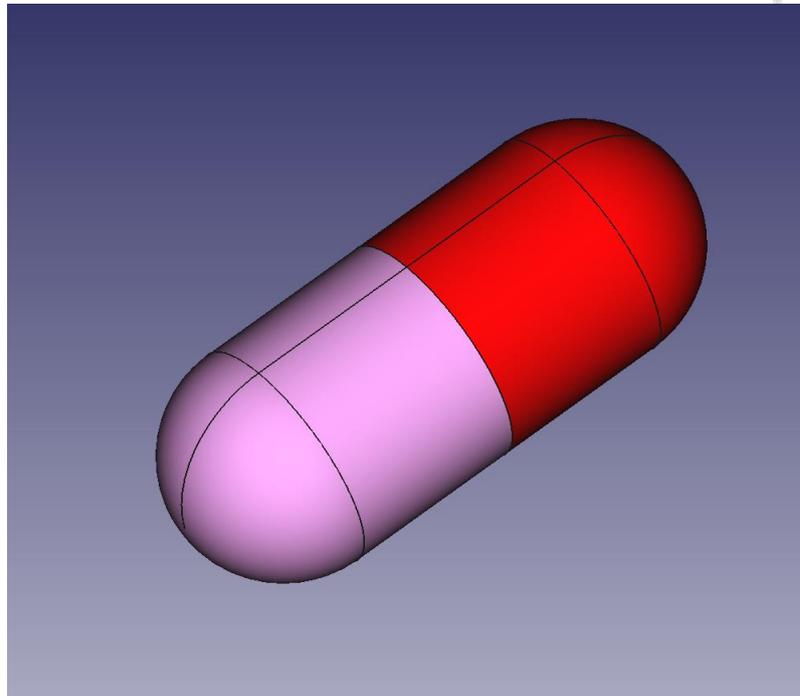


Trabajo Fin de Grado

**LA IMPRESIÓN 3D COMO ALTERNATIVA
PARA LA ELABORACIÓN DE
MEDICAMENTOS: SITUACIÓN ACTUAL Y
PERSPECTIVAS FUTURAS.**



Antonio J. de la Guardia Luis

5º Grado de Farmacia

Curso 2019-2020

Tutor:

José Bruno Fariña Espinosa

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

ÍNDICE

ABSTRACT	5
-----------------	----------

RESUMEN	6
----------------	----------

1. INTRODUCCIÓN	8
------------------------	----------

2. OBJETIVOS	9
---------------------	----------

3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
------------------------------	-----------

4. RESULTADOS	11
----------------------	-----------

5. DISCUSIÓN	22
---------------------	-----------

6. CONCLUSIÓN	23
----------------------	-----------

7. GLOSARIO	24
--------------------	-----------

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
--------------------------------------	-----------

9. ANEXOS	28
------------------	-----------

ABSTRACT

3DP is an innovative technology that has burst strongly into several areas being classified as the next step into the industrial revolution. This has allowed it to expand into a wide number of fields as in the case of the printing of 3D pharmaceuticals.

In this bibliographic review, it will be exposed, how the Pharmaceutical Technology and the 3DP are doing on their pathway and therefore how is it's implication in the design and production of drugs.

For this, it is necessary to know the current evolution and state of the 3DP as regards to the production of pharmaceuticals, taking into account its potential advantages and also inconveniences.

The review concludes showing the future prospects from which appears the source of this technology, in the short and long term, such as the relevance that 3DP can manage to obtain in the development of drugs.

RESUMEN

La impresión 3D es una tecnología innovadora, que ha irrumpido con fuerza en numerosos ámbitos, siendo catalogada como el siguiente escalón en la revolución industrial. Esto le ha permitido extenderse a un amplio número de campos, como es el caso de la impresión 3D de medicamentos.

En este trabajo de revisión bibliográfica, se expondrá como se encuentran en el camino la Tecnología Farmacéutica y la impresión 3D, así como su implicación en el diseño y producción de medicamentos.

Para ello es necesario conocer la evolución y el estado en el que se encuentra la impresión 3D en cuanto a la producción de medicamentos se refiere, teniendo en cuenta sus ventajas potenciales, así como sus posibles inconvenientes.

La revisión concluye exponiendo las perspectivas de futuro hacia las que parece derivar esta tecnología, a corto y largo plazo, así como la relevancia que la misma puede llegar a adquirir en el desarrollo de medicamentos.

1. INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de los primeros medicamentos, existe interés por el descubrimiento de nuevos fármacos y de forma paralela un afán por la búsqueda de innovaciones y mejoras en la dosificación y procesos tecnológicos de producción.

Con la evolución de la ciencia y la tecnología, la búsqueda de esos nuevos métodos lo ha hecho también. Y es aquí donde interviene la impresión 3D, posicionándose como línea de estudio para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas personalizables, a través de procesos, que posibilitan obtener medicamentos, de un modo mucho más simplificado que el que permiten los usados actualmente.

Con la entrada del nuevo siglo, la impresión 3D, en constante evolución, comienza a demostrar su potencial y empieza hacerse hueco dentro del ámbito de la tecnología farmacéutica, siendo noticia en la última década, por la aparición de las primeras impresiones 3D de medicamentos y la renovación que esto supone para dicho campo.

En la actualidad, la impresión 3D de medicamentos, continúa progresando, existiendo ya una serie de métodos que han tomado gran relevancia.

Sobre estos y sus aplicaciones, se trabaja con la intención de avanzar hacia una línea producción individualizada, capaz de adaptarse a las condiciones heterogéneas de la población.

Pero, ¿es esta tecnología el futuro de la producción personalizada de medicamentos, o será tan solo una serie más de herramientas de producción a nivel industrial?

2. OBJETIVOS

El principal objetivo que envuelve a este trabajo es poner de manifiesto, como ha irrumpido la impresión 3D en el diseño y la producción de medicamentos, así como las consecuencias que esta tiene y tendrá en la *Tecnología Farmacéutica* y en la personalización de las terapias farmacológicas.

Para cumplir con dicho propósito se establecen como puntos claves:

a) la explicación del funcionamiento y las opciones potenciales que ofrece la impresión 3D de medicamentos.

b) conocer los principales métodos de fabricación aditiva de medicamentos, destacando aquellos más usados y relevantes, haciendo especial hincapié en la vía oral, debido a la importancia de la misma y al amplio número de estudios que la relacionan con esta tecnología.

c) evidenciar la utilidad que esta posee para satisfacer la creciente demanda de terapias farmacológicas individualizadas adecuadas a las características diferenciales de cada paciente.

d) analizar la situación actual y así como las perspectivas de futuro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo de revisión bibliográfica, se llevó a cabo una extensa búsqueda de información a través de distintas bases de datos.

Dicha búsqueda se realizó teniendo en consideración una serie de palabras clave, que permitieran filtrar los resultados para adecuarlos al tema del trabajo.

-Las bases de datos empleadas fueron:

<u>Base de datos</u>	<u>Número de artículos</u>	<u>Artículos con más de cinco años</u>
<u>PubMed</u>	3	1(a)
<u>SciELO</u>	1	1(b)
<u>ScienceDirect (Elsevier)</u>	8	-
<u>Springer</u>	3	-
<u>ResearchGate</u>	6	-
<u>Artículos aislados relevantes</u>	4	-

[Figura 1]. Resumen de los resultados en base a la selección de artículos entre las distintas bases de datos. (a)La referencia tomada de PubMed con más de 5 años, es del año 2008, y se tiene en cuenta dado que permitió analizar las limitaciones que tenía la impresión 3D de medicamentos hace una década y cómo ha evolucionado la situación con respecto a dicho momento. (Fuente en la bibliografía ⁽⁹⁾). (b)La referencia de SciELO con más de 5 años, es del año 2009, y se empleó para ejemplificar como los hidrogeles históricamente se han estudiado en la tecnología farmacéutica; esto permitió hacer valer el método de impresión 3D que ahora se beneficia de este potencial excipiente. (Fuente en la bibliografía ⁽¹⁹⁾).

No se aplicaron restricciones de idioma, puesto que al tratarse de una tecnología relativamente reciente la mayoría de la literatura científica sobre la misma se encuentra en inglés.

Las palabras clave o *keywords* empleadas por ende están en dicho idioma, siendo estas:

-3D printing, FDA, Method, Pharmaceutical, Drug Printlets, Release characteristics, Technology.

Como criterio de inclusión, se fijó una antigüedad no superior a los cinco años, con intención de dar un carácter veraz, así como actual a dicha revisión bibliográfica. Salvo dos excepciones que pese a superar dicha antigüedad aportan información que se considera relevante (ver figura 1).

Como criterio de exclusión para filtrar la información se determinó, no contar con estudios y artículos que abordaran la impresión 3D, pero aplicada al ámbito sanitario en su conjunto, o al ámbito médico y de la ingeniería de tejidos, puesto que exponen el tema desde un punto de vista general que se aleja del objetivo de este trabajo.

Es importante aclarar que todas las siglas y acrónimos empleados a lo largo de esta revisión se encuentran definidos en el glosario.

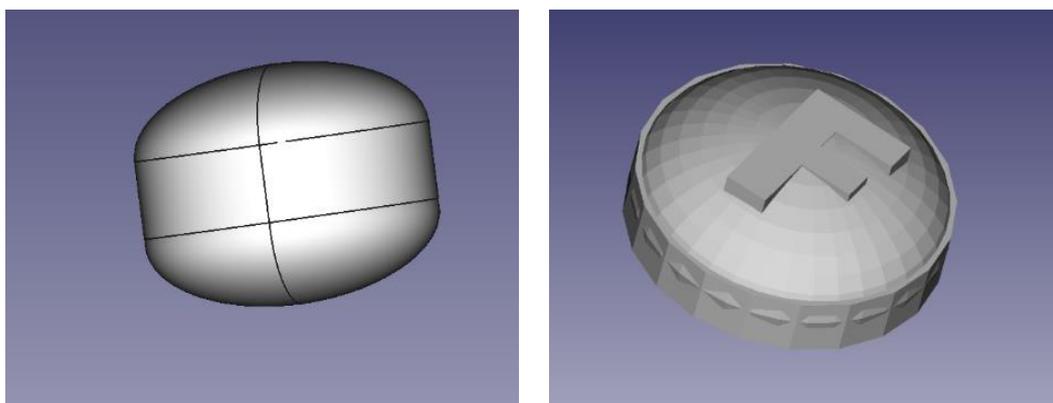
4. RESULTADOS

4.1 LA IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS.

La impresión 3D, como evolución del proceso de impresión clásico, se basa en el uso de una máquina capaz de realizar, mediante un método aditivo réplicas prácticamente idénticas de un modelo 3D, previamente diseñado o bien de un modelo en 2 dimensiones transformado en un modelo en 3 dimensiones y posteriormente exportado para su impresión.

La revisión se centra fundamentalmente en los métodos usados para la obtención de formas farmacéuticas de administración oral, por lo que utilizaremos frecuentemente el término de *imprimido* (del inglés *printlet*), para hacer referencia a la forma farmacéutica derivada del uso de esta tecnología (Goyanes, A.)⁽¹⁾.

A la hora de llevar a cabo un proceso de impresión en 3D, basta con realizar o tomar un diseño realizado previamente, enviarlo al dispositivo de impresión, y este empleando un material y un proceso concreto, imprimirá en tres dimensiones nuestro producto.



[Figura 2]. Ejemplo de diseño tridimensional de un *imprimido* para *vía* oral, desarrollado con la herramienta FreeCAD. Fuente del programa empleado en los anexos⁽¹⁾

Si bien para la elaboración de los imprimidos, el concepto es el mismo, no se trata de un proceso tan simple. Se tiene que tener en cuenta el principio activo que se va a formular y su comportamiento. Hay que prestar atención a su capacidad de disgregarse y al lugar del tracto gastrointestinal donde debe hacerlo, así como la estabilidad del principio activo a la temperatura de trabajo para su obtención⁽²⁾.

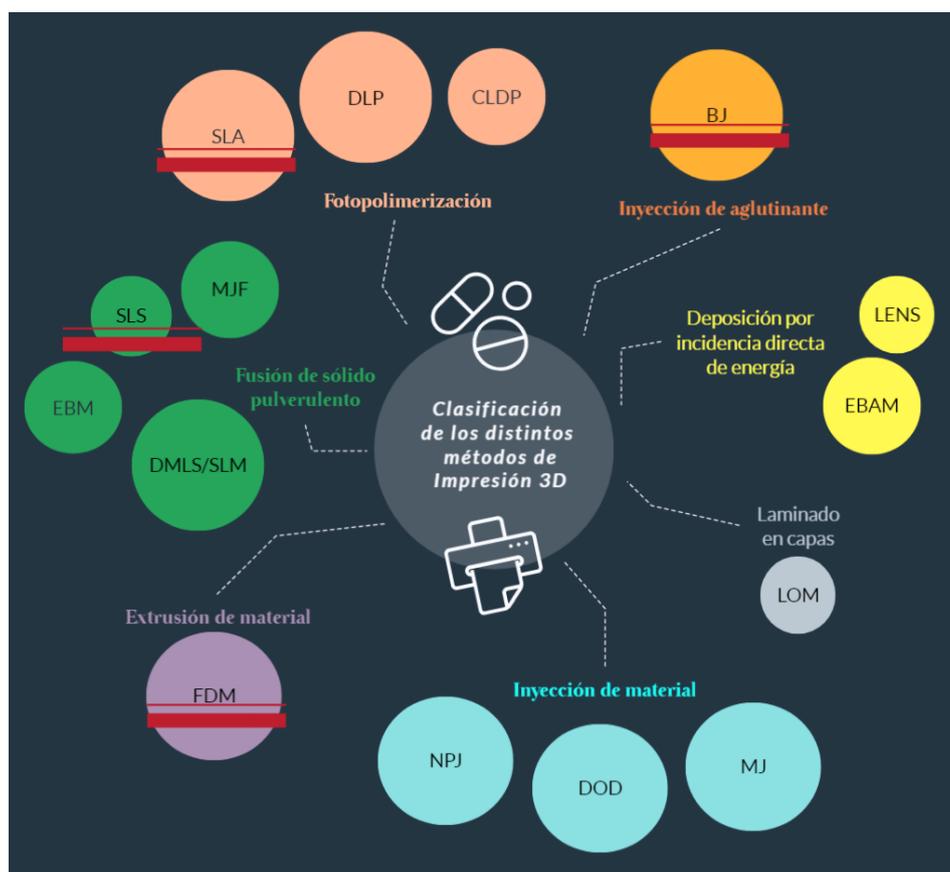
La vía de administración que más posibilidades ofrece para el desarrollo de la tecnología de impresión 3D de medicamentos, es la *vía* oral (ver figura 3). Por su conocimiento, por su buena aceptación por parte del paciente y los bajos costos de producción de formas farmacéuticas, hacen que sea la más empleada en la actualidad. La combinación de esta, con la impresión 3D de medicamentos, la convierte en la más viable dentro de las amplias posibilidades de desarrollo de imprimidos que brinda esta tecnología, tal y como evidencian los diversos estudios que se han llevado a cabo hasta ahora⁽³⁾.

Principio activo	Formulación	Tecnología de impresión 3D
Levetiracetam	Comprimido bucodispersable	BJ
Pseudoefedrina	Dispositivo cúbico de liberación prolongada	BJ
Clorfenamina y fluoresceína	Comprimido de liberación retardada	BJ
Budesonida	Cápsula de liberación controlada	FDM
Hidroclorotiazida	Comprimido de liberación controlada	FDM
Aripiprazol	Película oral bucodispersable	FDM
Guanifenesina	Comprimido bicapa para	SSE
Nifedipino, captopril y glipizida	Comprimido multicompartmental	SSE
Hidroclorotiazida, AAS, pravastatina, atenolol y ramipril	Comprimido multicompartmental	SSE
Paracetamol	Comprimido	SLS
Progesterona	Dispositivo de liberación controlada con PCL	SLS
4-ASA	Comprimido	SLA
Ibuprofeno	Hidrogel	SLA

[Figura 3]. Ejemplos de imprimidos para vía oral, con distintos métodos de impresión 3D. Adaptación de la tabla recogida en el artículo "3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care". Fuente: Referencia en la bibliografía (4)

4.1.1 TIPOS DE PROCESOS APLICADOS A LA IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS.

La tecnología de impresión 3D se ha desarrollado a gran velocidad desde su aparición en el año 1976 con las impresoras de inyección de tinta, y el desarrollo de las primeras impresoras de materiales en el año 1984(5).



[Figura 4]. Esquema de los distintos métodos de impresión 3D existentes. Se resaltan los principales métodos empleados en la impresión 3D de medicamentos. Adaptación de "Additive Manufacturing-Infographic", (3DHubs) Fuente: Referencia en los anexos (2). Infografía realizada con Visme®. Referencia en los anexos (3)

En la actualidad se utilizan hasta 7 tipos de impresión 3D de forma general, entre los que se distinguen diferentes subtipos de modificaciones de la técnica inicial. Dichos métodos además utilizan diversos materiales, dando como resultado hasta 18 posibilidades diferentes por el momento, puesto que se trata de una tecnología en constante evolución.

En el ámbito farmacéutico se han ensayado y demostrado la viabilidad de 5 de estos métodos (ver Figura 6).

TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D APLICADAS A LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS		
PRINCIPIO	TÉCNICA	FUNDAMENTO
Solidificación de polvo	BJ - DOS (Binder jetting)	Pulverización de un aglutinante sobre la cama donde está polvo en forma de lecho
	SLS (Selective laser sintering)	Solidificación del polvo tras someterlo a un haz de luz (láser) a alta intensidad
Extrusión	FDM (Fused deposition modeling)	Solidificación de material derretido tras pasar por la boquilla de extrusión
	SSE (Semi-solid extrusion)	Inyección del material semisólido asistida por presión, consecutivamente este se solidifica
Solidificación de líquido	SLA (Stereolithography)	Primera tecnología de impresión 3D desarrollada. Solidificación por emisión dirigida por "galvos" o espejos de un rayo de luz sobre un líquido fotosensible

[Figura 6]. Clasificación y fundamento de los métodos de impresión 3D de utilidad para la fabricación de *imprimidos*. Procedente del artículo "3D Printing in Pharmaceutical Sector: An Overview. *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices*". Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽⁶⁾

Estas técnicas se han perfilado como las más interesantes para la impresión de medicamentos.

4.1.1.1 INYECCIÓN DE AGLUTINANTE (BJ):

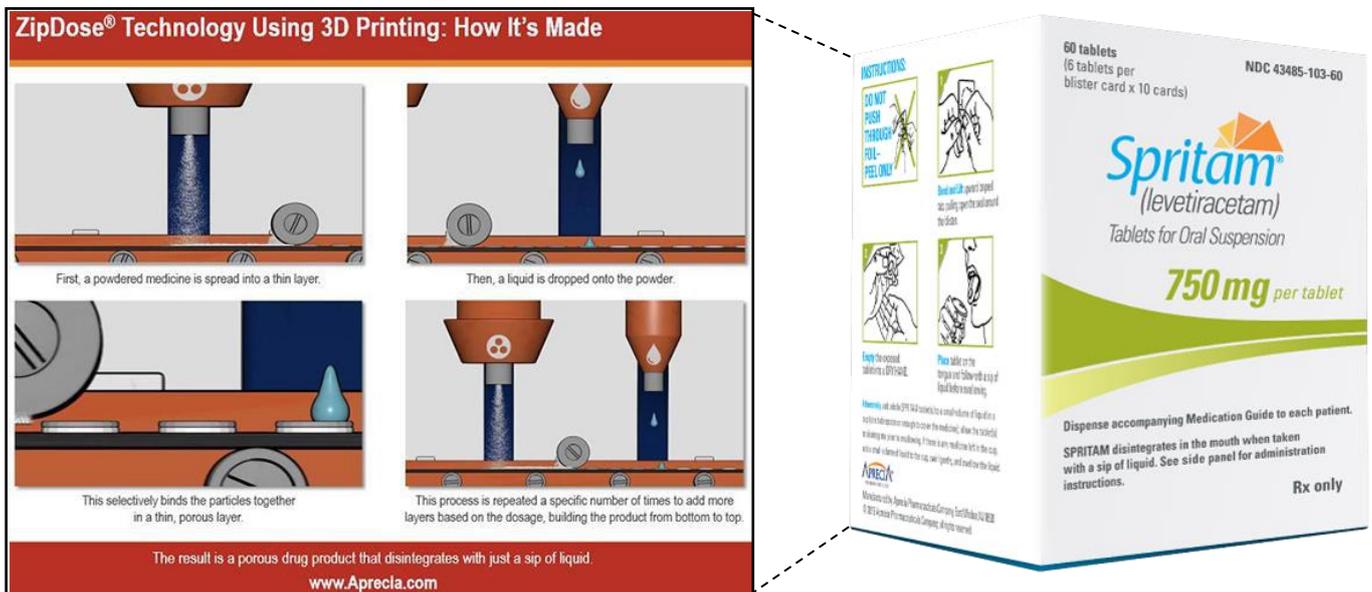
Se trata del primer método de impresión 3D, empleado para el desarrollo de medicamentos, siendo usada desde el año 1986⁽⁷⁾.

Este procedimiento se basa en la inyección de un aglutinante, de forma sucesiva sobre un lecho de sólido pulverulento, compuesto por una mezcla de excipientes con uno o varios principios activos, dispuestos sobre una cama caliente. La inyección provoca la agregación de las partículas del sólido pulverulento.

Dicho procedimiento se repite de forma secuencial, dando lugar a sucesivas capas aglutinadas una sobre otra, hasta alcanzar las condiciones en cuanto a dosis, composición de la dosis y dimensiones establecidas para la correcta elaboración del *imprimido*.

El método *ZipDose*®, desarrollado por la empresa norteamericana *Aprecia*, es una modificación y aplicación actual del BJ⁽⁸⁾, que permite llevar a cabo un proceso de fabricación industrial. En 2016, la *FDA* autorizó a esta compañía el medicamento *Spritam*® (*Levetiracetam*, en forma de *imprimidos* bucodispersables), obtenido por dicho procedimiento.

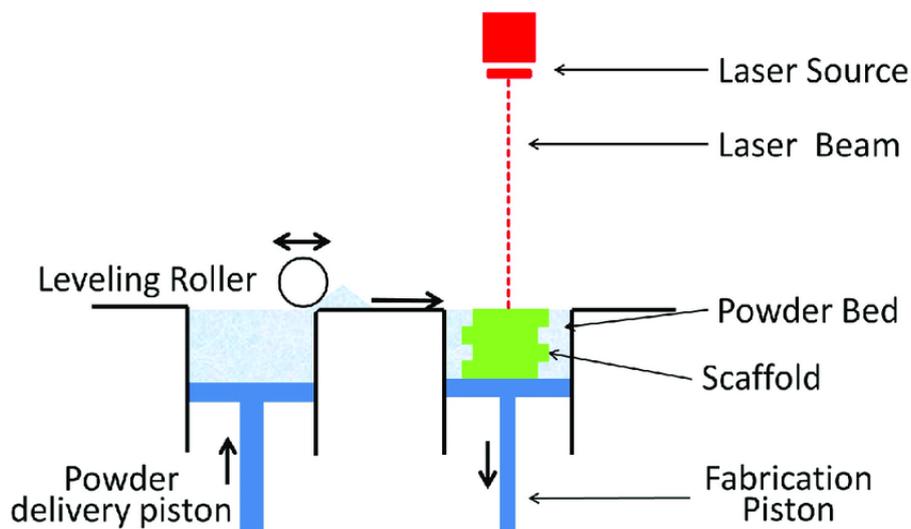
La ventaja de la técnica del BJ es que permite llevar a cabo la elaboración de imprimidos con dosis muy elevadas (como los 750mg del Spritam® -Fig.7-), hecho que resulta complicado con las modalidades de elaboración actuales como la compresión directa.



[Figura 7]. Método ZipDose en el que se observa como el sólido pulverulento se deposita como una fina capa, a la que se inyecta una gota de aglutinante, produciendo la unión de las mismas en una capa fina y porosa. El proceso se repite, hasta conformar el imprimido de 750 mg que constituye el Spritam®. Fuente: www.aprecla.com

4.1.1.2 SINTERIZACIÓN SELECTIVA CON LÁSER (SLS):

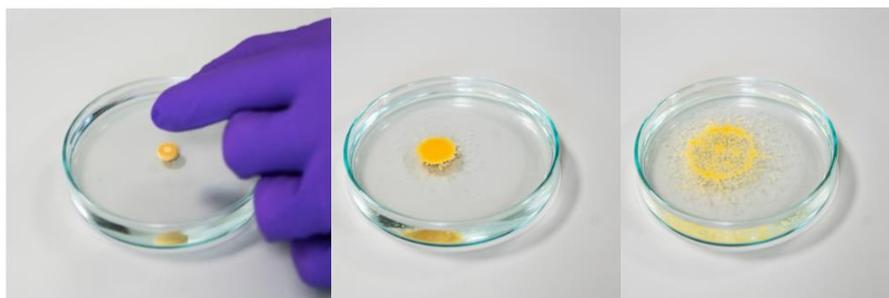
La SLS, es un proceso por el cual se lleva a cabo una especie de fusión superficial de las partículas. Se conforma el imprimido de forma aditiva (capa a capa), por incidencia de un haz de luz láser de alta intensidad a un lecho de sólido pulverulento compuesto por excipientes y principio activo. Una vez que se alcanzan las condiciones del diseño previamente definidas, se tamiza y se recuperan los imprimidos.



[Imagen 8]. Esquema de funcionamiento del proceso SLS. Fuente: Referencia en los anexos ⁽⁴⁾

Este método permite, partiendo de la misma mezcla de sólido pulverulento inicial, con una simple variación en la velocidad del láser, producir variaciones importantes en el tiempo de disolución del imprimido (ver Figura 9).

Las aplicaciones de dichas técnicas se estudian llevando a cabo ensayos en disolución *in vitro*⁽⁹⁾, en los que se comparan tanto variaciones de los excipientes que acompañan al fármaco como de las condiciones del proceso de impresión.



Laser speed	Dissolving time	
100 mm/s	60 minutes	
200 mm/s	5 minutes	
300 mm/s	< 3 seconds	

[Imagen 9]. Muestra del video de la empresa *Sintratec* en colaboración con *University College London* y la empresa cofundada *FabRx* (Referencia en los anexos ⁽⁵⁾). Se ejemplifica como influye la variación de la velocidad del láser (en intervalos de 100 mm/s) en el tiempo de disolución del imprimido (que pasa a disolverse 12 veces más rápido tras el primer incremento, y 100 veces más rápido con respecto al anterior en el segundo de los incrementos). Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽¹⁰⁾.

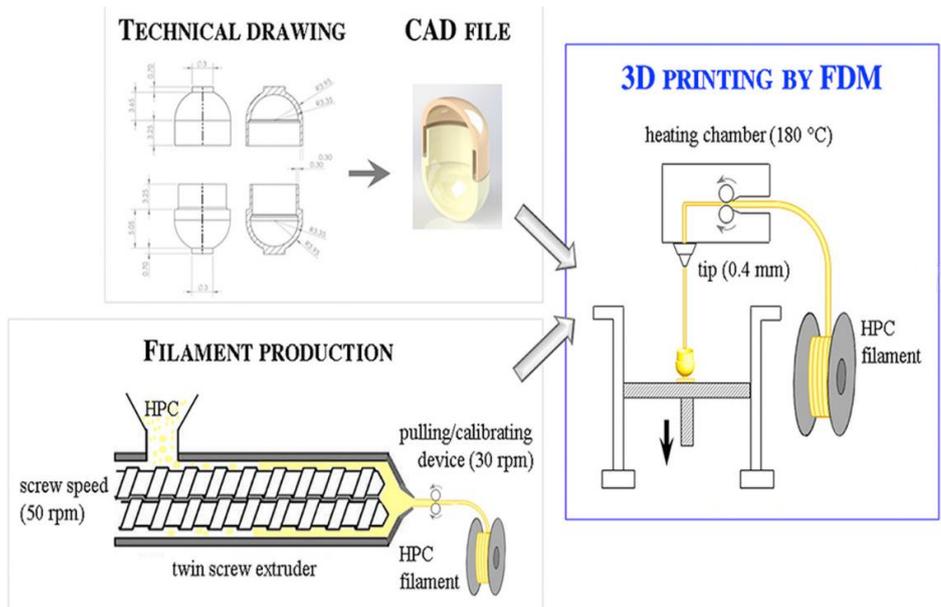
La variación del perfil de cesión del fármaco, permite establecer en qué lugar se va a liberar, ajustándolo a las necesidades del paciente, pudiendo obtener un imprimido que se libere en la boca de forma inmediata, o en distintos puntos del TGI según el objetivo que se persiga.

Esta técnica, al igual que la anterior tienen ya cabida en procesos de fabricación industriales, si bien, debido a la dificultad y la exigencia de los requisitos que conlleva trabajar con sólidos pulverulentos, resulta difícil extrapolarlos a la producción en la OF o en la FH⁽¹¹⁾.

4.1.1.3 MODELADO POR DEPOSICIÓN FUNDIDA (FDM):

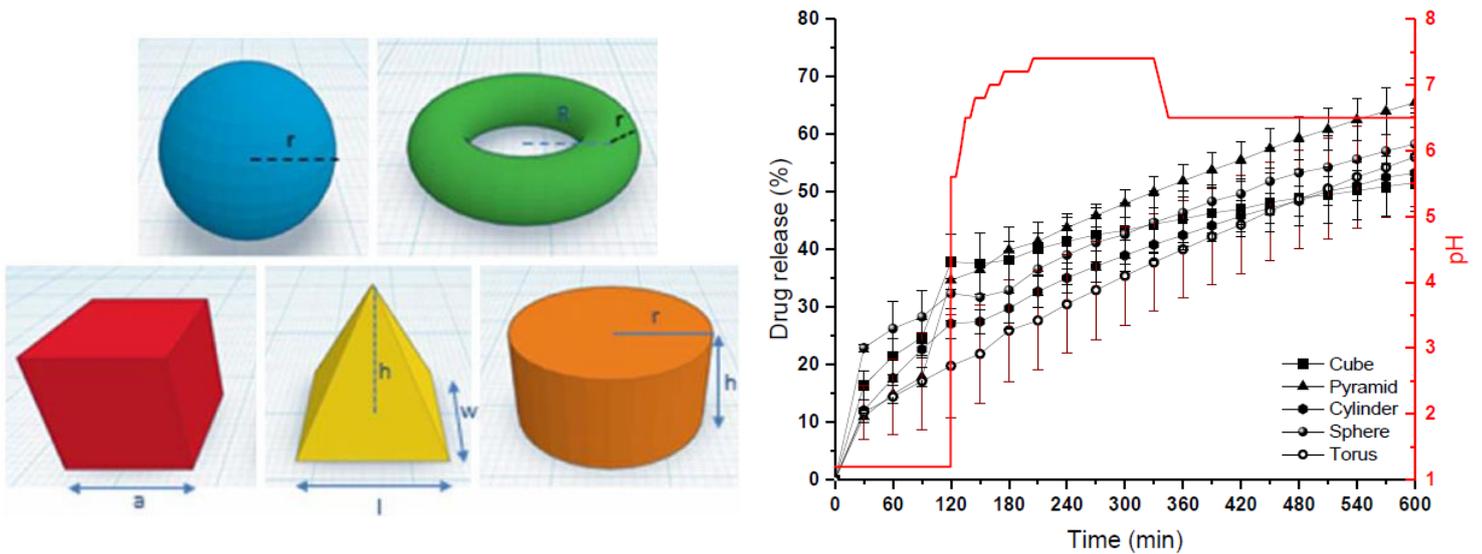
Este método, denominado modelado por deposición fundida, es quizás el más extendido dentro del mundo de la impresión 3D, siendo en el que se basan las impresoras 3D domésticas.

En el FDM, el filamento (previamente obtenido por extrusión a través de un tornillo sinfín) es empujado por motor a través de un calentador o fusor que hace que se produzca la fusión. Este material fundido, sale a través del cabezal depositándose sobre la cama caliente. Se van creando capas de material superpuestas hasta dar lugar al imprimido (ver Figura 10).



[Figura 10]. Principio de funcionamiento de la técnica FDM. Procedente del artículo "3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs". Fuente: Referencia en la bibliografía (12)

Una de las ventajas que aporta este método, es la posibilidad de ajustar la dosis en base al "relleno", haciendo que en función de la magnitud de la dosis que se quiera en el imprimido este sea más o menos denso, pudiendo incluso presentar formas geométricas diferentes, que pueden modular el perfil de disolución y su posterior absorción. (Ver figuras 11 y 12).



[Figura 11]. Geometría y variación en liberación de principio activo, de imprimidos por FDM con un filamento de paracetamol al 4% en alcohol polivinílico. Procedente del artículo "Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets". Fuente: Referencia en la bibliografía (13)

Forma	Área superficial (mm ²)	Volumen (mm ³)	Relación SA/V	Peso (mg)	Densidad (mg/mm ³)
Cilindro	210.8 ± 3.4	228.8 ± 7.0	0.946 ± 0.017	274.7 ± 1.4	1.23 ± 0.05
Esfera	116.9 ± 1.9	118,9 ± 2.9	0,984 ± 0.008	142.0 ± 4.0	1.19 ± 0.01
Pirámide	283.5 ± 11.1	281.3 ± 16.6	1.009 ± 0.019	424.7 ± 35.4	1,51 ± 0,04
Toroide	278.4 ± 3.6	276.1 ± 7.4	1.009 ± 0.015	358.7 ± 2.3	1.3 ± 0.04
Cubo	213.6 ± 4.6	212.5 ± 6.8	1.006 ± 0.011	268.4 ± 6.2	1.26 ± 0.02

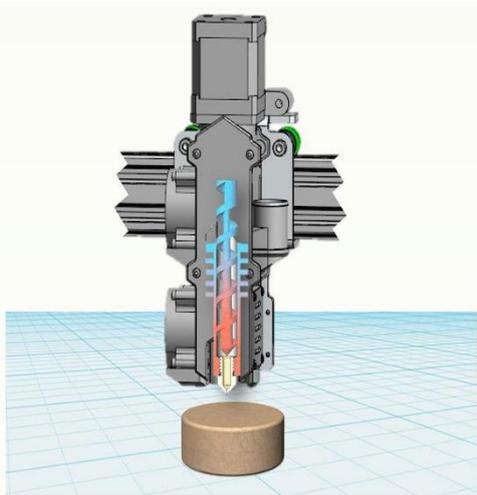
[Figura 12]. Parámetros físicos de los imprimidos partiendo de una relación de superficie área superficial a volumen similar. Los resultados obtenidos en estas condiciones y representados en la Figura 11, se obtuvieron en base a una regresión lineal definida por la expresión: $Liberación\ principio\ activo_{10h} = -1.573 + 60.9 \times \frac{SA}{V} - 0.14 \times peso_{imprimido}$. Adaptación de tabla procedente del artículo "Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets". Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽¹³⁾

Este método de producción de imprimidos podría parecer mucho más viable puesto que no necesitamos trabajar de forma directa con un lecho de sólido pulverulento, pero tiene el inconveniente del calor al que se somete al p.a cuando pasa a través del fusor, con el consecuente riesgo para la estabilidad del principio activo.

Los filamentos comerciales son normalmente plásticos, económicos y muy versátiles. Y es aquí donde surge el principal inconveniente, no hay filamentos comercializados que incluyan medicamentos, por lo que se deben desarrollar empleando tecnologías como la HME⁽¹⁴⁾, la cual ya se utiliza con otras finalidades, como mejorar la biodisponibilidad, rendimiento o modificar la vía de administración de medicamentos y que se puede adaptar para obtener el filamento deseado para producir imprimidos.



[Figura 12]. Fase del procedimiento de HME, para la producción de un filamento con el dispositivo OptiMelt®, desarrollado por la empresa Catalent. Video del que se extrae el fotograma ubicado en los anexos ⁽⁶⁾



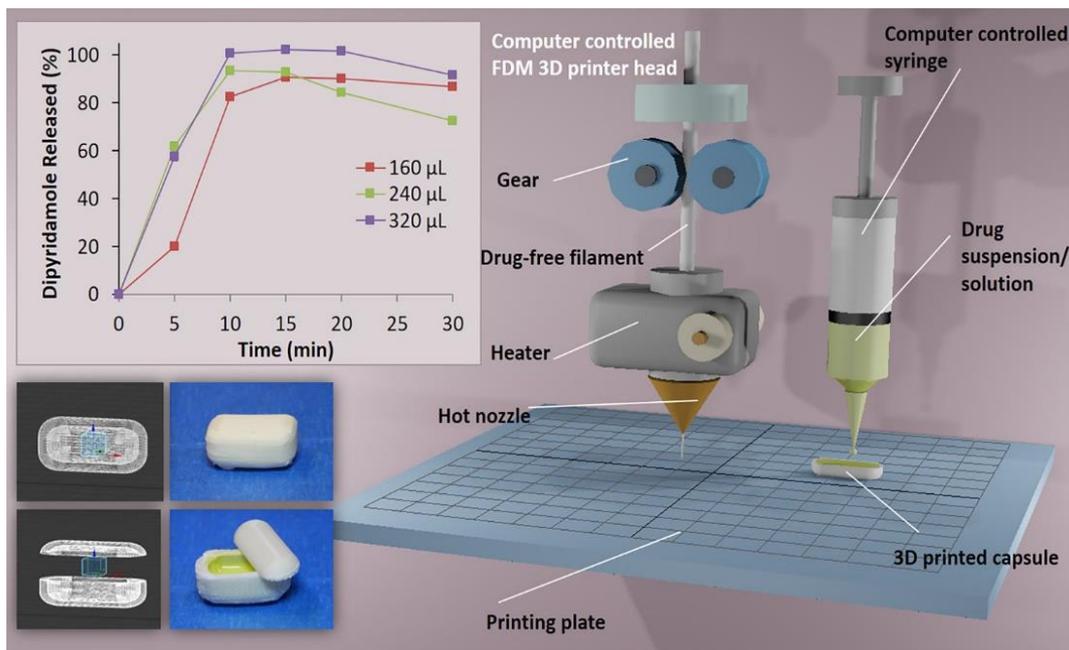
[Imagen 13]. Diseño del sistema de tamaño reducido para la extrusión directa. Procedente del artículo "Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process". Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽¹³⁾

Con el objetivo de solventar este problema, diferentes autores han buscado alternativas válidas⁽¹⁵⁾.

Actualmente se trabaja en estas ideas, diseñando extrusores de tamaño reducido, que se encuentran unidos al fusor, al que se le puede añadir directamente la mezcla de sólido pulverulento.

Este método denominado *extrusión directa de polvo* (DPE), posibilita usar principios activos que antes no eran compatibles con la FDM, así como incrementar la dosis final del imprimido. No obstante, mantiene el inconveniente que supone para el principio activo la temperatura a la que es sometido.

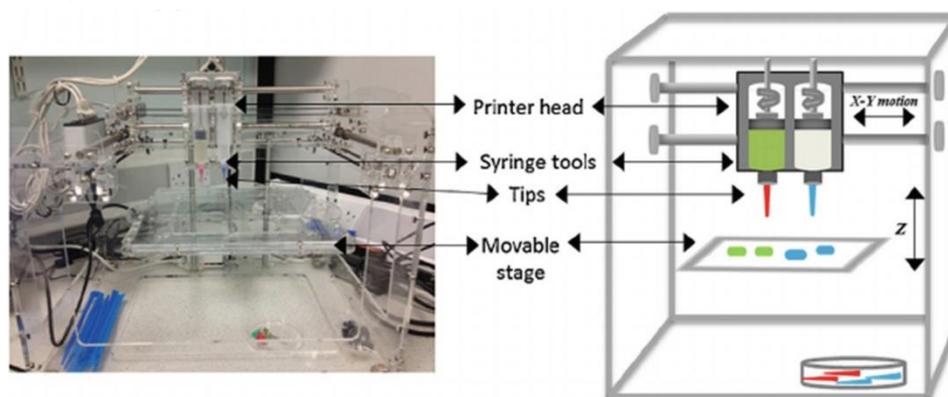
El uso de la FMD no solo permite la producción de imprimidos, sino que, combinándolo con otras tecnologías actuales, permitiría formular en cápsulas principios activos que por sus propiedades no se podrían formular en esta forma farmacéutica.



[Figura 14]. Proceso de fabricación de cápsula empleando FDM, con un principio activo en solución en su interior. Formulación de imprimidos de un antitrombótico (*Dipiridamol*) y variación en su liberación en base al grosor de la cápsula. Proveniente del artículo "On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing". Referencia en la bibliografía ⁽¹⁶⁾

4.1.1.4 EXTRUSIÓN DE SEMISÓLIDO (SSE):

La SSE, es también un proceso basado en la extrusión directa de material, pero a diferencia de la FDM no cuenta con un filamento rígido que se debe calentar y fundir, sino que presenta una jeringa, en la que se carga directamente la suspensión a extruir (por la acción de un émbolo). Para emplear dicho método de impresión contaremos, por tanto, con semisólidos, ya sea en forma de geles o pastas.



[Figura 15]. Esquema de funcionamiento de una impresora 3D por el método de SSE. Fuente: Proviene del libro "3D Printing of Pharmaceuticals" [Cap.7 - Pag. 136] Referencia en la bibliografía ⁽¹⁷⁾

La posibilidad de usar un semisólido es algo que se está explotando ya en el ámbito de la biomedicina; este método de extrusión, se emplea principalmente en la ingeniería de tejidos ⁽¹⁸⁾.

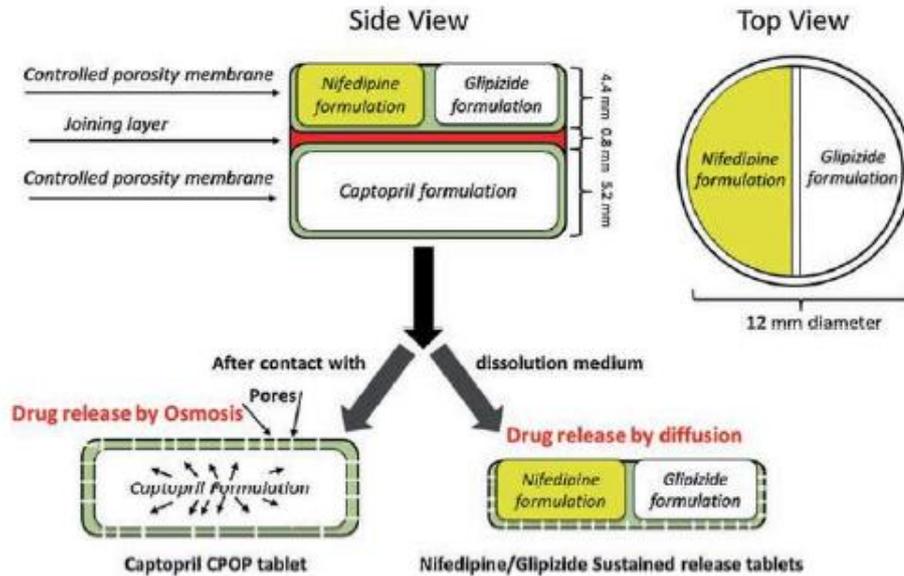
Para el correcto uso de este método de impresión 3D de medicamentos, se tienen que considerar las propiedades reológicas del material. Si este no cuenta con la viscosidad adecuada, el flujo del mismo a lo largo del proceso de impresión será irregular, resultando en un imprimido con unas propiedades mecánicas deficientes.



[Figura 16]. Proceso de fabricación de imprimido empleando SSE. Ejemplo de producción de imprimidos con características organolépticas similares a las de una gominola. Fuente: Extracto de video promocional de la empresa *FabRx*. Referencia en los anexos ⁽⁷⁾

La SSE ofrece una gran ventaja frente a la FDM, pues permite trabajar con principios activos termolábiles, debido a que en el proceso de extrusión no se generan temperaturas excesivamente elevadas (como ocurre en la FDM).

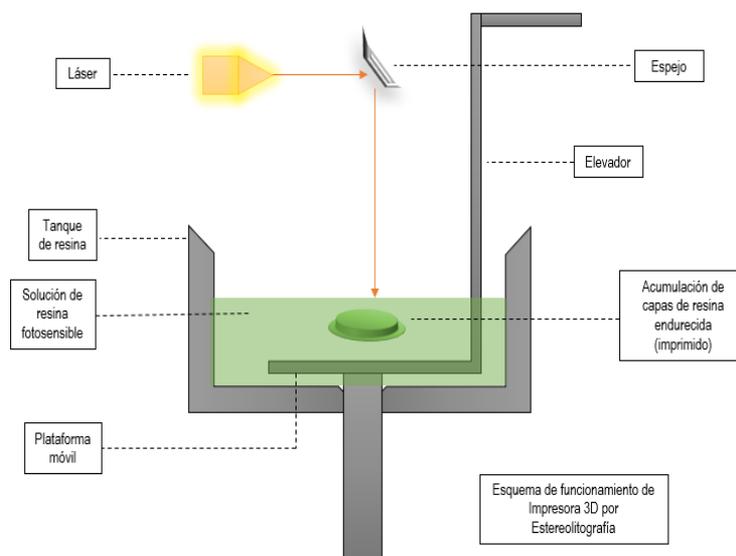
Las características particulares de este método, han permitido formular con éxito desde imprimidos flotantes en los jugos gástricos ⁽¹⁹⁾, hasta imprimidos con varios principios activos, cada uno de ellos con su mecanismo y perfil de disolución específico (ver figura 17).



[Figura 17]. Esquema de imprimido multicompartmental, con varios principios activos y distintos mecanismos de cesión para cada uno de ellos. Proveniente del artículo "Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing". Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽¹⁹⁾

4.1.1.5 ESTEREOLITOGRAFÍA (SLA):

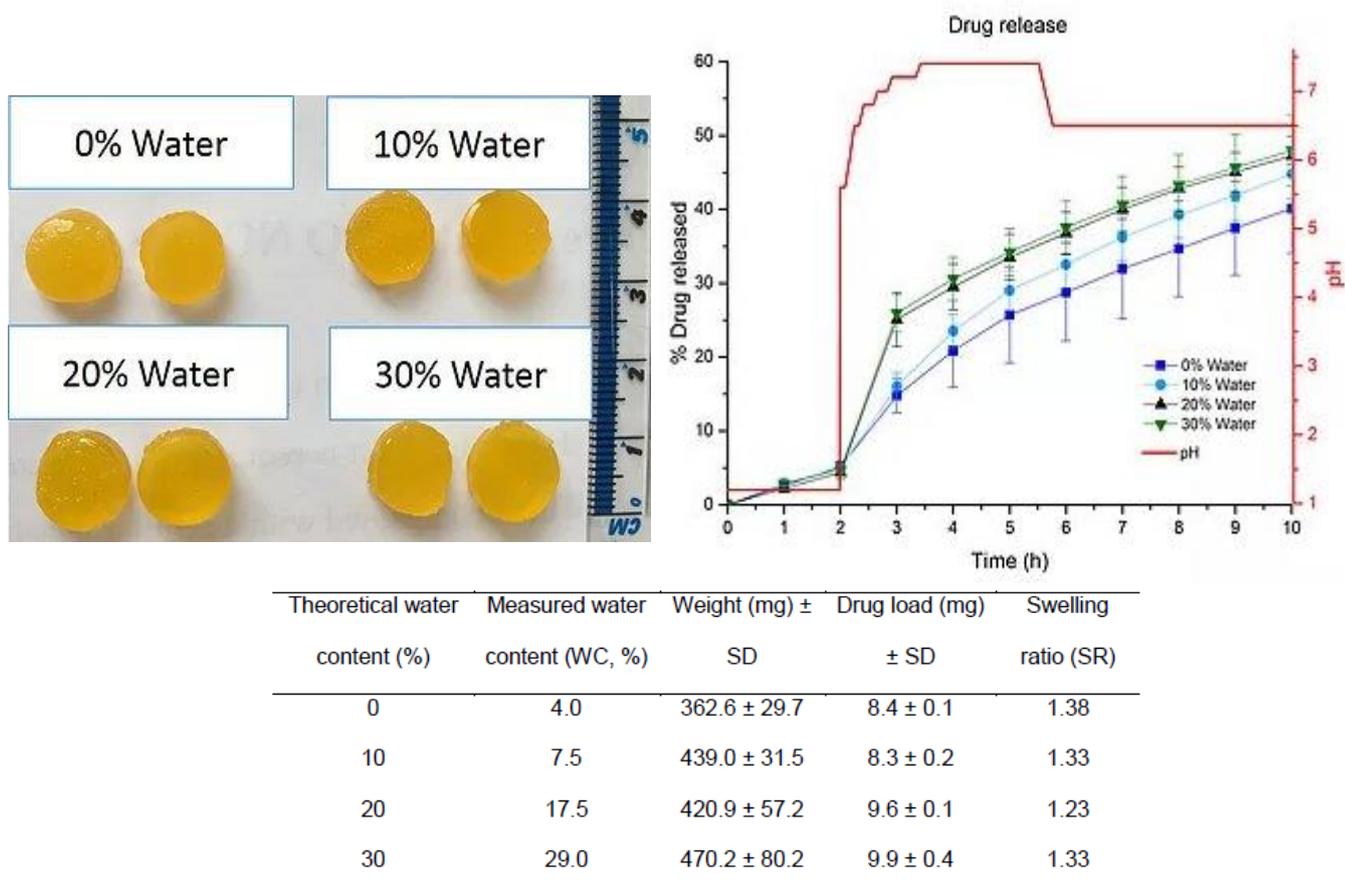
Este método, se desvincula de la extrusión de material, centrándose en la solidificación de líquido. Se basa en la fotopolimerización de un líquido por acción de una serie de micro láseres. Estos emiten haces de luz a una alta intensidad, los cuales son redirigidos por espejos, haciendo que incidan sobre una solución de resina, solidificándola capa a capa, por la formación de redes reticuladas tridimensionales.



[Imagen 18]. Esquema de funcionamiento de Impresora por SLA. Si bien este es un esquema representativo, en la actualidad los dispositivos que emplean esta tecnología pueden presentar la distribución opuesta con los espejos direccionales en la parte inferior y con un elevador al que queda adherida la impresión, esta se conoce como impresora por SLA "Top-Down", siendo la presentada en el diagrama la denominada "Bottom-UP". Fuente: Referencia en la bibliografía ⁽²⁰⁾

Esta nueva tecnología está demostrando grandes posibilidades al combinarse con materiales que ya han sido estudiados con anterioridad en la Tecnología Farmacéutica⁽²¹⁾, como es el caso de los hidrogeles. Estos son polímeros conformados por una red tridimensional de cadenas flexibles, que se están posicionando como excipientes potenciales para la producción de imprimidos de liberación modificada.

La simbiosis de ambas tecnologías ha sido ya desarrollada obteniéndose resultados fructíferos⁽²²⁾, como la producción imprimidos con ibuprofeno, con cesión variable en función del porcentaje de agua que contienen (ver figura 19).



[Figura 19]. Resultados de un ensayo de producción de hidrogeles por el método SLA. Se estima la liberación de principio activo en un ensayo *in vitro* que simula, mediante variaciones de pH las condiciones a las que se somete el fármaco en el TGI, calculando para dicha determinación, el índice de hinchamiento o y el contenido de agua (por variaciones de peso y de grosor). Procedente del artículo "Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing" Fuente: Referencia en la bibliografía⁽²³⁾

La SLA puede constituir, una innovación relevante que permita la producción de hidrogeles cargados con fármacos, con una gran versatilidad. Destacando, además, que al igual que con la SSE, la SLA evita el inconveniente la degradación térmica del p.a.

5. DISCUSIÓN:

La impresión 3D de medicamentos, se encuentra ya presente pese a parecer una tecnología del futuro. La evolución de esta ha sido exponencial⁽²⁴⁾, mostrándose la versatilidad que aportan las distintas técnicas que se aplican a la impresión de medicamentos, de la que tanto el paciente como la industria se pueden beneficiar (ver figura 20).

Principio activo	Formulación	Método	Parámetro de proceso	Atributo de calidad	Ventajas que aporta su uso	Desventajas actuales
<i>Levetiracetam</i>	Imprimido bucodispersable	BJ	Cantidad de aglutinante	Velocidad y tiempo de inicio de la cesión al nivel del tracto gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> -Amplia variabilidad de dosificación -Herramienta útil para el desarrollo e investigación -Preparación in situ de imprimidos adecuados a características especiales como ancianos o niños -Estabilidad requerida solo a corto plazo -Equipo de producción automatizado -Permite enmascarar características organolépticas desagradables 	<ul style="list-style-type: none"> -Algunos principios activos pueden presentar incompatibilidades con ciertos métodos, debido a las temperaturas alcanzadas -Su regulación aún está en desarrollo y se le están poniendo impedimentos -Prácticamente no existen impresoras para impresión 3D de medicamentos a escala
<i>Paracetamol</i>	Imprimido de liberación controlada	SLS	Velocidad del láser			
<i>Paracetamol</i>	Imprimido de liberación controlada	FDM	Forma geométrica y relación SA/V			
<i>Captopril, Nifedipino y Glipizida</i>	Imprimido multicompartimental y de liberación modificada	SSE	Porosidad de la membrana			
<i>Ibuprofeno</i>	Imprimido en hidrogel	SLA	Porcentaje de agua en el hidrogel			

[Figura 20]. Resumen de imprimidos desarrollados por distintos métodos. Se muestran los parámetros de proceso que cada método permite alterar y como estos permiten variar tanto la velocidad de cesión como el lugar del tracto gastrointestinal en el que dicho principio activo va a ser absorbido. Junto a esto se muestran las ventajas y desventajas actuales que aporta el conjunto de métodos para impresión 3D de medicamentos.

Si bien lo que presenta esta tecnología es prometedor, existe un riguroso control y regulación para llevar a cabo la producción de medicamentos. Bajo estos estándares no se podría amparar la impresión 3D. No es viable autorizar uno a uno, los distintos tipos de medicamentos que se pudieran fabricar con los diferentes métodos que se han desarrollado en este documento y que siguen evolucionando.

Las agencias reguladoras nacionales e internacionales, se centran en lo inviable que resultaría establecer una normativa de carácter general⁽²³⁾, ya que los métodos de impresión 3D, distan mucho entre sí, siendo importante distinguirlos al establecer un marco legal.

Por ello, son muchas las empresas, organizaciones e investigadores que tratan de buscar el camino correcto para plantear esta tecnología y los dispositivos asociados, como un “*kit de fabricación*”⁽²⁵⁾, el cuál deba ser autorizado en sí mismo y no sea necesario autorizar cada fármaco que se vaya a fabricar con el dispositivo en cuestión⁽²⁶⁾.

Como aval a estos esfuerzos, está el hecho de la publicación por la FDA en el 2016, de una guía acerca de las consideraciones técnicas para la fabricación aditiva de dispositivos médicos⁽²⁷⁾. Esto abre las puertas al impulso de esta tecnología en aquellos campos en los que ya está presente como es la farmacia hospitalaria y el desarrollo de nuevos medicamentos⁽²⁸⁾.

Analizando su progreso, es solo ya cuestión de tiempo, que la impresión 3D de medicamentos acabe revolucionando el método de producción que actualmente conocemos hacia una *producción masiva personalizada*⁽²⁹⁾.

6. CONCLUSIÓN:

La impresión 3D de medicamentos está en constante desarrollo, estando en la actualidad ante una etapa crucial para la misma. Pese a que son muchos los requisitos impuestos por las agencias reguladoras, se han establecido ya los primeros avances con la aprobación de producción del Spritam o el desarrollo de la guía de consideraciones para la fabricación aditiva, por parte de la FDA.

La BJ ha constituido un hito en dicho desarrollo, dando visibilidad, con la aprobación del método de producción ZipDose, así como aportando ventajas tales, como la posibilidad de producir imprimidos con dosis de magnitud más elevada.

La FDM, apoyada por DPE, ha permitido la expansión de la impresión 3D de medicamentos hacia un mayor número de principios activos, solventando el problema que representaba la carencia de estos dispuestos en forma de filamentos.

La SSE, viene a reunir las ventajas que las anteriores ya aportan, salvando además el inconveniente que supone la elevada temperatura de trabajo de estos métodos, y como esta puede afectar al principio activo.

Por tanto, el futuro de la impresión 3D de medicamentos, se sustenta sobre el constante progreso en las tecnologías que la abarcan, junto al correcto desarrollo de los puntos de control para su regulación. Lo que permitirá que, tanto en su faceta de investigación, como en el apoyo para la producción de medicamentos personalizados, se consolide y se pueda explotar todas las posibilidades que ofrece.

7. GLOSARIO:

3DP: del inglés 3D printing o impresión 3D.

4-ASA: del inglés 4-amino-sañicylic acid, o ácido paraaminosalicílico (PAS).

BJ: del inglés Binder Jetting, o inyección de aglutinante, equivalente al término DOS.

CLDP: del inglés Continuous Digital Light Processing, o procesamiento digital continuo de luz, (en presencia de oxígeno).

DLP: del inglés Digital Light Processing, o procesamiento digital de luz, para solidificación de una resina fotosensible (como en la SLA).

DMLS/SLM: del inglés Selective Laser Melting, o fusión selectiva con láser

DOD: del inglés Drop On Demand, o gota a demanda, el material para el producto y para el soporte tienen cada uno su inyector, por el que salen según requiera el diseño

DOS: del inglés Drop On Solid deposition, solidificación por inyección de aglutinante en sólido pulverulento, es un término equivalente a BJ.

EBAM: del inglés Electron-Beam Additive Manufacturing. O fabricación aditiva por haz de electrones.

EBM: del inglés Electron-Beam Melting, o fusión por haz de electrones.

FDA: del inglés Food and Drug Administration, Agencia de medicamentos y alimentación de Estados Unidos.

FDM: del inglés Fused Deposition Modeling, o modelado por deposición fundida.

FH: Farmacia Hospitalaria

HME: del inglés Hot Melt Extrusión, o extrusión de fundido en caliente.

LENS: del inglés Laser Engineered Net Shaping, o conformación de red diseñada con láser.

LOM: del inglés Laminated Object Manufacturing, o fabricación de objeto laminado.

MJ: del inglés MultiJet, o modelado por inyección múltiple.

MJF: del inglés MultiJet Fusion, fusión de múltiples componentes con aplicación de energía.

NPJ: del inglés NanoParticle jetting, o inyección de nanopartículas.

OF: Oficina de farmacia

P.A.: principio activo.

SA/V: relación de área superficial a volumen.

SLA: del inglés Stereolithography, o estereolitografía.

SLS: del inglés Selective Laser Sintering, o sinterización selectiva con láser.

SSE: del inglés SemiSolid extrusión, o extrusión de semisólido.

TGI: tracto gastrointestinal.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Las referencias se encuentran dispuestas por orden de aparición según las reglas de *Vancouver*.

- 1,29. Goyanes Á, COFSCTFE. Conferencia sobre la Impresión 3D de medicamentos. 2020 [visitado el 24 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=WhKB42GPPs0&feature=youtu.be>
2. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2018 [visitad el 3 de marzo del 2020];35(9). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-018-2454-x>
3. Liang K, Carmone S, Brambilla D, Leroux J. 3D printing of a wearable personalized oral delivery device: A first-in-human study. *Science Advances*. 2018 [visitado el 8 de marzo del 2020];4(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5942915/>
4. Trenfield S, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit A. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018 [visitado el 8 de marzo de 2020];39(5):440-451. Disponible en: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(18\)30044-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614718300440%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(18)30044-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0165614718300440%3Fshowall%3Dtrue)
- 5,7,17. Basit A, Gaisford S. 3D printing of pharmaceuticals. 1st ed. Springer; 2018.
6. Ali A, Ahmad U, Akhtar J. 3D Printing in Pharmaceutical Sector: An Overview. *Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices*. 2020 [visitado el 15 de marzo del 2020]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices/3d-printing-in-pharmaceutical-sector-an-overview>
8. West T, Bradbury T. 3D Printing: A Case of ZipDose® Technology - World's First 3D Printing Platform to Obtain FDA Approval for a Pharmaceutical Product. 3D and 4D Printing in Biomedical Applications. 2018 [visitado el 10 de marzo del 2020]; 53-79. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/329674546_3D_Printing_A_Case_of_ZipDoseR_Technology_-_World's_First_3D_Printing_Platform_to_Obtain_FDA_Approval_for_a_Pharmaceutical_Product_Process_Engineering_and_Additive_Manufacturing
9. Aliasgar Shahiwala., Ambikanandan Misra. *Novel Drug Delivery Technologies: Innovative Strategies for Drug Re-positioning*. 1st ed. Springer; 2020. p.104-107
10. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit A. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017 [visitado el 20 de marzo del 2020];529(1-2):285-293. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317305902>
11. 3. Yu D, Zhu L, Branford-White C, Yang X. Three-Dimensional Printing in Pharmaceutics: Promises and Problems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008 [visitado el 27 marzo del 2020];97(9):3666-3690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257041>
12. Melocchi A, Parietti F, Loreti G, Maroni A, Gazzaniga A, Zema L. 3D printing by fused deposition modeling (FDM) of a swellable/erodible capsular device for oral pulsatile release of drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* . 2015 [visitado el 14 de marzo del 2020];30:360-367. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S177322471500132X>

13. Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit A, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015 [visitado el 3 de abril del 2020];494(2):657-663. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517315003890>
14. Cunha-Filho M, Araújo M, Gelfuso G, Gratieri T. FDM 3D printing of modified drug-delivery systems using hot melt extrusion: a new approach for individualized therapy. *Therapeutic Delivery*. 2017 [visitado el 24 de marzo del 2020];8(11):957-966. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320716016_FDM_3D_printing_of_modified_drug-delivery_systems_using_hot_melt_extrusion_A_new_approach_for_individualized_therapy
15. Goyanes A, Allahham N, Trenfield S, Stoyanov E, Gaisford S, Basit A. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019 [visitado el 22 de abril del 2020]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319305137>
16. Okwuosa T, Soares C, Gollwitzer V, Habashy R, Timmins P, Alhnan M. On demand manufacturing of patient-specific liquid capsules via co-ordinated 3D printing and liquid dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018 [visitado el 8 de abril del 2020];118:134-143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540300>
18. Huang Y, Zhang X, Gao G, Yonezawa T, Cui X. 3D bioprinting and the current applications in tissue engineering. *Biotechnology Journal*. 2017 [visitado el 7 de marzo del 2020];12(8):1600734. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/318204307_3D_bioprinting_and_the_current_applications_in_tissue_engineering
19. Li Q, Guan X, Cui M, Zhu Z, Chen K, Wen H et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018 [visitado el 28 de abril del 2020];535(1-2):325-332. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517318307852>
20. Yao H, Wang J, Mi S. Photo Processing for Biomedical Hydrogels Design and Functionality: A Review. *Polymers*. 2017 [visitado el 28 de marzo del 2020];10(1):11. Disponible en: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-two-kinds-of-SLA-approaches-a-Bottom-up-setup-In-the-top-down-setup-b_fig1_322014553
21. Arredondo Peñaranda A, Londoño López M. Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*. 2009 [visitado el 14 de abril del 2020];3(5):83-94. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1909-97622009000100013
22. Jang T, Jung H, Pan H, Han W, Chen S, Song J. 3D printing of hydrogel composite systems: Recent advances in technology for tissue engineering. *International Journal of Bioprinting*. 2018 [visitado el 14 de abril del 2020];4(1). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322610582_3D_printing_of_hydrogel_composite_systems_Recent_advances_in_technology_for_tissue_engineering
23. Martinez P, Goyanes A, Basit A, Gaisford S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017 [visitado el 14 de abril del 2020];532(1):313-317. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517317308499>
24. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo J, Bastola R et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry?. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 [visitado el 28 de abril del 2020];14(5):465-479. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087618307852>

25. Stones J, Jewell C. 3D printing of pharmaceuticals: patent and regulatory challenges. *Pharmaceutical Patent Analyst*. 2017 [visitado el 7 de mayo del 2020];6(4):147-151. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/318354408_3D_printing_of_pharmaceuticals_patent_and_regulatory_challenges

26. MACOVEI D. FabRx announces launch of first pharmaceutical 3D printer M3DIMAKER. *3D Medical Conference / Expo. 2020* [visitado el 25 de abril del 2020]. Disponible en: <https://3dmedicalconference.com/press-release/fabrx-announces-launch-of-m3dimaker-first-pharmaceutical-3d-printer-for-manufacturing-personalised-medicines/>

27. Food and Drug Administration (U.S. Department of Health and Human Services). *Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*. 2017. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/3d-printing-medical-devices/fdas-role-3d-printing>

28. Meskó B. The Future of 3D Printing Drugs In Pharmacies Is Closer Than You Think. *The Medical Futurist*. 2017 [visitado el 25 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://medicalfuturist.com/future-3d-printing-drugs-pharmacies-closer-think/>

9. ANEXOS:

1. FreeCAD. <https://www.freecadweb.org/>
2018. V0.18 – Windows.
2. 3D HUBS. Additive Manufacturing Technologies. 2020 [visitada el 12 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://www.3dhubs.com/get/am-technologies/>
3. Create Interactive Online Presentations, infographics, animations & banners in HTML5 - Visme by Easy WebContent. Visme. Disponible en: <https://www.visme.co/>
4. Rider P, Kačarević Ž, Alkildani S, Retnasingh S, Schnettler R, Barbeck M. Additive Manufacturing for Guided Bone Regeneration: A Perspective for Alveolar Ridge Augmentation. International Journal of Molecular Sciences. 2018 [visitada el 4 de abril del 2020];19(11). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328477887_Additive_Manufacturing_for_Guided_Bone_Regeneration_A_Perspective_for_Alveolar_Ridge_Augmentation
5. SINTRATEC. How SLS is used to 3D print personalized Medicine - FabRx Customer Story. 2019 [visitado el 6 de abril del 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ePVFasXDi68>
6. Catalent Pharma Solutions. OptiMelt™ Hot Melt Extrusion Technology. 2015 [visitado el 8 de abril del 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=fb6B3xOT-tw>
7. FabRx. 3D printing of medicines - semisolid extrusion. 2017 [visitado el 22 de abril del 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ntDVta9ZyOM>