuestran que la nanomedicina puede ofrecer respuestas a los retos más acuciantes: facilita herramientas de diagnóstico precoz, así como un seguimiento más cómodo y eficaz de la evolución de los pacientes durante el tratamiento, desde su casa o en clínica ambulatoria. Asimismo, el desarrollo de nanomedicamentos más seguros y fáciles de administrar disminuye los efectos citotóxicos de agentes terapéuticos de probada eficacia. En áreas como enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares, los resultados actuales están aún alejados del mercado y en consecuencia de la atención clínica, pero los resultados de investigación permiten augurar éxitos en los próximos años que permitan la traslación clínica. En lo referente a la aplicación intensiva de la nanobiotecnología a la regeneración de órganos y tejidos dañados, es un ámbito necesitado de investigación fundamental. De manera bidireccional, dicha investigación fundamental puede acelerarse gracias a nuevos descubrimientos y aplicaciones basados en la nanotecnología.

De acuerdo con el análisis presentado en este documento, la posición española en nanomedicina demuestra sólidos avances en cuanto a la traslación a la industria y la clínica

de los resultados de la investigación académica. El análisis de las capacidades en I+D así como en innovación refleja un alineamiento de potencial e interés industrial muy destacable en áreas como diagnóstico molecular y sistemas de liberación de fármacos. Dicho alineamiento permite deducir un aprovechamiento de las inversiones realizadas en I+D en nanomedicina en el período 2005-2011, que se han ido recogiendo en diferentes documentos elaborados por la Plataforma desde la redacción del documento seminal «Visión de la Nanomedicina en España», publicado en 2006 por parte de la Plataforma, hasta el presente análisis.

Cabe resaltar que se han detectado una serie de barreras que pueden frenar la absorción del elevado potencial de conocimiento que ha obtenido y se está obteniendo por parte de las empresas españolas o que no pueda contribuir en última instancia a reforzar su posición competitiva en los mercados internacionales relacionados con el cuidado de la salud.

Estas barreras se pueden resumir en los punto siguientes:

- Dificultad en la promoción y gestión de la interdisciplinariedad inherente a la nanomedicina que incluya de forma efectiva a los profesionales sanitarios.
- Alcanzar una cooperación fructífera entre los distintos agentes en entornos de «innovación abierta», para poder trasladar las tecnologías emergentes y cadenas de valor que no estén totalmente definidas, y permitir la industrialización de las «pruebas de concepto» alcanzadas.
- Desarrollar un marco regulatorio adecuado, haciendo hincapié en las oportunidades de innovación disruptiva en terapias avanzadas y teranóstico.

Por ello, entre las recomendaciones sugeridas, cabe destacar el fomento de las políticas orientadas a la cooperación fructífera entre distintos agentes en entornos de «innovación abierta», y a la realización y financiación de

proyectos de valorización e innovación basados en resultados anteriores positivos (evaluación «post») .

La creación de empresas de alto riesgo (modelo *start-up*) se evidencia como un eslabón imprescindible para conseguir transformar en productos las ideas surgidas del entorno académico y definir productos que muestran su eficacia en fases clínicas para que subsecuentemente en fases clínicas avanzadas sean probablemente licenciados a grandes empresas de farmacia y *medtech* para su posterior comercialización. Se considera que se debe seguir apoyando de forma decidida mediante las adecuadas herramientas de financiación su creación y desarrollo, en un momento de difícil acceso al capital privado. La evaluación «post» como elemento para pasar a la fase siguiente se define como una herramienta de gran utilidad en este caso.

Por último, cabe señalar como barrera en la implantación de la nanomedicina la escasez de difusión de calidad, realista y sin falsas expectativas, de la nueva disciplina y

sus oportunidades entre los profesionales de la medicina asistencial, así como entre el público general. Es necesario realizar esfuerzos encaminados a promocionar la nanomedicina entre la sociedad, ya que se corre el riesgo de que por desconocimiento se genere una predisposición negativa de la sociedad que pueda conducir a un retraso en su realización e implantación clínica.

Los objetivos señalados están alineados con los ejes vertebradores del borrador del nuevo programa marco *Horizon 2020* (2014-2020) para desarrollar una economía del conocimiento, sostenible e incluyente y que permita dar respuesta a los retos de nuestra sociedad, como es la salud y su cuidado a lo largo de toda nuestra vida. El análisis y las reflexiones de las entidades involucradas en la nanomedicina recogidas en este documento se formulan con la vocación de contribuir a la futura estrategia española de innovación que se encuentra en fase de elaboración.

Contribuciones

Nombre	Institución
María José Alonso	Universidad de Santiago de Compostela
Mikel Anton	Gaiker
Josu Berganza	Gaiker
Pilar Calvo	Pharmamar
Begoña Castro	Histocell
Laura Lechuga	ICN2-CSIC; CIBER-BBN
Gurutz Linazasoro	FUNDACION INBIOMED/Poliklinika Guipuzkoa
Mª Pilar Marco	IQAC-CSIC; CIBER-BBN
Jesús M de la Fuente	Inst. de Nanotecnología de Aragón. Univ. de Zaragoza
Virginia Lozano	TECNALIA
Jose Luis Pedraz	Universidad del País Vasco; CIBER-BBN
Víctor Primo	Instituto de Biomecánica de Valencia (IBV)
Josep Samitier	Inst. de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). Univ. de Barcelona; CIBER-BBN
Arantxa Sanz	Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)
Ana Vila	ADVANCELL
Mª Jesús Vicent	Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)
Mª Luisa Villahermosa	Genomica
Óscar Zabaco	NTE-Sener



Referencias

- H. Cong, Revzin A., Pau T., Nanotechnology 20 (2009)
- M.A.W. Eaton, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. 7 (2011) 371–375
- T. Ekland, B. Liedberg, Current Opinion in Colloid and Interface Sci. (2010)
- Editorial. Why small matters. Nature Biotechnol 2003;21:1113.
- Gaspar R., Duncan R., Adv Drug Deliv Rev. 2009 Nov 12; 61(13):1220-31.
- Giljohann DA, Mirkin CA, Nature. 2009 Nov 26;462(7272):461-4.
- Greco F., Vicent M.J. et al., J. Control Rel. 2007, 117, 28-39
- F. Greco and M. J. Vicent, Frontiers Biosci. 2008, 13, 2744-2756
- F. Greco, M.J. Vicent. Adv Drug Deliv Rev 2009, 61, 1203-1213
- Juliano RL, Science and Public Policy 39 (2012) pp. 99–104
- Linazasoro G and Consorcio NANEDIS. Parkinsonism and related disorders 2008; 14:383-392.
- Linazasoro G. Cell Transplant 2006; 15:463-473.
- Maynard AD, Harper T, Building a Sustainable Future: Rethinking the Role of Technology Innovation in an Increasingly Interdependent, Complex and Resource-constrained World, World Economic Forum Global Agenda Council on Emerging Technologies, 2011
- Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Calafiore R, Chang TMS, De Vos P, et al. Nature Medicine 2003; 9:104-107
- Orive G, De Castro M, Kong HJ, Hernández RM et al. J. Control. Release 135 (2009) 203-210
- Silva GA. Nature Rev Neurosci 2006;7:65-74.
- Spuch C, Antequera D, Portero A, Orive G, Hernández RM et al. Biomaterials 31 (2010) 5608-5618
- Journal of Controlled Release 133 (2009) 52–59
- Vicent MJ, Ringsdorf H., Duncan R. Preface. Adv. Drug. Deliv. Rev 2009, 61 (13)
- Vicent M.J. et al. J. Drug Target. 2004, 12, 491-501
- Vicent M.J. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-6
- g. ye, X. Wang, Sens. Actuators B: Chem, 2010
- «Roadmaps in Nanomedicine towards 2020», European Platform on Nanomedicine, 2009
- «Europe 2020 Flagship Initiative Innovation Union», Comisión Europea, 6/10/2010
- «Horizon 2020 - The Framework Programme for Research and Innovation», Comisión Europea, 30/11/2011
- Nanotechnology Research Directions for Societal Needs in 2020, M. Rocco-Editor, Springer, 2011
- The era of micro and nano systems in the biomedical area: bridging the research and innovation gap., A. Lymberis, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:1548-51
- Report on Workshop «Identifying needs in materials design for biomedical applications», 1-2nd Feb 2010 Brussels, Comisión Europea.
- «Diagnostico por Imagen: Estudio de prospectiva», Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial (OPTI)-FENIN, 2009.
- «Focus Report 2010: Nanotechnology in Regenerativa Medicine», <http://www.observatorynano.eu/project/filesystem/files/Nano%20regenerative%20medicine%20technical%20economic%20-%20final%20-%2023%20April%202010.pdf>

Anexo 1A. Cuestionario

Caracterización de capacidades en I+D en nanomedicina de los grupos o centros de investigación pertenecientes a la Plataforma Española de Nanomedicina (segundo sem. 2010)

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Organización:	
Tipo de organización (académica*, hospital, centro tecnológico, empresa):	
Grupo o departamento (si cabe):	
Persona de contacto:	
Web:	

*Centro de investigación o universidad

2. ACTIVIDAD DE I+D

Resumir con palabras clave como máximo tres líneas de investigación / desarrollo de productos <i>Por ej: L1: Síntesis de soportes para cultivo celular</i>	L1: Síntesis de derivados de los ácidos nucleicos: oligonucleótidos, ADN, ARN

Señalar con una X las tecnologías (destacadas del ROADMAPS 2020 – European Technological Platformn on Nanomedicine como fundamentales para el desarrollo de la nanomedicina) en las que se desarrolla la actividad del grupo/empresa/centro y en que se pueden considerar expertos:

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS / NANO FÁRMACOS	
<input type="checkbox"/>	Liposomes
<input type="checkbox"/>	Virus-like particles
<input type="checkbox"/>	Nanovaccines
<input type="checkbox"/>	Dendrimers
<input type="checkbox"/>	Nucleic-acid based molecule packaging
<input type="checkbox"/>	Non-Lipinski molecules
<input type="checkbox"/>	Injectable nanovectors
<input type="checkbox"/>	Hidrogels
<input type="checkbox"/>	Multifunctional polymers
<input type="checkbox"/>	Inorganic / Metallic NPs
<input type="checkbox"/>	Micro-needles
<input type="checkbox"/>	Intelligent implants for controlled time release (NEMS, etc.)
<input type="checkbox"/>	Use of external radiation / electromagnetic sources for activation of NPs
<input type="checkbox"/>	Focused Ultrasound sensitive carriers
<input type="checkbox"/>	Otra (especificar):

DIAGNÓSTICO in vivo:	
<input type="checkbox"/>	Microwave and RF
<input type="checkbox"/>	Ultrasound
<input type="checkbox"/>	Computed Tomography
<input type="checkbox"/>	X-Ray for local drug release
<input type="checkbox"/>	MRI/MPI
<input type="checkbox"/>	MRgFUS
<input type="checkbox"/>	Cold electron sources e.g based on CNTs
<input type="checkbox"/>	HighTemperature superconductive magnets
<input type="checkbox"/>	PET
<input type="checkbox"/>	Nuclear imaging (radioactive)
<input type="checkbox"/>	MRI/MPI contrast agents (eg USPIO)
<input type="checkbox"/>	New image processing and reconstructions
<input type="checkbox"/>	Advanced optics and spectroscopy
<input type="checkbox"/>	Nanoparticles with optical properties
<input type="checkbox"/>	Optical Imaging contrast agents
<input type="checkbox"/>	Optical image processing
<input type="checkbox"/>	High Power Amplifiers
<input type="checkbox"/>	optical & magnetic tweezers
<input type="checkbox"/>	Transducer technology
<input type="checkbox"/>	RF communication components
<input type="checkbox"/>	Otra (especificar):

DIAGNÓSTICO in vitro:	
<input type="checkbox"/>	Microfluidics
<input type="checkbox"/>	Sample preparation technology
<input type="checkbox"/>	Surface patterning
<input type="checkbox"/>	Magnetic label biosensor
<input type="checkbox"/>	Luminescence label biosensor
<input type="checkbox"/>	Sensors based on proteins or nucleic acids
<input type="checkbox"/>	Electrokinetics
<input type="checkbox"/>	Integration
<input type="checkbox"/>	Micropumps
<input type="checkbox"/>	Single cell PCR
<input type="checkbox"/>	Filtration devices (eg nanobeads)
<input type="checkbox"/>	Communication / signal processing
<input type="checkbox"/>	Otra (especificar):

MEDICINA REGENERATIVA	
<input type="checkbox"/>	Micro/nano fabrication techniques for 3D scaffolds
<input type="checkbox"/>	Nanocomposites materials (including CNTs, NPs, etc)
<input type="checkbox"/>	In vitro analysis of bio/non bio interaction
<input type="checkbox"/>	Coatings for biomaterials to reproduce biological signalling
<input type="checkbox"/>	Electrospinning
<input type="checkbox"/>	Nanostructures as sensors for specific biomolecules
<input type="checkbox"/>	Bioreactor design
<input type="checkbox"/>	In vivo optimized reproducible surgical techniques
<input type="checkbox"/>	Non invasive cell traceability methods
<input type="checkbox"/>	Functionalized nanoparticles for in vivo control of cell distribution/alignment
<input type="checkbox"/>	Stable anchoring techniques
<input type="checkbox"/>	Cryopreservation techniques
<input type="checkbox"/>	Functionalized microspheres/hydrogels for cell delivery and culture
<input type="checkbox"/>	Optimization of culture methods
<input type="checkbox"/>	Otra (especificar):

3. ACREDITACIÓN DE SU COMPETENCIA
Publicaciones, patentes, o productos/servicios desarrollados en los tres últimos años más destacadas/relevantes en cada una de las áreas seleccionadas en la sección anterior.
(máx. 5 por sección/área; indicar sección)

Publicaciones	
Patentes	
Productos y/o servicios	

Experiencia en proyectos nacionales (concedidos en 2007-2009)

Proyectos CENIT (indicar rol: coordinador, socio o subcontratado):	
Proyectos CONSOLIDER (indicar rol: coordinador o socio):	
Proyectos Plan Nacional y/o FIS:	
Proyectos Acción Estratégica de Nanotecnología:	
Proyectos ERANET:	
Otros (indicar: regionales/CC AA, etc.):	

Experiencia en proyectos europeos

Participación en PM6 (2002-2006)	NO		SÍ		
En caso afirmativo, concretar:					
Proyectos (como socio/partner):					
Proyectos (como coordinador/leader):					
Participación en PM7 (2007-2013)	NO		SÍ		
En caso afirmativo, concretar:					
Proyectos (como socio/partner):					
Proyectos (como coordinador/leader):					
Propuestas presentadas NO aprobadas:					
Otros proyectos europeos no PM (indicar tipo):					

Anexo 1B

Grupos y centros de investigación miembros de la Plataforma Española de Nanomedicina participantes en la encuesta.

NOTA: Se consignan los participantes según la denominación utilizada en la base de datos de miembros de la PENM. Algunos participantes lo hacen como centro y otros como grupo/laboratorio. Los centros respondieron con cuestionarios individualizados para cada uno de los grupos centrados en nanomedicina.

- Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)
- Centro Nacional de Biotecnología (CNB)
- Laboratorio de Gliconanotecnología, CSIC-Biogune
- Grupo de Carbohidratos, Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ-CSIC)
- Grupo de Química de Ácidos Nucleicos, Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC)
- Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)
- Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón, (ICMA-UNIZAR-CSIC)
- NANOMOL, Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-CSIC)
- Instituto de Tecnología Química, (ITQ-UPV-CSIC)
- Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC)
- Institut de Ciències Fotòniques (ICFO)
- Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia (ICN2)
- IMDEA-Nanociencia
- Institut de Recerca Vall de Hebron / CIBBIM-NANOMEDICINE
- Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Hospital Gral. Universitario Gregorio Marañón.
- Desarrollo Galénico y Biofarmacéutico, Universidad de Alcalá
- Grupo de Dendrimeros para Aplicaciones Biomédicas GDAB-UAH
- Grupo de Microbiología Aplicada, Instituto de Biotecnología y de Biomedicina, UAB
- Unidad de Biofísica y Bioingeniería, Universidad de Barcelona
- Grupo FNaNo, Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Granada
- Universidad de Cádiz/Hospital Universitario de Puerto Real
- Laboratorio de Bioingeniería y Regeneración de Tejidos (LABRET), Universidad de Málaga
- Laboratorio de Dendrimeros Biomiméticos y Fotónica, Universidad de Málaga
- Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad del País Vasco.
- Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra
- Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid
- Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Salamanca
- Nanotecnologías y Sistemas de Liberación de Fármacos (NANOBIOFAR), Universidad de Santiago de Compostela
- Grupo de Inmunología, Universidad de Vigo
- Grupo de Inmunotecnología - Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano (I3BH)
- BIOFORGE G.I.R., Universidad de Valladolid
- Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA), Universidad de Valladolid
- Instituto Universitario de Investigación en Nanociencia de Aragón (INA), Universidad de Zaragoza

Anexo 2A. Cuestionario

Cuestionario-guía utilizado para un diagnóstico de los intereses y capacidades en innovación e internacio-
nalización de las empresas en el contexto del programa «NanoMed-UII»

1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Denominación de la empresa (razón social):				
Persona/s de contacto (responsabilidad):				
Sede operativa (ciudad, provincia):				
Sede operativa:	Zona urbana		Zona industrial	
	Parque tecnológico		Parque científico	
	Incubadora		Otra	
Web				

Año de creación:					
PYME (ver nota):	NO		SÍ		
Número de empleados (micro, pequeña, mediana):	< 10		< 50		< 250
¿Se trata de una spin-off / start-up?	NO		Spin-off		Start-up
En caso afirmativo, concretar:					
Institución de origen:					

NOTA: Una PYME ocupa a menos de 250 personas y su volumen de negocios anual no excede los 50 M€ (ó 43 M€ su balance general anual)

Actividad empresarial-comercial:

Sector/es:				
Línea/s de negocio, conocimiento:				
Productos/servicios, tecnologías principales:				
Otros datos relevantes (grupo empresarial, filial/es, presencia/dimensión internacional, etc.):				

2. ACTIVIDAD DE I+D

Estructura de I+D:

¿Tiene estructura I+D propia? (unid., grupo, dept.)	NO		SÍ		
En caso afirmativo, precisar los recursos:					
Personal (número ETC, perfil/conocimiento, etc.):	Personas: Perfil:				
Equipamiento más significativo (laboratorios, técnicas, librerías, instrumentació, etc.):					
Acreditaciones, propiedad intelectual, etc.					

Competencia/actividad principal de I+D (nombre de la línea -máximo 3- y palabras clave):	L1:
	L2:
	L3:
	Palabras clave:
Precisar, si cabe, los grupos de I+D con los que se mantiene una colaboración habitual consolidada (máximo 3):	1. 2. 3.

I+D de interés en el futuro (nombre de la línea, máximo 2, y palabras clave):	F1:
	F2:
	Palabras clave:

Señalar las áreas de nanomedicina de actividad actual de la empresa (1) y, en su caso, de interés (2):

Áreas	Actividad	Interés
Diagnóstico		
- in vivo		
- in vitro		
Liberación de fármacos		
Medicina regenerativa		
Otra (biosensores):		

3. EXPERIENCIA EN PROGRAMA MARCO DE I+D (PM6-PM7)

Experiencias previas

Participación en FP6 (2002-2006)	NO		SÍ		
En caso afirmativo, concretar:					
Proyectos (como socio):					
Proyectos (como coordinador):					
Otras propuestas presentadas NO aprobadas:					

Participación en FP7 (2007-2013)	NO		SÍ		
En caso afirmativo, concretar:					
Proyectos (como socio):					
Proyectos (como coordinador):					
Propuestas presentadas NO aprobadas (identificar rol: socio/coordinador):					

Expectativas futuras

¿Conoce bien las características de FP7?	NO	SÍ		
Precisar el conocimiento/experiencia que acredita:				
¿Tiene interés en participar en FP7?	NO	SÍ (socio)	SÍ (coordinador)	
(en caso afirmativo...)				
Señalar (ver Anexo) los temas de interés				

Barreras y limitaciones a la participación

Valorar la importancia de las dificultades y los obstáculos encontrados por la empresa, según su propia experiencia, en el caso de haber presentado una propuesta (o colaborado en ello) como:

1) Socio:

NO

(4 = muy difícil de superar,... 1 = dificultad menor)	4	3	2	1
CARACTERÍSTICAS DEL PROGRAMA MARCO (PM)				
Desconocimiento de la estructura y normativa de participación del PM				
Falta de adecuación del esquema (gestión, etc.) del PM a la realidad de la empresa (i.e. largo plazo, mercado, competencia)				
Inseguridad sobre la propiedad intelectual y la explotación de resultados				
Complejidad y rigidez administrativa del procedimiento, así como de la futura gestión del proyecto				
Alternativas de financiación de proyectos menos competitivas (nacionales, regionales, etc.)				
CARACTERÍSTICAS DEL ENTORNO Y MECANISMOS DE APOYO				
Desconocimiento de las organizaciones y los servicios de apoyo existentes				
Desconocimiento de los mecanismos financieros de apoyo a la preparación de propuestas				
Falta de efectividad del apoyo ofrecido por organismos públicos (asesoramiento, revisión propuestas, canalización de relaciones con la CE, etc.)				
Falta de satisfacción con servicios de consultoría contratados (relativos a la preparación de propuestas, no a la gestión de proyectos en ejecución)				
CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA EMPRESA				
Falta de recursos específicos (humanos, financieros, técnicos, etc.)				
Dificultad para identificar propuestas/consorcios a los que unirse				
Dificultades para ajustarse a un plan de trabajo y un consorcio «tipo» del PM				
Otro (precisar):				
Otro (precisar):				
Comentarios:				

2) Coordinador:

NO

(4 = muy difícil de superar,... 1 = dificultad menor)	4	3	2	1
CARACTERÍSTICAS DEL PROGRAMA MARCO (PM)				
La rigidez de los contenidos de los programas de trabajo anuales, incluso antes de su publicación				
Desventaja frente a consorcios que derivan de proyectos previos				
Falta de atractivo del rol de coordinador, dificultad en encontrar el valor añadido, dado el gran esfuerzo que supone				
Las líneas de investigación de interés para la empresa se publican en instrumentos y/o temas en que no se prevé que coordine una empresa				
CARACTERÍSTICAS DEL ENTORNO Y MECANISMOS DE APOYO				
Falta de estrategia nacional de promoción de I+D propio sectorial a los programas de trabajo anuales				
Falta de efectividad en trasladar las líneas de investigación propias de la empresa a los programas de trabajo anuales				
Ausencia/poca efectividad de foros de colaboración en preparar propuestas y organizar consorcios				
Falta de efectividad del apoyo proporcionado por las organizaciones públicas (desde los NCP, etc.)				
Escasa satisfacción con los servicios de consultoría privados contratados				
CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LA EMPRESA				
Desconfianza por experiencias previas fallidas				
Las líneas de investigación de interés no se corresponden con las publicadas en los programas de trabajo				
Dificultad para identificar socios idóneos y organizar el consorcio				
Falta de recursos humanos y financieros para la preparación de la propuesta				
Incumplimiento condiciones elegibilidad (empresas < 5 años, certificados, etc.)				
Otro (precisar):				
Otro (precisar):				
Comentarios:				

4. RELACIÓN CON LA PLATAFORMA ESPAÑOLA DE NANOMEDICINA

¿Conoce la PENM y sus actividades?	NO		SÍ		
¿Está asociada a la PENM?	NO		SÍ		
(en caso negativo ...)					
¿Está interesada en convertirse en miembro de la PENM?	NO		SÍ		

¿Está asociada a otra Plataforma/Asociación?	NO		SÍ		
--	----	--	----	--	--

Plataforma española de medicamentos innovadores (FARMAINDUSTRIA)	
Plataforma española de innovación en tecnología sanitaria (FENIN)	
Asociación española de bioempresas (ASEBIO)	
Otra (indicar)	

Comentarios finales:	
----------------------	--

Anexo 2B

Empresas entrevistadas y diagnosticadas dentro del proyecto «NanoMed-UII», según la guía en *anexo 2A*.

- AbBcn, S.L. (AntibodyBcn)
- Activery Biotech, S.L.
- Advanced in vitro cell technologies, S.A. (Advancell)
- Aleria Biodevices, S.L.
- Applied Research using Omic Sciences, S. L.
- B.Braun
- Biobide, S.L.
- Bioingenium, S.L.
- Biokit (Werfen Group)
- Biomedal, S.L.
- BTI Biotechnology Institute
- Das Photonics, S.L.
- Dominion Pharmakine, S.L.
- EM-Silicon Nano-Technologies, S.L.
- Enantia, S.L.
- Endor Nanotechnologies, S.L.
- Europath Biosciences, S.L.
- Genomica, S.A.U.
- GP Pharm
- Histocell, S.L.
- Intelligent Pharma, S.L.
- Metis Biomaterials, SL
- Nanogap subnmparticles, SA
- Nanoimmunotech, S.L.
- Nanotex, S.L. (Soluciones nanotecnológicas, S.L.)
- Noscira, S.A.
- NTE Sener, S.A.
- Palau Pharma, S.A.
- Pharmamar, S.A.U.
- Sabirmedical, S. L.
- Sensia, S.L.
- STAT Diagnostica & Innovation, S.L.
- Sylentis, S.A.
- TiGenix NV (Cellerix)

www.nanomedspain.net



Con el apoyo de:

