

Integración de las formas de dosificación elaboradas por impresión 3D en estudios traslacionales y regulatorios

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Ernesto Tavío Hernández

5º de Farmacia

Curso 2022-2023

Tutora: Ana María Santoveña Estévez Cotutor: José Bruno Fariña Espinosa

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

INDICE

ABSTRACT	3
RESUMEN	4
GLOSARIO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA	20

ABSTRACT

3D printing is a technology that is being used more prominently in different fields recently, pharmaceutical industry being one of those fields. Its versatility and adaptability make it a very helpful tool to carry out clinical trials and developing newer, better pharmaceutical forms.

This technology's implementation in translational studies, along with its regulation by the appropriate organisms are the foundation of this bibliographical review. That is why it is necessary to learn about the industry's current environment and its legislation.

This review concludes with an analysis of 3DP's current situation, and what is in store for it in the future regarding legislation and its use in research.

RESUMEN

La impresión 3D es una tecnología cuyo uso es cada vez más mayor en diferentes campos, incluida entre los mismos la industria farmacéutica. Su versatilidad y adaptabilidad la convierten en una herramienta de gran utilidad para llevar a cabo ensayos clínicos y en la búsqueda de mejoras en las formas farmacéuticas.

La implementación de dicha tecnología en estudios traslacionales, junto a la regulación de esta por parte de los organismos pertinentes, componen los pilares sobre los que se fundamenta esta revisión bibliográfica. Para ello es necesario conocer la situación actual tanto de la industria, como de la legislación pertinente.

La revisión concluye con un análisis sobre la situación actual del uso de la impresión 3D y las perspectivas de futuro que aguardan a la industria, tanto a nivel de regulación de su uso como de las posibilidades que ofrece de cara al futuro de la investigación.

GLOSARIO

3DP: del inglés *3D Printing* o Impresión 3D

CDER: del inglés *Center for Drug Evaluation and Research* o Centro para la Investigación y Evaluación de Medicamentos

FDA: del inglés *Food and Drug Administration* o Administración de Comida y Medicamentos

IND: del inglés *Investigational New Drug* o Nuevo Medicamento de Investigación

AM: del inglés *Additive Manufacturing* o Fabricación aditiva

PoC: del inglés *Point of Care* o Centro de cuidado

ETP: del inglés *Emerging Technology Program* o Programa de Tecnologías Emergentes

EMA: del inglés *European Medicine Agency* o Agencia Europea del Medicamento

PA: Principio Activo

QR: del inglés *Quick Response* o Respuesta Rápida

DEEP: del inglés *Data-Enriched Edible Pharmaceuticals* o Fármacos comestibles enriquecidos con datos

PAT: del inglés *Process Analytic Technology* o Tecnología Analítica del Proceso

NDA: del inglés *New Drug Application* o Aplicación para Nuevo Medicamento

NIR: del inglés *Near Infrared Spectroscopy* o Espectroscopía Cercana al Infrarrojo

USP: del inglés *United States Pharmacopoeia* o Farmacopea Estadounidense

GMP: del inglés *Good Manufacturing Practices* o Prácticas de Buena Fabricación

INTRODUCCIÓN

Gracias a la tecnología de impresión 3D un futuro en el que los tratamientos personalizados sean posibles está cada vez más cerca, permitiendo diseñar formas farmacéuticas específicas para cada caso teniendo en cuenta las circunstancias que lo rodeen.

Desde que Charles Hull desarrollara la primera impresora 3D en 1980 [1] su uso ha ido creciendo a buen ritmo hasta que llegó el cambio de siglo, a partir del cual creció su uso en medicina para prótesis e implantes dentales [2], hasta que avanzó lo suficiente para emplearse con lo que concierne a esta revisión, que es su uso para desarrollar formas farmacéuticas [3]. El acceso a estas impresoras ha ido creciendo de manera exponencial en los últimos años y se han ido desarrollando múltiples técnicas que pueden ser aplicadas en el desarrollo de medicamentos, como hemos podido comprobar con *Spritam*, la primera forma farmacéutica impresa por 3D aprobada por la FDA para su uso.[4]

Lo cual nos lleva a preguntarnos ¿Es el marco legal actual suficiente para tener en cuenta la impresión 3D con todo lo que ella conlleva? ¿Qué medidas se están llevando a cabo por parte los organismos implicados?

Antes de resolver todas estas preguntas debemos tener un entendimiento básico de esta tecnología y cómo funciona:

La tecnología de impresión 3D, también conocida como *additive manufacturing* o AM permite la creación de diferentes formas tridimensionales a partir de un archivo digital. La adición del proceso viene dada por el mecanismo que realiza la impresora al imprimir las capas 2D añadiéndose una sobre otra hasta dar forma al producto deseado.

A nivel del desarrollo de fármacos se han diseñado múltiples técnicas de impresión las cuales ya han sido presentadas y desarrolladas en profundidad previamente en otras revisiones bibliográficas por lo que simplemente vamos a enumerarlas y hacer una descripción superficial de su funcionamiento.

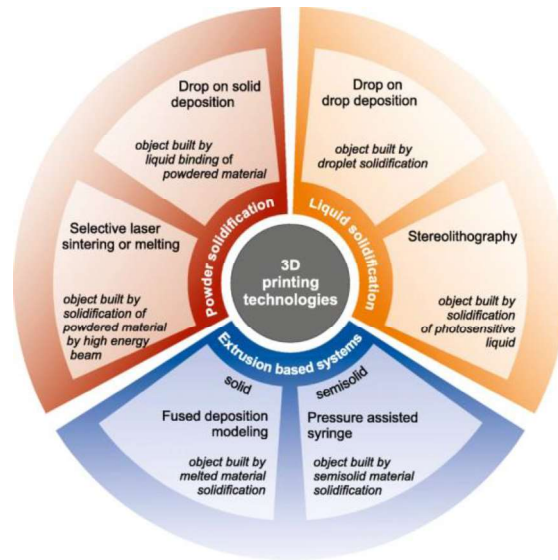


Figura 1. Diagrama de las diferentes tecnologías de 3DP. Fuente: Bibliografía [5]

1. Solidificación de polvos: Los dos principales métodos incluidos en esta clasificación son la *Fusión Selectiva por Láser (SLM)* o *Sinterización Directa por láser de metal (DMLS)* siendo el principio de este método la aplicación de un láser de alta energía sobre el material que usemos en forma de polvo para solidificarlo. La otra aplicación de solidificación de sólidos se denomina *Drop On Solid Deposition (DoS)* que se obtiene a través de pulverizar aglutinante sobre un lecho donde se ha dispuesto el polvo.
2. Solidificación de líquidos: Estereolitografía (*SLA*) fue la 1ª tecnología de impresión 3D desarrollada, consistente en la solidificación de un líquido fotosensible al cual se le dirige un rayo de luz mediante espejos.
3. Sistemas basados en extrusión: Modelado por deposición fundida (*FDM*) la cual consiste en la solidificación de material derretido una vez ha pasado por la boquilla de extrusión.

OBJETIVOS

Para la realización de este trabajo se establecieron como objetivos los siguientes puntos a desarrollar:

- i. Establecer una noción básica de cómo funciona la impresión 3D y como se está haciendo uso de ella actualmente.
- ii. Conocer cómo se aplica a nivel industrial, como está legislado su uso y como se aseguran unos estándares de calidad y seguridad equiparables a los de la fabricación tradicional.
- iii. Analizar cómo se está utilizando hoy en día y como se espera que se pueda llegar a usar a nivel hospitalario y de farmacia, cuáles serán los controles de calidad y regulaciones que se han de llevar a cabo para que esta tecnología pueda emplearse con total seguridad.
- iv. Como puede influir en la evolución del desarrollo de estudios traslacionales.
- v. Conocer las medidas que se están tomando por parte de los organismos oficiales para la regularización y estandarización del uso de 3DP y ver las perspectivas futuras que presenta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo búsquedas en diferentes bases de datos de acuerdo con una serie de criterios y palabras clave que se ajustaran a las necesidades del trabajo. Las bases de datos que fueron empleadas en el desarrollo de este trabajo son las siguientes:

BASE DE DATOS	Nº DE ARTÍCULOS
PUBMED	4
SCIENCEDIRECT (ELSEVIER)	9
RESEARCHGATE	1

Tabla 1. Relación de bases de datos y artículos empleados en la revisión.

La búsqueda se realizó casi en su totalidad en inglés aumentando así el número de posibles resultados, ya que se trata de una tecnología que es relativamente reciente y es el idioma en el que más resultados se encuentran:

Las palabras clave empleadas fueron: *3D printing, FDA regulation, 3D printed drugs, additive manufacturing, compounding*

Como criterio de exclusión se evitó contar con estudios que, si bien trataban la impresión 3D y su inclusión en el marco legal, la abordaban desde diferentes ángulos ya sea protésicos, *medical devices* entre otros, que se alejan de nuestro objetivo que son los medicamentos. Y también en la medida de lo posible se intentó evitar el uso de publicaciones que tuvieran más de 5 años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A) Ángulos de actuación mediante impresión 3D

La impresión 3D ha proporcionado notables avances al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de administración oral incluyendo desde el desarrollo de las *polypills* (que permiten que el paciente pueda tomar de una sola vez diferentes PA) [6], a mejorar de forma notable las características organolépticas de medicamentos y consecuentemente la aceptación por el paciente [7]. En general los desarrollos más avanzados mediante el uso de 3DP versan mayoritariamente sobre la mejora de las formas farmacéuticas ya aprobadas para facilitar el uso en los pacientes, buscando una mejora en la adherencia a tratamientos, personalizándolos para ajustarlos a las necesidades individuales de cada caso.

B) *Spritam* primer medicamento fabricado mediante 3DP en ser aprobado por la FDA:

Se han llevado a cabo estudios para conseguir formas farmacéuticas del Levetiracetam con anterioridad que fueran de rápida disolución en el momento de la toma, pero la gran mayoría de esas formas, que estaban aprobadas por la FDA, tenían una dosis límite de 50 mg del principio activo ya que, si lo superaban, la forma farmacéutica no se disolvía con la rapidez que debería, dejando un mal sabor lo cual dificultaba a la larga la adherencia al tratamiento. Aunque el imprimido sea de mayor tamaño, el diseño poroso de sus capas permite que se disuelva con una velocidad muy superior al entrar en contacto con líquido.



Figura 2. Organización de las capas observadas en el *Spritam* Fuente: Bibliografía [8]

El proceso de aceptación por parte de la FDA para el uso de esta forma vino dada mediante la presentación a través de la sección 505 del *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Concretamente a través de la sección 505 (b)(2) [9], la cual especifica que aunque los informes de seguridad y efectividad están presentes en la aplicación, parte de la información no le pertenece ni le fue otorgada al aplicante por lo que no tiene el derecho de referenciarlo. Dichos estudios de estabilidad deben tener datos referentes como

mínimo de 12 meses, un estudio de bioequivalencia, seguido de un periodo de análisis de 10 meses. Para que la FDA permitiera siquiera presentar una ANDA para el *Spritam* el laboratorio tuvo que demostrar que era un bioequivalente de *Keppra*, la forma comercial de referencia del Levetiracetam, además de adjuntar los estudios de seguridad y efectividad para poder ser considerada.

C) Actuación de la FDA respecto a la regulación de 3DP

Aún a día de hoy, la FDA no ha establecido de manera firme un reglamento al que atenerse de manera oficial de cara a trabajar con 3DP, sin embargo, ya en Diciembre de 2017 establecieron una hoja de ruta en forma de recomendación a través de la publicación “*Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices*” [10] mediante la cual establecían unos puntos a tener en cuenta en el desarrollo de útiles de uso médico, que también referencian de cara a medicamentos ya que hacen especial hincapié en que no existe un marco legal específico para el 3DP, por lo que de momento habrán de atenerse a la legislación vigente como si de fabricación tradicional se tratase.

Pese a la presentación del manuscrito sobre las consideraciones para el uso de 3DP, al no existir una legislación específica para los productos de la impresión ahora mismo se ven sujetos a: el capítulo general de la Farmacopea de Estados Unidos correspondiente al cumplimiento de los requisitos para la formulación no estéril [11] y a las regulaciones pertinentes de la FDA sobre los procesos de manufactura farmacéutica en masa. Es por ello imprescindible que cumplan con ambas prácticas de buena fabricación (GMP).

Como se describió anteriormente la impresión 3D no es un proceso único, existen múltiples técnicas que se aplican en diferentes casos ajustándose a las necesidades que tengamos, pudiendo incluso emplearse diferentes técnicas en un mismo proyecto, es por eso por lo que se recomienda hacer una identificación exhaustiva de todos los pasos del proceso de impresión que sean empleados.

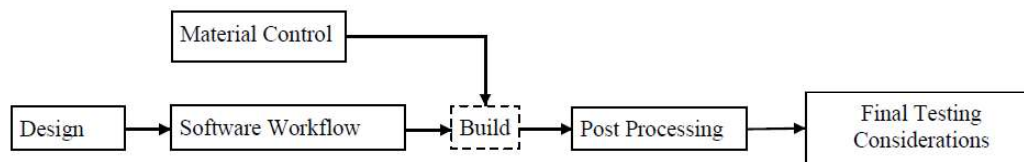


Figura 3. Diagrama del proceso de 3DP. Fuente: Bibliografía [10]

Las etapas de trabajo digital previo a la fabricación de nuestro producto deseado son susceptibles a fallos al trabajar con sistemas de diseño tan complejos debido a esta situación la FDA insiste en tomar en cuenta ciertos aspectos clave:

- ❖ **Formato de Archivos:** Con la 3DP se suele trabajar con diferentes softwares de varios desarrolladores, lo cual requiere que los archivos sean compatibles entre la mayoría. Diferentes programas pueden identificar diferentes parámetros de maneras variadas lo cual es una posible fuente de error que puede afectar al producto final, generando errores en factores como las dimensiones o geometría, es por eso por lo que se recomienda que se establezca un sistema de validación del trabajo del software, si se diera el caso de fallos inesperados por algún cambio en el software se identificarían y se procedería a revalidar el desarrollo.

Todo esto unido al desarrollo de la formación de especialistas en el uso de la impresión 3D forman el grueso del paquete de recomendaciones de la FDA para que la industria tenga en cuenta como paso previo antes de que se formalice los procesos de análisis de calidad y seguridad que se vayan a establecer como oficiales en un futuro

D) Actuación de la EMA respecto a la regulación de 3DP

En Europa las impresoras 3D se encuentran dentro del grupo de los conocidos como productos armonizados para los cuales hay una legislación específica en la UE, es por ello que están reguladas por la Directiva de Maquinaria 2006/42/EC [12]. Esta directiva se aplica simplemente al uso de 3DP, no siendo específico para su uso en el desarrollo de formas farmacéuticas, para lo cual se les aplican las mismas guías de manufactura propuestas para formas sólidas de dosificación [13]. Siendo necesario un énfasis mayor en el apartado de la descripción del proceso de fabricación, acompañando el manuscrito con un diagrama del proceso llevado a cabo.

E) Desarrollo actual en la industria farmacéutica mediante 3DP

Hoy en día dos de los proyectos más importantes y que más avanzados en el uso de la 3DP en la industria están siendo llevados a cabo por Triastek, un laboratorio farmacéutico chino especializado en el desarrollo de la tecnología de impresión y que actualmente tiene dos aplicaciones a IND aprobadas por la FDA, en las que está trabajando actualmente. El uso de su tecnología propia (MED [14]) de 3DP la cual ya había sido incluida por la FDA en el ETP en 2020 validando su uso en la fabricación de medicamentos es uno de los factores más relevantes en su aceptación.

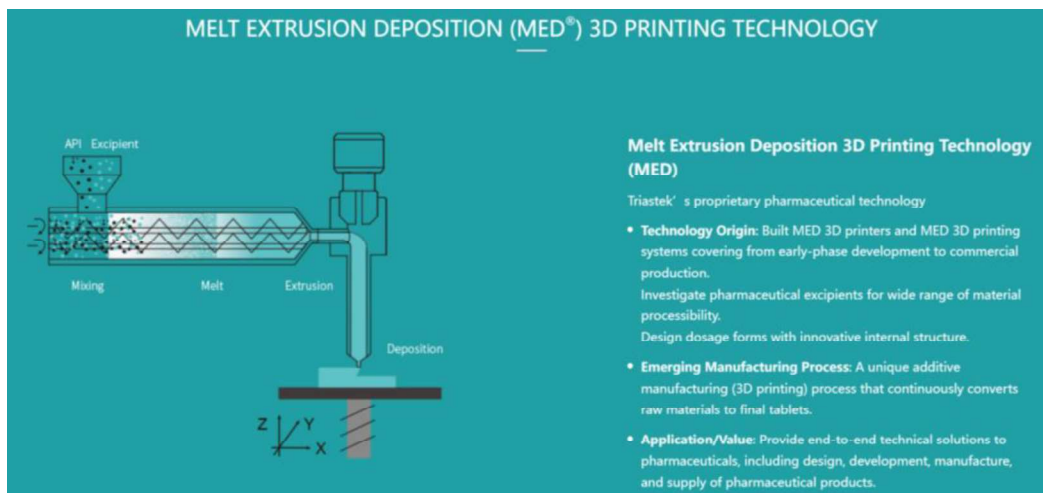


Figura 4. Diagrama de la tecnología propia de 3DP de Triastek. Fuente: Bibliografía [15]

Dichas moléculas en las que están trabajando de momento se conocen como T19 (un medicamento empleado en la artritis reumatoide, cuya IND fue aceptada en 2021 y se estima que el laboratorio aplique para una NDA en 2023) y T20 (que actúa frente a la coagulación y problemas cardiovasculares, cuya aplicación a una IND fue aceptada este pasado abril de 2022). Ambas han sido aceptadas bajo la sección 505(b)(2) al igual que ocurrió en su momento con el Spritam ya que se trata de modificaciones de moléculas previamente aprobadas por la FDA que ya han presentado sus ensayos de seguridad y calidad, pero de acuerdo con los datos preliminares, han mostrado que estos cambios en la forma farmacéutica son los suficientemente relevantes como para que la FDA autorice el desarrollo de estas nuevas formas de dosificación.

Triastek's Digital Formulation Development Process

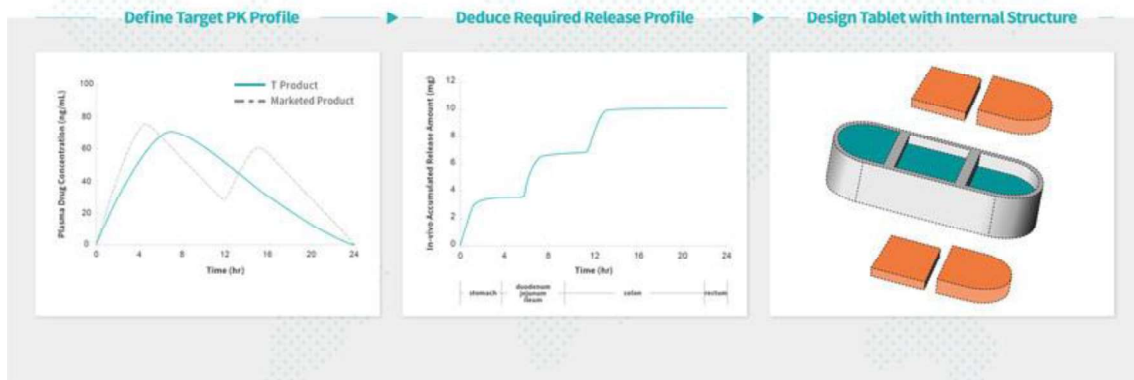


Figura 5. Proceso de desarrollo de la formulación digital realizado por Triastek. Fuente: Bibliografía [16]

F) Futuro del desarrollo farmacéutico a mediante la tecnología de 3DP

Todavía hoy en día la 3DP es una tecnología relativamente nueva y por lo tanto es susceptible a que se den avances importantes y la tecnología evolucione exponencialmente en un futuro cercano. Es por lo que la FDA antes de aprobar su uso en desarrollo farmacéutico ha desarrollado un programa de evaluación tecnológico, por el que ya han pasado algunos de los métodos de 3DP actuales, conocido como ETP mediante el cual se analiza y se ayuda a que las nuevas tecnologías que se desarrollen para el uso de producción farmacéutica tengan una inclusión en el futuro marco regulatorio más sencilla. Para poder presentar una tecnología y sea considerada su aceptación en el programa se ha de demostrar que va a suponer una mejora en diferentes aspectos como la seguridad, calidad o pureza en el proceso de fabricación de medicamentos, y que dicha tecnología actualmente tenga uno o más elementos ante los cuales la FDA no tiene experiencia previa de estudio o inspección.

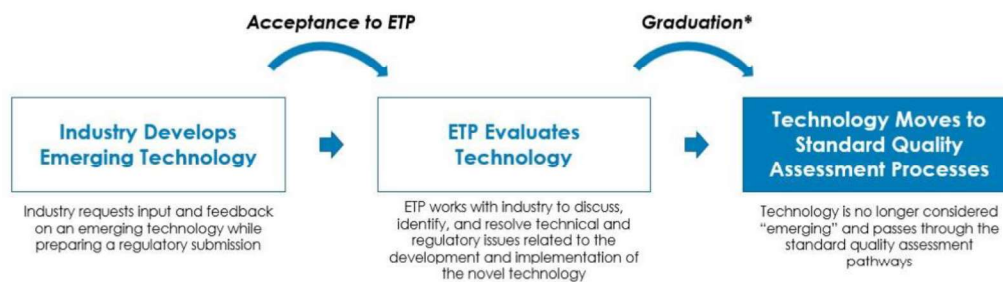


Figura 6. Gráfico del proceso de aceptación de una tecnología por el ETP. Fuente: Bibliografía [17]

Una vez se ha llevado a cabo la evaluación por parte del programa se “gradúa” dicha tecnología, esta graduación establece que la tecnología es viable para su uso y deja de considerarse como emergente y pasa a ser revisada por las medidas de análisis de estándares de calidad habituales.

El uso de 3DP tiene un gran potencial para su empleo en las fases tempranas de desarrollo de fármacos gracias a la gran adaptabilidad que ofrece para cambiar dosis ya que habitualmente en estas fases tempranas (preclínica, o las primeras pruebas en humanos de ensayos de Fase I/II) se llevan a cabo estudios *in vivo* de la administración con múltiples dosis diferentes [18][19][20]. Gracias a que los métodos convencionales a gran escala no permiten esta adaptabilidad en la producción de diferentes dosis, la oportunidad de emplear 3DP permitirá optimizar y automatizar estos procesos ayudando a que se reduzcan tiempo y costes [21][22].

A pesar de las potenciales ventajas que ofrece este método su uso en estos estudios no es habitual ya que el marco legislativo aún hoy en día presenta como principales obstáculos la falta de regulación y de guía por parte de los organismos oficiales. Si bien la FDA ya ha presentado un manuscrito como guía para la industria [8], y ya existe el *Spritam* como primer medicamento impreso mediante 3D en ser aprobado, este al ser un proceso de fabricación alternativo para un medicamento ya previamente aprobado entra dentro de la regulación estándar.

G) Uso hospitalario y en oficina de farmacia de 3DP

Con el desarrollo de la tecnología de impresión más allá de uso en industria se espera que el uso fuera de la misma pueda crecer eventualmente. Su aplicación en el desarrollo de formulaciones magistrales es una de las principales formas en las que se podrá emplear la 3DP desde la oficina de farmacia y a nivel hospitalario. El uso de esta tecnología trae consigo a la hora de producir formulaciones una serie de ventajas:

- La reducción de uso de excipientes: 3DP permite que en el desarrollo de medicación bajo demanda se usen menos excipientes que en la fabricación industrial, reduciendo la variedad de ingredientes que debe tener la farmacia/hospital disminuyendo significativamente los costes.
- Permite conseguir de manera consistente resultados exactos y precisos y uniformidad en diferentes formas de dosificación, los cambios en formulaciones son controlados a través de alteraciones al propio modelo 3D o con diferentes instrucciones respecto a la deposición del material de impresión a diferencia de los métodos estándar [23].
- El precio del propio equipamiento es menor que otras tecnologías de producción automatizadas, además existen múltiples softwares de modelado 3D accesibles al público, permitiendo que 3DP sea accesible para quien tenga la capacidad de adquirir o alquilar una impresora.
- La posibilidad de añadir códigos QR [24] directamente a la forma farmacéutica (conocidas como DEEP [25]) permitiendo una rápida identificación del fármaco, dosis, instrucciones, paciente, prescriptor y demás datos relevantes de una manera fácilmente accesible por el paciente mediante cualquier smartphone.

La elección de impresora para poder llevar a cabo este proceso es de una importancia capital, no todas las impresoras son aptas para trabajar con ingredientes farmacéuticos ya aprobados, por lo que aun existiendo la posibilidad de usar otros diferentes los tiempos y costes aumentarían ya que sería necesario aplicar para la aprobación de los materiales que se fueran a emplear. Actualmente se están llevando a cabo estudios que usan nuevos excipientes en la creación de comprimidos de liberación prolongada ultralarga que necesitarán que se lleven a cabo estudios clínicos y las aprobaciones regulatorias necesarias antes de su posible uso [26,27,28,29].

H) Desafíos en el análisis de calidad para 3DP

Incluso con la informatización de los procesos de 3DP se pueden producir diferencias no deseadas del producto final respecto al diseño original por múltiples causas de diferentes orígenes, desde problemas con los materiales del material de impresión, cambios en la configuración del hardware, desgaste de este por el uso. Lo cual presenta la necesidad de la existencia de herramientas analíticas para determinar el éxito de la impresión analizando las diferentes cualidades que presenta la impresión [30,31].

Debido a todo ello al tener la 3DP varios tipos de impresión diferentes, los ensayos habituales puede que no den los mismos resultados. Para formas de dosificación convencionales se llevan a cabo las pruebas habituales establecidas por las Farmacopeas, pero por ejemplo en los ensayos de resistencia mecánica para imprimidos mediante *binder jetting* los resultados son bajos, mientras que los imprimidos mediante SLS o FDM son mucho mayores. En adición a esta dificultad de cara a encontrar un método que sea aplicable de la misma forma a todos los medicamentos imprimidos, la gran mayoría de ensayos son inherentemente destructivos, lo cual no es un inconveniente para realizar análisis de medicamentos que se producen de manera industrial, ya que los ensayos habituales sobre la uniformidad del y uniformidad de masa para formas farmacéuticas solidas por la USP [32] se suelen llevar a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o ensayos de espectroscopía UV en muestras de lotes grandes, a nivel de impresión 3D supondría una pérdida importante de dinero y tiempo ya que el principal punto de esta producción es realizarla de manera individualizada con una producción mucho menor.

Estudios previos han evaluado el uso de PAT (Tecnología Analítica de Proceso) en el estudio de imprimidos [33] pero aún hoy en día no se han realizado de cara a buscar una aproximación más accesible de cara a la cuantificación precisa de la cantidad de dosis en productos obtenidos a través de la 3DP. En la 10ª edición de la Farmacopea Europea se incluye un capítulo resaltando las modificaciones que se han realizado para apoyar la aplicación de esta tecnología [34]

Una de las principales ventajas de la AM es la capacidad de ser flexibles con la geometría de la forma de dosificación, tipo de formulación, usar diferentes excipientes todo de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, es por esto por lo que establecer una técnica rápida y fácil de usar debería ser el camino por seguir.

Por ello se están realizando estudios usando métodos como NIR [31] o microscopía confocal Raman [33] que son no invasivas, ahorran tiempo y dinero al poder ser realizadas en el lugar de producción, además de haber probado previamente que son capaces de monitorizar los atributos de calidad críticos, mediante el uso de estas técnicas el proceso de fabricación sería más fácilmente comprensible [35] y permitirá conocer el flujo de trabajo del proceso. Este tipo de técnicas, que previamente se ha determinado que cumplen con las pautas Conferencia Internacional de Armonización (ICH) [36] ya se están aplicando en procesos aprobados como la anteriormente mencionada autorización de la FDA para la fabricación de T19 por parte de Triastek [37] estableciendo los controles de calidad integrados en el proceso de producción.

CONCLUSIÓN

La impresión 3D ya es una realidad en la industria, como se puede comprobar con la aprobación de la comercialización del *Spritam*, y las nuevas formas farmacéuticas que se están desarrollando en la industria.

Las Farmacopeas tanto americana como europea establecen una serie de requisitos específicos de la maquinaria que debe cumplir para poder ser empleada, complementándolo con las reglas establecidas para formas sólidas fabricadas por métodos tradicionales. Se continúa en mejorar los procesos de análisis de calidad y seguridad, teniendo en cuenta las características únicas de la 3DP, incluyendo las formas de actuación empleando tecnología analítica del proceso (PAT) para asegurar la calidad del imprimido.

Gracias al establecimiento de estas guías, se continúa el trabajo encaminado a emplear esta tecnología tanto el ámbito hospitalario como en oficina de farmacia, con los mismos estándares de la formulación magistral por los métodos tradicionales.

La gran adaptabilidad que presenta la 3DP es un factor fundamental en el crecimiento de su uso en el desarrollo de estudios, permitiendo llevar a cabo cambios en el diseño de acuerdo con lo que requiera cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schubert, C., van Langeveld, M. C., & Donoso, L. A. (2014). Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *The British journal of ophthalmology*, 98(2), 159–161. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304446>
2. Ventola C. L. (2014). Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 39(10), 704–711.
3. Ursan, I. D., Chiu, L., & Pierce, A. (2013). Three-dimensional drug printing: a structured review. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, 53(2), 136–144. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2013.12217Podqpowpq>
4. Prasad, L. K., & Smyth, H. (2016). 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug development and industrial pharmacy*, 42(7), 1019–1031. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1120743>
5. Grathwohl, T. (2019). 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharma Excipients*. <https://www.pharmaexcipients.com/news/3d-printing-pharmaceutical-medical-applications/>
6. Keikhosravi, N., Mirdamadian, S. Z., Varshosaz, J., & Taheri, A. (2020). Preparation and characterization of polypills containing aspirin and simvastatin using 3D printing technology for the prevention of cardiovascular diseases. *Drug development and industrial pharmacy*, 46(10), 1665–1675. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1820034>
7. Karavasili, C., Gkaragkounis, A., Moschakis, T., Ritzoulis, C., & Fatouros, D. G. (2020). Pediatric-friendly chocolate-based dosage forms for the oral administration of both hydrophilic and lipophilic drugs fabricated with extrusion-based 3D printing. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 147, 105291. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105291>
8. Aprecia Pharmaceuticals. Zipdose Technology. Disponible en: <https://www.aprecia.com/technology/zipdose>

9. Food and Drug Administration (U.S. Department of Health and Human Services). (2019) Abbreviated Approval Pathways for Drug Product: 505(b)(2) or ANDA? <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/abbreviated-approval-pathways-drug-product-505b2-or-anda>
10. Food and Drug Administration (U.S. Department of Health and Human Services). (2017) Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/medical-devices/3d-printing-medical-devices/fdas-role-3d-printing>
11. Revision Bulletin (2014). (795) Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations. United States Pharmacopoeia – National Formulary. https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc795.pdf
12. European Medicines Agency (2020). Conformity assessment procedures for 3D printing and 3D printed products to be used in a medical context for COVID-19. https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_qa_3d_ppp_covid-19_en_0.pdf
13. European Medicines Agency (2017). Guideline on the manufacture of the finished dosage form. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf
14. Zheng, Yu & Deng, Feihuang & Wang, Bo & Wu, Yue & Luo, Qing & Zuo, Xianghao & Liu, Xin & Cao, Lihua & Li, Min & Lu, Haohui & Cheng, Senping & Li, Xiaoling. (2021). Melt Extrusion Deposition (MEDTM) 3D Printing Technology- A Paradigm Shift in Design and Development of Modified Release Drug Products. International journal of pharmaceutics. 602. 120639. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120639>
15. Triastek. Pharmaceutical 3D Printing. Disponible en: <https://www.triastek.com/>
16. PRNewswire. (2022). Triastek Receives FDA IND Clearance for 3D Printed Product of Blockbuster Molecule. [Visitada el 5 de Mayo de 2022] <https://www.prnewswire.com/news-releases/triastek-receives-fda-ind-clearance-for-3d-printed-product-of-blockbuster-molecule-301519962.html>
17. Center for Drug Evaluation and Research. (2022). Lifecycle of an ETP Technology. U.S. Food and Drug Administration.

- <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/lifecycle-etp-technology>
18. Tong, G., Wang, J. S., Sverdlov, O., Huang, S. P., Slemmon, R., Croop, R., Castaneda, L., Gu, H., Wong, O., Li, H., Berman, R. M., Smith, C., Albright, C. F., & Dockens, R. C. (2012). Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending Dose Study of the Oral γ -Secretase Inhibitor BMS-708163 (Avagacestat): Tolerability Profile, Pharmacokinetic Parameters, and Pharmacodynamic Markers. *Clinical Therapeutics*, 34(3), 654–667.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.01.022>
 19. Madla, C. M., Gavins, F. K., Merchant, H. A., Orlu, M., Murdan, S., & Basit, A. W. (2021). Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 175, 113804.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.014>
 20. Ku, M. Sherry; Dulin, Wendy (2012). A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept, 17(3), 285–302. <https://doi.org/10.3109/10837450.2010.535826>
 21. Zheng, Z., Lv, J., Yang, W., Pi, X., Lin, W., Lin, Z., Zhang, W., Pang, J., Zeng, Y., Lv, Z., Lao, H., Chen, Y., & Yang, F. (2020). Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 149, 105293.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105293>
 22. Sjöholm, E., & Sandler, N. (2019). Additive manufacturing of personalized orodispersible warfarin films. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.018>
 23. Cui, M., Pan, H., Fang, D., Qiao, S., Wang, S., & Pan, W. (2020). Fabrication of high drug loading levetiracetam tablets using semi-solid extrusion 3D printing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101683.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101683>
 24. Oh, B. C., Jin, G., Park, C., Park, J. B., & Lee, B. J. (2020). Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle. *International Journal of Pharmaceutics*, 584, 119405. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119405>

25. Öblom, H., Cornett, C., Bøtker, J., Frokjaer, S., Hansen, H., Rades, T., Rantanen, J., & Genina, N. (2020). Data-enriched edible pharmaceuticals (DEEP) of medical cannabis by inkjet printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 589, 119866. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119866>
26. Ilyés, K., Balogh, A., Casian, T., Igricz, T., Borbás, E., Démuth, B., Vass, P., Menyhárt, L., Kovács, N. K., Marosi, G., Tomuța, I., & Nagy, Z. K. (2019). 3D floating tablets: Appropriate 3D design from the perspective of different in vitro dissolution testing methodologies. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, 118433. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.024>
27. Li, Q., Guan, X., Cui, M., Zhu, Z., Chen, K., Wen, H., Jia, D., Hou, J., Xu, W., Yang, X., & Pan, W. (2018). Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1–2), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.037>
28. Lamichhane, Park, Sohn, & Lee. (2019). Customized Novel Design of 3D Printed Pregabalin Tablets for Intra-Gastric Floating and Controlled Release Using Fused Deposition Modeling. *Pharmaceutics*, 11(11), 564. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110564>
29. Real, J. P., Barberis, M. E., Camacho, N. M., Sánchez Bruni, S., & Palma, S. D. (2020). Design of novel oral ricobendazole formulation applying melting solidification printing process (MESO-PP): An innovative solvent-free alternative method for 3D printing using a simplified concept and low temperature. *International Journal of Pharmaceutics*, 587, 119653. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119653>
30. Trenfield, S. J., Tan, H. X., Goyanes, A., Wilsdon, D., Rowland, M., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2020). Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, 119066. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119066>
31. Strauß, S., Meutelet, R., Radosevic, L., Gretzinger, S., & Hubbuch, J. (2021). Image analysis as PAT-Tool for use in extrusion-based bioprinting. *Bioprinting*, 21, e00112. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00112>
32. United States Pharmacopoeia – National Formulary (2011). (905) Uniformity of Dosage Units.

- https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-method/q0304_stage_6_monograph_25_feb_2011.pdf
33. Edinger, M., Bar-Shalom, D., Rantanen, J., & Genina, N. (2017). Visualization and Non-Destructive Quantification of Inkjet-Printed Pharmaceuticals on Different Substrates Using Raman Spectroscopy and Raman Chemical Imaging. *Pharmaceutical Research*, 34(5), 1023–1036. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2126-2>
 34. European Compliance Agency (2018). New Ph. Eur Monograph on PAT adopted. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/new-ph-eur-monograph-on-pat-adopted>
 35. Zhong, L., Gao, L., Li, L., & Zang, H. (2020). Trends-process analytical technology in solid oral dosage manufacturing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 153, 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.008>
 36. Validation, O.A.P. (2005). Text And Methodology Q2 (R1)–ICH Harmonized Tripartite Guideline. In *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1-13)*.
 37. Trenfield, S. J., Goyanes, A., Telford, R., Wilsdon, D., Rowland, M., Gaisford, S., & Basit, A. W. (2018). 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-and-shoot approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 549(1–2), 283–292.