



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

MEDICINA PERSONALIZADA E IMPRESIÓN 3D DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2020

Autor: Cristina Marín Alcalá

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutoras: Marta González Álvarez e Isabel González Álvarez

ÍNDICE

RESUMEN	- 2 -
ABSTRACT	- 3 -
1.INTRODUCCIÓN.....	- 3 -
1.1 ¿QUÉ ES LA IMPRESIÓN 3D?	- 3 -
1.2 MÉTODOS DE IMPRESIÓN 3D	- 5 -
1.2.1 <i>Extrusión (Tecnologías de deposición de material)</i>	- 9 -
- Deposición de material fundido ó FDM (Fused Deposition Modeling)	- 9 -
- Jeringa asistida por presión ó PAM (Pressure assisted syringe)	- 9 -
1.2.2 <i>Solidificación de Líquidos</i>	- 10 -
- Deposición gota a gota ó DOD (Drop On Drop deposition).....	- 10 -
- Impresión por Chorro de tinta continuo, CIJ.....	- 12 -
- Estereolitografía, SLA (Stereolithography).....	- 12 -
1.2.3 <i>Solidificación de Polvos</i>	- 13 -
- Sinterización selectiva con láser, SLS (Selective Laser Sintering)	- 13 -
- Fusión selectiva por láser, SLM (Selective Laser Melting)	- 14 -
1.3 MEDICINA PERSONALIZADA	- 14 -
2.OBJETIVOS	- 16 -
3.METODOLOGÍA.....	- 17 -
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	- 18 -
4.1 TÉCNICAS I3D UTILIZADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	- 18 -
4.1.1 <i>Polímeros de uso Frecuente</i>	- 20 -
4.2 FORMULACIÓN DE FÁRMACOS	- 23 -
4.2.1 <i>Formas Sólidas de administración Oral</i>	- 23 -
- Sistemas de disgregación rápida: Spiritam	- 23 -
- Sistemas Multidosis.....	- 23 -

- Sistemas Multi-Fármaco para el tratamiento de una Patología.....	- 24 -
- Sistemas Multi-Fármaco para el tratamiento de varias Patologías.	- 26 -
- Polipíldora para enfermedad Cardiovascular e Hipertensión.	- 27 -
4.2.2 Formas Sólidas de administración Parenteral	- 28 -
4.3 IMPRESIÓN 3D PERSONALIZADA.....	- 28 -
4.3.1 Dispositivos personalizados para el tratamiento del acné.....	- 28 -
4.3.2 Aplicación en la ingeniería de Tejidos (tissue engineering)	- 29 -
4.3.3. Aplicaciones de la I3D en Farmacoterapia	- 31 -
4.4 MARCO REGULATORIO	- 33 -
5. CONCLUSIÓN.....	- 34 -
6. BIBLIOGRAFÍA.....	- 35-

RESUMEN

Las aplicaciones de la impresión 3D se han desarrollado notablemente en los últimos años. Desde su aparición en los años ochenta, surgieron nuevas técnicas de impresión 3D para satisfacer el interés creciente demostrado por diferentes industrias, incluida la industria farmacéutica.

La impresión 3D de formas farmacéuticas pretende adaptar la fabricación de los medicamentos a los requerimientos específicos de cada paciente, atendiendo a su edad, peso, perfil farmacogenético, comorbilidades, así como a su farmacocinética característica. Para ello, la fabricación aditiva dispone de diferentes técnicas como la impresión 3D por inyección de tinta, a demanda o en continuo; la tecnología por deposición de material, que engloba la deposición de material fundido y la tecnología PAM y; la impresión 3D por láser, que incluye la estereolitografía. Así pues, un objetivo concreto de esta revisión es dar una visión general sobre las ventajas, desventajas y exigencias que demandan cada una de las técnicas. Del mismo modo, se contrastan las perspectivas competitivas que ofrece la impresión

3D, evidenciadas con la aprobación de Spritam® por parte de la FDA, con la aparición de dispositivos personalizados para diversos tratamientos.

ABSTRACT

The wide spread applications of 3D manufacturing has grown substantially in last few years. Since its appearance in the eighties, many 3D printing techniques have developed in order to satisfy the growing interest demonstrated by many industries including the pharmaceutical industry.

3D Printing aims to adapt drug's manufacture to the specific requirements of each patient, taking into account their age, weight, pharmacogenetic profile, comorbidities, as well as their characteristic pharmacokinetics. For that, additive manufacturing has different techniques such as printing-based inkjet systems, in a continuous way or on demand; nozzle- based deposition systems, which includes fused-deposition modelling and pressure-assisted micro syringes and; laser-based writing systems that constitutes the stereolithography technique. Thus, a definite objective of this review is an overview of the advantages, disadvantages and requests required by each of the technologies. Likewise, the competitive perspective offered by 3D printing are going to be mentioned like the approval of Spritam® by the FDA, the appearance of custom devices for various treatments.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 ¿QUÉ ES LA IMPRESIÓN 3D?

La impresión 3D, también conocida como fabricación por adición, es un proceso por el que se crean objetos físicos mediante la colocación de materiales en capas según un modelo digital. Todos los procesos de impresión 3D requieren que el software, el hardware y los materiales trabajen de forma conjunta.

La tecnología de impresión 3D se puede utilizar para crear cualquier cosa a partir de prototipos, desde piezas sencillas a productos finales de un nivel técnico muy elevado, como piezas de avión, construcciones respetuosas con el medio ambiente, implantes médicos, órganos humanos artificiales que se crean con células, y fármacos.

El desarrollo de objetos impresos en 3D incluye varios pasos comunes para diferentes técnicas de impresión ¹ (Ilustración 1).

1. Diseño: construcción de un modelo digital del producto mediante un software “CAD” (computer aided desing), el cual nos permite obtener un diseño tridimensional.
2. Transformación del diseño digital a un formato reconocible por la impresora. El diseño es exportado al software de la impresora en forma de archivo. A continuación, este último se transforma a “G model” para que se pueda iniciar la impresión. El programa de impresión 3D a continuación procede a cortar este modelo en capas, las cuales se transfieren de una en una a la impresora.
3. Tratamiento inicial de las materias primas: según el tipo de técnica utilizada, será necesario preparar los diferentes materiales para su incorporación adecuada al proceso de impresión.
4. Impresión 3D: los materiales se adicionan y solidifican capa por capa en un proceso automatizado y siguiendo las instrucciones del modelo digital diseñado, hasta la obtención del producto deseado.
5. Posproducción: algunos productos requieren desecación, refinamiento u otro tipo de proceso necesario para obtener el producto deseado.

En la siguiente imagen (ilustración 1) podemos observar los diferentes pasos de manera esquematizada para obtener un objeto mediante impresión 3D.



Ilustración 1. Desarrollo de la impresión 3D. 2

1.2 MÉTODOS DE IMPRESIÓN 3D

Hoy en día, la industria farmacéutica afronta retos relacionados con las tendencias de producción, consumo y marcos regulatorios que dirigen hacia un cambio los modelos de fabricación actuales del sector farmacéutico. El prototipado rápido es una herramienta utilizada para este fin, engloba un abanico de métodos de fabricación cuyo objetivo es la producción de prototipos para reducir los costes y el tiempo de fabricación durante la etapa de desarrollo de un nuevo producto. Dado que todas las técnicas de prototipado rápido están basadas sobre la deposición digitalmente controlada de sucesivas capas de material de naturaleza variada, la impresión 3D se inserta claramente en este conjunto de técnicas³.

La evolución de los métodos de fabricación en el sector farmacéutico tiende a producir sistemas de administración sofisticados como la liberación controlada y vehiculizada del principio activo. La necesidad de controlar el perfil de liberación de las sustancias activas es un factor clave para mejorar la eficacia y seguridad del producto. La impresión 3D se presenta como una herramienta atractiva para el diseño de sistemas de administración de fármacos con características de formulación complejas, cuyo coste es bajo y su estructura tanto interna como externa está claramente definida y precisa⁴. Esta flexibilidad ofrece nuevas estrategias para el desarrollo de sistemas de administración innovadores.

La variedad de productos que se pueden obtener a partir de la impresión 3D es considerable. A diferencia de los métodos de fabricación tradicionales, se puede obtener sistemas multifuncionales en menores etapas. Estos sistemas engloban formas farmacéuticas multidosis, sistemas multi-fármaco, formas de disgregación rápida y de administración controlada.

Cabe destacar el papel revolucionario de la impresión 3D en la ingeniería de tejidos y la administración controlada de fármacos mediante “scaffolds” tridimensionales, aunque el uso de impresión 3D en la ingeniería biomédica no forma parte de los objetivos de esta revisión.

Actualmente, existen varias tecnologías de fabricación aditiva, las mismas se diferencian en la forma en se depositan las capas de material (Tabla 1) para crear las piezas y en los compuestos que se pueden utilizar (Tabla 5).

Algunos métodos funden o ablandan el material para producir las capas, como, por ejemplo, la sinterización selectiva por láser (Selective laser sintering: SLS) y el modelado por deposición fundida (Fused deposition modeling: FDM), mientras que otros solidifican materiales líquidos, como por ejemplo, la estereolitografía (Stereo lithography apparatus: SLA).

Otras de las técnicas manufacturan objetos por laminado (Laminated object manufacturing: LOM), donde capas finas se cortan y se unen entre sí (por ejemplo: papel, polímero, metal).

Cada método tiene sus propias ventajas y desventajas, y algunas empresas ofrecen la opción entre polvo y polímero para el material del que está construido el objeto.

Las principales consideraciones en la elección de una máquina son generalmente la velocidad, el costo de la impresora 3D, del prototipo impreso, la elección de materiales y la capacidad de utilizar diferentes colores.

En la siguiente tabla podemos observar una clasificación de técnicas de fabricación aditiva según la deposición de las capas que genere (Tabla 1).



TECNOLOGÍAS DE FABRICACIÓN ADITIVA

TIPO	TECNOLOGÍAS	MATERIALES
Extrusión	Modelado por deposición fundida (FDM)	Termoplásticos, aleaciones eutécticas de metales, productos comestibles
Granular	Sinterizado laser directo de metal (LMD)	Casi cualquier aleación de metal
	Fusión por haz de electrones (EBM)	Aleaciones de titanio
	Sinterización selectiva por calor (SHS)	Termoplástico en polvo
	Sinterización selectiva por laser (SLS)	Termoplástico, metales en polvo, polvos cerámicos
	Impresión 3D con cabezal de inyección de tinta sobre lecho en polvo	yeso
Laminado	Fabricación objeto laminado	Papel, hoja metálica, película de plástico
Foto-polimerización	Estereolitografía (SLA)	fotopolímero
	Procesamiento digital de luz	Resina líquida

Tabla 1. Tecnologías de fabricación aditiva.⁴

Hay que destacar que no todas las técnicas ni materiales son aptos para la fabricación de fármacos, ya que hay que tener en cuenta el tipo de polímeros que requerirán las formas farmacéuticas para que el principio activo sea estable y no se degrade en el momento de la producción y una vez finalizada esta, para que sea eficaz y seguro (que no produzca toxicidad por los materiales requeridos para su producción), así como el tipo de impresora y de técnica para llevar a cabo la impresión de forma correcta.

PRINCIPALES MÉTODOS DE IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL

1.2.1 Extrusión (Tecnologías de deposición de material)

- *Deposición de material fundido ó FDM (Fused Deposition Modeling)*

Esta técnica utiliza como material de partida, un polímero. El filamento de este polímero pasa a través de una boquilla controlada electrónicamente, la cual calienta el filamento de tal manera que se va fundiendo y se deposita capa por capa sobre el lecho de impresión hasta que se solidifica, adquiriendo la forma 3D final ⁵. Debido a la naturaleza polimérica de los filamentos, presentan una estabilidad estructural considerable.

Una segunda técnica, derivada de la primera llamada **extrusión por fusión en**

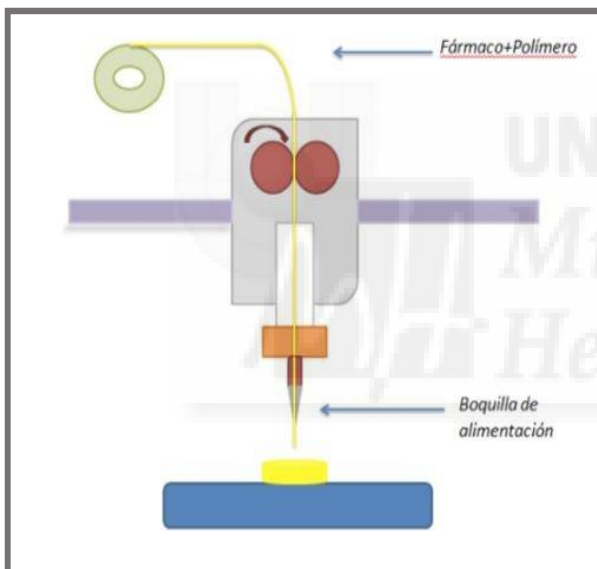


Ilustración 2. Impresión por FDM.⁵

caliente, consiste en llevar el polímero a su punto de fusión, mezclarlo con el principio activo en una extrusora de doble husillo rotante (Ilustración 2) y forzarlo a través de una boquilla bajo condiciones determinadas

dando lugar a un nuevo producto en forma de filamento, formado por el principio activo más el polímero ⁶ como se puede ver en la Ilustración 2.

- *Jeringa asistida por presión ó PAM (Pressure assisted syringe)*

El principio de este método reside en el uso de un extrusor a modo de jeringuilla para depositar el material (de tipo viscoso y semilíquido), por medio de un pistón de aire a presión (Ilustración 3). Es por ello que, la viscosidad, la viscoelasticidad y el límite elástico aparente, son los parámetros que determinan la reproducibilidad de la fabricación de los medicamentos.

Presenta ventajas sobre otros procesos, pues tiene la posibilidad de trabajar con un **flujo continuo** y a temperatura ambiente. Pero también presenta inconvenientes, ya que esta técnica necesita utilizar disolventes, que en muchas ocasiones son tóxicos para la salud y ocasionan pérdidas de estabilidad con respecto al compuesto activo. A pesar de ello, su aplicación primordial más reputada es la obtención de sustitutos tisulares o “scaffolds” de tejidos blandos, así como la fabricación de sistemas complejos de liberación de fármacos ⁷. En la Ilustración 3, que aparece seguidamente, podemos ver como se comparan las técnicas de FDM y PAM.

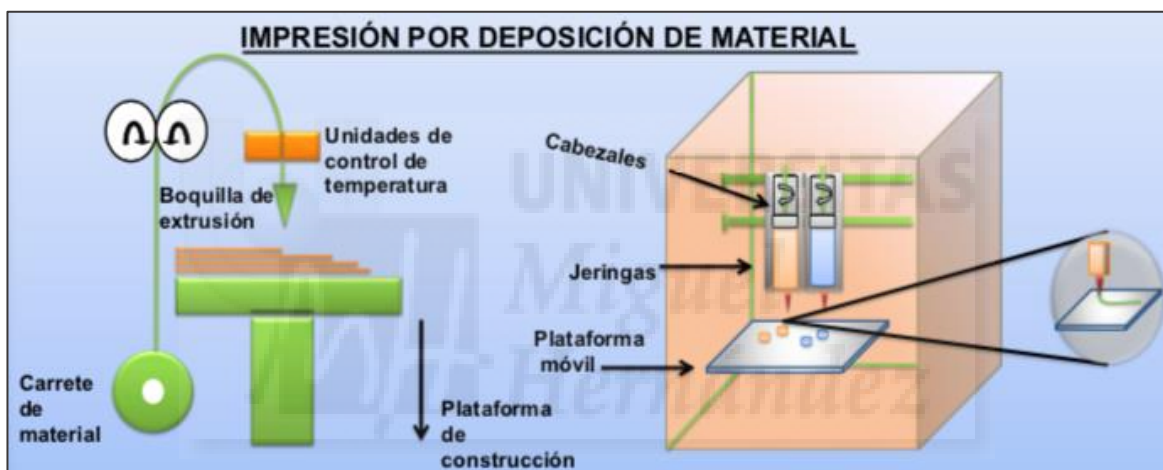


Ilustración 3. Comparación: FDM vs PAM.⁵

1.2.2 Solidificación de Líquidos

- Deposición gota a gota ó DOD (Drop On Drop deposition)

Esta técnica tiene como fundamento la teoría de la inestabilidad de Lord Rayleigh (1878), que explica la ruptura de una corriente de líquido o cohorro de gotas⁸. Las gotas de material se rocían desde la boquilla y se depositan formando capas delgadas, se solidifican con aire de refrigeración o en presencia de luz de alta energía. La calidad del producto impreso y el método de solidificación dependen

de las propiedades del material de pulverización. Los primeros materiales utilizados en esta técnica fueron las ceras.

En tecnología farmacéutica, se utilizaron en la formulación de formas de liberación modificada.

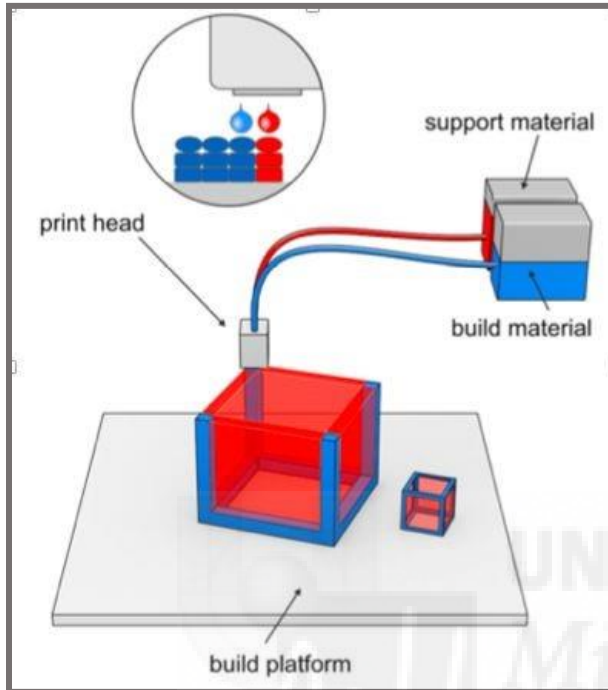


Ilustración 4. Impresión por DOD.⁸

La técnica DOD se divide a su vez en dos subtipos: deposición de gota sobre gota y deposición de gota sobre sólido, ambas disponen de la ventaja de utilizar múltiples materiales y colores (Ilustración 4). Con ellas se disminuye el tiempo de impresión, pues son capaces de imprimir al mismo tiempo distintas piezas capa por capa.

En cuanto a la utilización de este método en la industria farmacéutica, es necesario evaluar el desafiante proceso de adaptación de una amplia gama de polímeros así como en el caso de un método de solidificación basado en luz UV, se debe tener en cuenta la posibilidad de descomposición de los API y cuestiones de estabilidad. El posprocesamiento de la forma de dosificación, la toxicidad y la eliminación de monómeros y fotoiniciadores no limitados también deben considerarse cuando este proceso se aplica en la formulación de medicamentos ⁹.

- Impresión por Chorro de tinta continuo, CIJ

En esta técnica, una bomba de alta presión dirige la tinta líquida, a través de un orificio de 50 a 80 μm de diámetro, creando un **flujo continuo** de tinta (Ilustración 5). Un cristal piezoeléctrico hace que el flujo de líquido se rompa en gotas a una velocidad y tamaño concreto y a intervalos regulares de tiempo. Para controlar dichos parámetros se crea un campo electrostático.

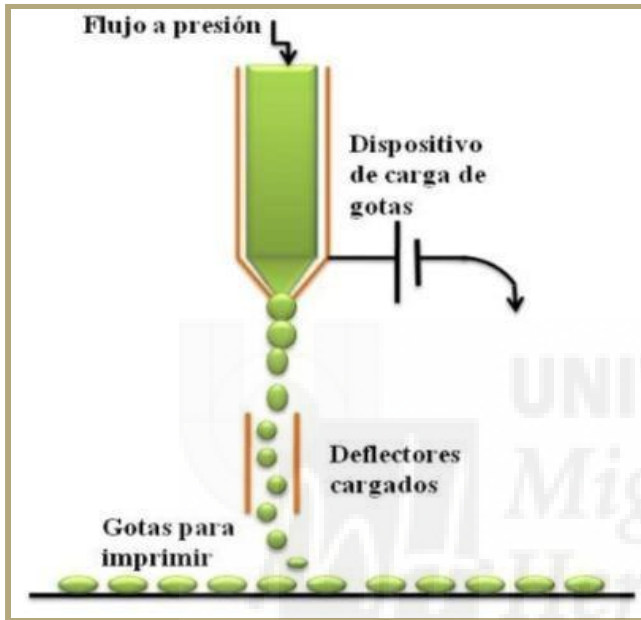


Ilustración 5. Impresión por Flujo Continuo.⁹

Así pues, las gotas quedan cargadas y separadas entre ellas por las “gotículas de guardia” para minimizar la repulsión electrostática entre ellas. Gracias al campo electrostático las gotas cargadas son dirigidas al sustrato¹⁰ como se puede observar en la imagen 5.

- Estereolitografía, SLA (Stereolithography)

La tecnología Láser es la base del primer aparato inventado para la fabricación de productos tridimensionales, diseñada por Charles Hull (1980)¹¹. Las impresoras SLA se componen de un haz de luz ultravioleta, en forma de láser, que transfiere su energía sobre una resina líquida fotosensible, característica esencial para el funcionamiento del proceso (Tabla 3).

Una vez que el láser recorre una capa de resina en el patrón deseado, este comienza a endurecerse. En el momento en que esta la capa solidifica, la plataforma de elevación desciende para posicionarse a la altura de una nueva

lámina de resina líquida, iniciándose otra vez el procedimiento, hasta terminar elaborando el producto tridimensional capa por capa (Ilustración 6).

Una vez completada la impresión, el objeto debe enjuagarse con un disolvente. En ocasiones también se hornea en un horno UV para finalizar el procesamiento.

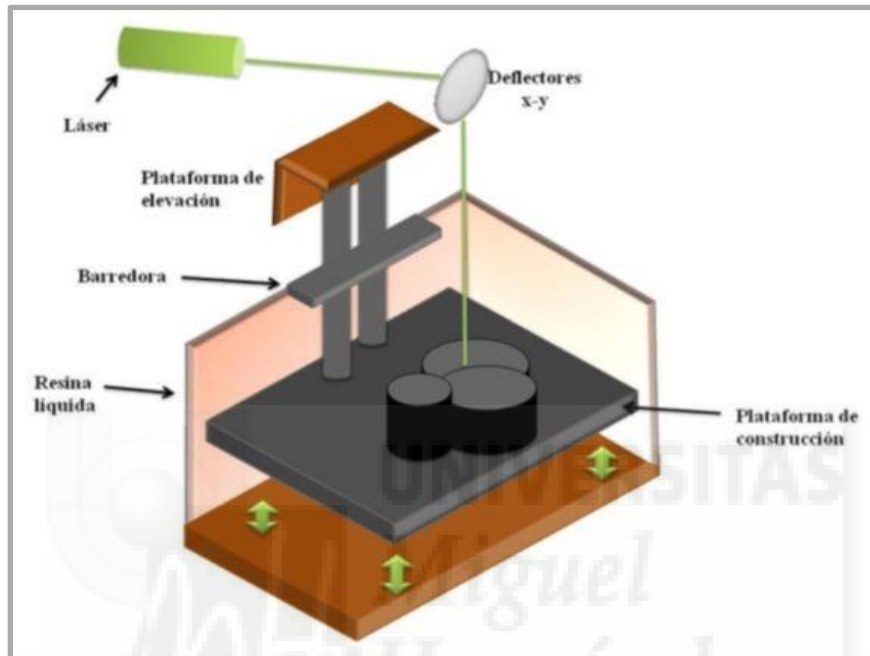


Ilustración 6. Impresión por SLA.¹⁰

1.2.3 Solidificación de Polvos

- Sinterización selectiva con láser, SLS (Selective Laser Sintering)

La tecnología SLS, es similar a la SLA, pero la principal diferencia está en que este tipo de impresora 3D utiliza material en polvo en el área de impresión en lugar de resina líquida (Ilustración 7). Se usa un láser para sinterizar selectivamente una capa de gránulos que une el material para crear una estructura sólida. Cuando el objeto está completamente formado, se deja enfriar en la máquina antes de retirarlo.

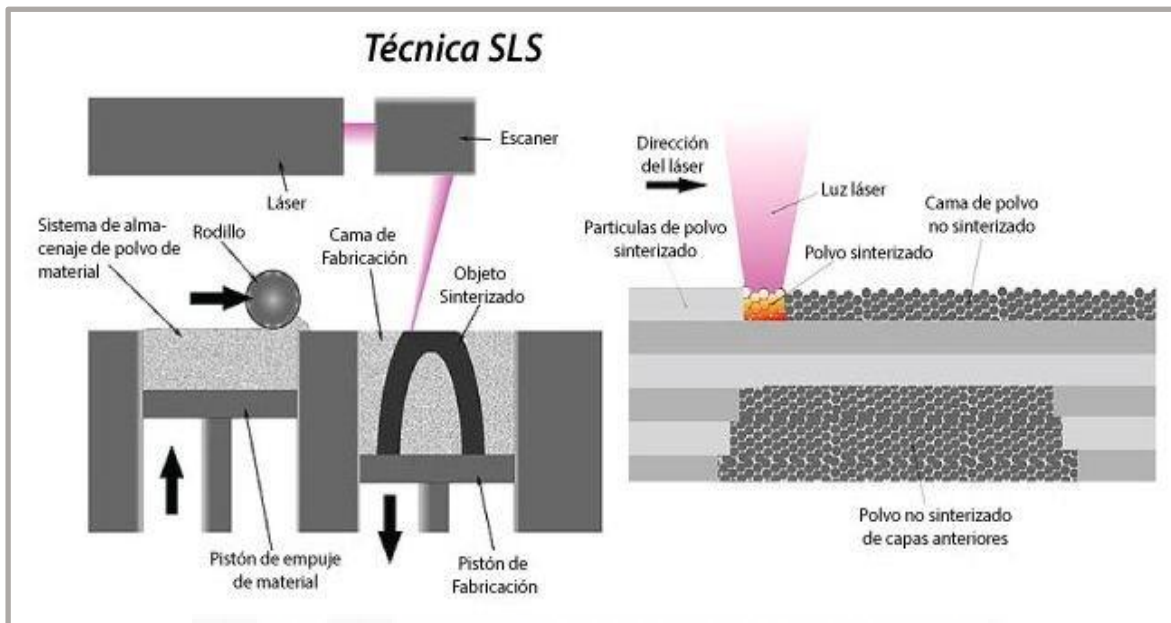


Ilustración 7. Impresión por SLS.¹⁰

- Fusión selectiva por láser, SLM (Selective Laser Melting)

La tecnología de fusión selectiva por láser se considera a veces como una subcategoría del tipo de impresora 3D SLS. La tecnología SLM usa un rayo láser de alta potencia para fundir completamente polvos metálicos transformándolos en piezas sólidas tridimensionales. Los materiales típicos utilizados en estos tipos de impresoras 3D son: acero inoxidable, aluminio, titanio y cromo-cobalto. La tecnología SLM se utiliza en la industria aeroespacial o de la ortopedia para crear piezas con geometrías complejas y estructuras de paredes delgadas, con canales ocultos o espacios vacíos.

1.3 MEDICINA PERSONALIZADA

A lo largo de los años, la industria farmacéutica se conformó con un método de fabricación de medicamentos atendiendo al perfil de respuesta terapéutica más abundante y representativo obteniendo en consecuencia un perfil muy variado de efectos y eficacias en los pacientes ¹² .

La consecuencia directa se presenta con vacíos terapéuticos y grupos poblacionales con tratamientos inadecuados. Es por ello que, la producción de medicamentos en masa impide englobar todas las particularidades de la población entera.

A lo largo de los años, dicha variabilidad se ha aceptado como parte del proceso terapéutico, pero actualmente las nuevas tecnologías permiten optimizar los tratamientos de acuerdo con subgrupos poblacionales.

El inadecuado tratamiento de la población **pediátrica** y **geriátrica** así como los **metabolizadores lentos** y **rápidos** está presente, y estos necesitan una adaptación de la dosis para que la terapia sea efectiva conforme a sus características farmacocinéticas, peso y edad. Del mismo modo, una modificación de colores, sabores, incluso de la forma de los fármacos, incrementaría considerablemente la adherencia del niño y el anciano al tratamiento.

Igualmente ocurre con los pacientes **polimedicados**, en los que la excesiva cantidad de medicamentos propicia el abandono terapéutico o incluso la toma errónea del tratamiento. En este caso, la disposición de todos y cada uno de los fármacos en un único medicamento, mejoraría el cumplimiento del tratamiento prescrito, y por tanto permitiría mejorar el balance eficacia/toxicidad de los fármacos.

Por consiguiente, todo ello muestra que, los múltiples vacíos terapéuticos que prevalecen con la fabricación convencional de medicamentos, demandan una reestructuración de la producción con el propósito de promover la personalización del tratamiento farmacológico.

Por esta razón, se busca actualmente nuevos métodos tecnológicos que permitan obtener un tratamiento adecuado y personalizado, teniendo en cuenta las características de cada paciente (Ilustración 8). Las ventajas que ofrece la medicina personalizada son numerosas, no solo se reduce la incidencia de las reacciones adversas con el ajuste de la dosis sino que facilita la administración y

aumenta la adherencia, consiguiendo por ello una mejor respuesta general al tratamiento 13.

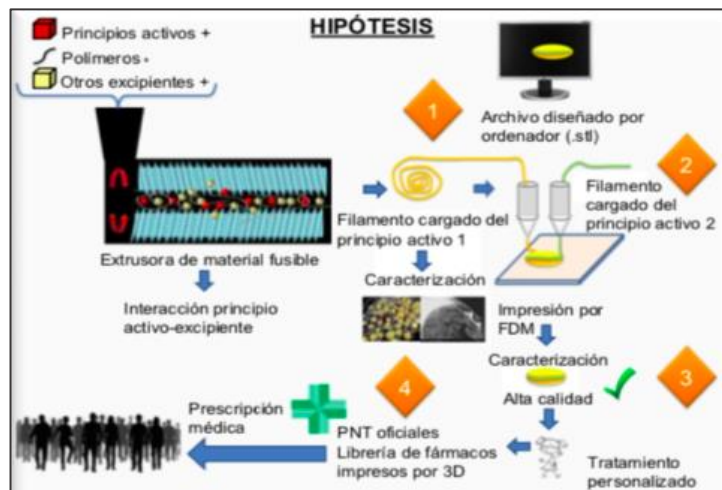


Ilustración 8. Planteamiento de la personalización de medicamentos.2

2.OBJETIVOS

Los objetivos principales de esta revisión consisten en estudiar la utilidad de la impresión 3D como un nuevo método de fabricación de medicamentos tanto a nivel industrial como en atención farmacéutica, y las oportunidades que brinda a una gran diversidad de pacientes que podrían beneficiarse de esta nueva tecnología para mejorar sus tratamientos.

Como objetivos específicos tendríamos:

- 1.Establecer el potencial de la impresión 3D en el sector de la tecnología farmacéutica.
2. Comparar las diferentes técnicas empleadas en la impresión 3D de medicamentos y determinar cuales se adaptan mas a los distintos P.A y formas farmacéuticas y sus aplicaciones en el ámbito sanitario.

3. Identificar los grupos de población que se podrían beneficiar de la impresión 3D de medicamentos y plantear las posibles soluciones a sus dificultades en cuanto a mejorar su tratamiento.
4. Ofrecer una nueva visión en cuanto a la formulación magistral en la oficina de farmacia, y los posibles beneficios que puede ofrecer.
5. Determinar las limitaciones de la impresión 3D de medicamentos en cuanto a costes económicos y riesgos potenciales existentes.

3.METODOLOGÍA

El estudio que se ha realizado es de tipo descriptivo/bibliográfico y ha consistido en la revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos: Pubmed (NCBI) y Google académico. Los criterios de inclusión (Tabla 2) de los artículos empleados han sido: el año de publicación y el contenido del mismo (Solo se han incluido en la revisión artículos en los que la impresión 3D ha sido abordada como método de fabricación de medicamentos, o empleada en el ámbito sanitario). Únicamente se han considerado las publicaciones comprendidas entre el 2006 y la actualidad, con la finalidad de contrastar toda la bibliografía de los últimos años. Se han descartado estudios contradictorios, estudios en los que la impresión no se utilizaba como método de fabricación de medicamentos, y estudios que tuviesen una fecha anterior al 2006.

Las palabras clave utilizadas en dicha investigación han sido: “3D printing technologies”, “3D models”, “three dimensional drugs”, “impression 3D drugs” , “personalised medicine”, “técnicas impresión 3D” .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios en los que se aborda la impresión 3D como método de fabricación de medicamentos. - Estudios a partir del año 2006 hasta la actualidad. - Estudios que abordan tratamientos para pacientes polimedicados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios en los que no se relaciona la impresión 3D y los fármacos. - Estudios anteriores al 2006 - Estudios no relacionados con fármacos o impresión 3D - No disponer del texto completo

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 TÉCNICAS I3D UTILIZADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En la industria farmacéutica no todas las técnicas ni materiales podrán utilizarse para la creación de fármacos.

Se deben tener en cuenta una gran cantidad de variables a la hora de elegir tanto la técnica de impresión (Tabla 3) como los materiales (Tabla 5), ya que habrá que prevenir la posible destrucción del principio activo, así como la toxicidad de ciertos materiales, el método de disgregación de la forma farmacéutica en el organismo, las interacciones que puedan surgir a la hora de acoplar diferentes principios activos en una misma forma, así como el método de liberación de estos.

En la siguiente tabla podemos encontrar las comparaciones de las diferentes técnicas más utilizadas para la impresión 3D de formas farmacéuticas en la industria farmacéutica (IF) (Tabla 3), así como una comparación con las 2 técnicas mas utilizadas (Tabla 4).

TÉCNICAS DE I3D UTILIZADAS EN LA IF

TÉCNICA	TIPO POLÍMERO	EJ. POLÍMERO	TIPO P.A	EJ. P.A	VENTAJA	DESVENTAJA
CIJ	Estabilizador polimérico líquido	Tween 20	Poco soluble en agua y disolventes orgánicos	Ácido fólico	Trabaja en continuo	Elevado gasto de energía y generación de residuos
FUSIÓN DE LECHO EN POLVO	Polímero aglutinante líquido	Maltodextrina PVA	Gran variedad	Sulfato de salbutamol	Precisión, menos residuos	Elevado tiempo de impresión, mal control del perfil de liberación
FDM	Material termoresistente	PVA , Nylon Estireno	Molécula termoresistente	Prednisona Teofilina	Coste mas bajo, buenas resistencias mecánicas del RP	Escasos materiales termoplásticos, degradación del API por T°
PAM	Material semilíquido, viscoso	HPMC, poliacrilato	Gran variedad	Nifedipina Glipizida	Complejos sistemas de liberación de F	Uso de disolventes orgánicos, Tóxicos
SLA	Polímero líquido que solidifique con la luz UV	Resina acrílica PEGDA	Proteínas y péptidos	Albumina de suero bovino	Fabricación de microestructuras	Falta de polímero fotosensibles aprobados por la FDA

Tabla 3. Técnicas de I3D utilizadas en la industria farmacéutica.

TÉCNICAS DE I3D MÁS EMPLEADAS EN IF

TÉCNICA	POLÍMEROS EMPLEADOS	TIPO DE FÁRMACO	VENTAJAS	RIESGOS
Impresión 3D por inyección de tinta	Polímero aglutinante (Maltodextrina, PVA) Estabilizador (tween 20)	Amplia variedad de APIs	-Estructuras porosas -Trabajo en continuo -Eliminación rápida de residuos mediante sinterización	-Capas desniveladas -Aglomeración inconsistente entre las capas -Estructuras frágiles e irregulares
Deposición de material fundido	Material termoplástico Material termiresistente (PVA, PLA, Nylon)	APIs termoresistentes	- Estructuras mas complejas y mayor precisión en la dosis -Mejor propiedades mecánicas - Más barato al usar materiales plásticos	-Degradación del API por las T° -Escasez de materiales termoplásticos.

Tabla 4. Técnicas de adición más empleadas en IF.

4.1.1 Polímeros de uso Frecuente

La impresión 3D requiere de un soporte polimérico que acompaña a los APIs y da forma y volumen. En la siguiente tabla, (Tabla 5) podemos observar los polímeros que más se emplean en la IF, todos ellos están aprobados por la FDA y son biodegradables, además presentan una gran estabilidad y ausencia de toxicidad.

POLÍMEROS MÁS UTILIZADOS

POLÍMERO	DESCRIPCIÓN	OBSERVACIONES	TÉCNICA
Tween 20	Polisorbato 20	Tiene GRAS estatus	CIJ
CM	Celulosa microcristalina,	Utilizado como disgregante	FDM
PAA	Ácido poliacrílico,	Utilizado como matriz hidrófila	FDM

PVA	Alcohol de polivinilo,	Polímero sintético soluble en agua, que se hincha con líquidos acuosos	FDM
PLLA	Poliácido L-Láctico	Poliéster alifático, que proviene de recursos renovables	FDM
FPLA	Variedad flexible de PLA	Poliéster alifático, baja toxicidad	FDM
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa	Utilizado en comprimidos y polipildoras	PAM
Carbopol 974p	Polímero reticulado de ácido acrílico	Utilizado en capas de liberación sostenida	PAM
PEG	Polietilenglicol	Solidifica con la acción de un rayo láser	SLA
PAA BPM	Poliacrilato de bajo peso molecular	Sistemas de liberación de fármacos	SLA

Tabla 5. Polímeros aprobados por la FDA.

A continuación se describirán los polímeros más utilizados frecuentemente:

- TWEEN 20 : Es un surfactante, detergente y emulsionante, inhalado puede provocar irritación
- CM: purificada y parcialmente despolimerizada, agente diluyente, adhesivo en tabletas orales
- PAA: Solución de baja viscosidad de hidroximetilpropilcelulosa adecuada para constituir una película, es una sustancia inerte
- PVA: El alcohol polivinílico tiene excelentes propiedades para formar películas, como emulsionante y como adhesivo. También es resistente al aceite, grasas y disolventes. Es inodoro y no tóxico. Tiene alta resistencia y flexibilidad, así como alta propiedades de barrera para el oxígeno y los aromas. Sin embargo, estas

propiedades dependen de la humedad, es decir, con mayor humedad más agua es absorbida.

- PLLA: Tiene una cristalinidad de alrededor del 37%, una temperatura de transición vítrea entre 60-65°C, una temperatura de fusión entre 173-178°C y un módulo de elasticidad entre 2,7 a 16 GPa. Sin embargo, el PLA resistente al calor pueden soportar temperaturas de 110°C (230° F).

- HPMC: La hidroxipropil metil celulosa se emplea en la industria farmacéutica como aglutinante de gránulos y como agente de recubrimiento. Se usa también como agente estabilizador o viscosizante de suspensiones y emulsiones.

Se utiliza para evitar coalescencia (es el proceso en el que dos dominios de fase de composición esencialmente idéntica entran en contacto para formar un dominio de fase mayor) y la formación de sedimentos, ya que actúa como protector de coloides. Otros de sus usos incluyen su empleo en la fabricación de cápsulas, adhesivo en vendas de plástico, agente humectante en gotas oftálmicas y lágrimas artificiales, también es utilizado en la producción de cosméticos y productos alimenticios.

- CARBOPOL 974: El carbopol, o las resinas de carbopol, son polímeros reticulados del ácido acrílico. Se les considera polímeros hidrofílicos, es decir, no repelen el agua

Cuando las partículas de carbopol se dispersan en el agua no sólo se hinchan, también producen un ligero nivel de viscosidad, es decir, adquieren consistencia de gel, por lo que se utilizan en la producción de geles.

Al neutralizar el carbopol con una base soluble en agua, el nivel de hinchazón de sus partículas se incrementa drásticamente, al mismo tiempo que su nivel de viscosidad.

- PEG: Posee un bajo nivel de toxicidad y se incluye en numerosos preparados farmacéuticos y cosméticos. Es soluble en agua y en numerosos disolventes orgánicos, tales como alcoholes, glicoles, glicoléteres, cetonas e hidrocarburos aromáticos. Solo es ligeramente soluble en hidrocarburos alifáticos y éteres.

4.2 FORMULACIÓN DE FÁRMACOS

4.2.1 Formas Sólidas de administración Oral

- *Sistemas de disgregación rápida: Spiritam*

El primer medicamento impreso en 3D aprobado por la FDA en 2015 es un medicamento bucodispersable cuyo principio activo es el Levetiracetam, indicado para el tratamiento de pacientes con epilepsia. Fue obtenido mediante una técnica llamada **ZipDose** patentada por Apprecia Pharmaceuticals, se trata de una variante de la impresión 3D por inyección de tinta sobre lecho de polvo.

Primero, un lecho de polvo es depositado en una única capa (constituido por el principio activo y todos los excipientes), y a continuación un fluido aglutinante acuoso es añadido, produciendo así la integración entre el líquido y el polvo, que une estos materiales, por lo que se obtiene una estructura unitaria porosa gracias a la tecnología ZipDose que consigue unir los polvos sin compresión ¹⁴.

La estructura obtenida permite la administración de una dosis alta del fármaco, hasta 1000 mg por dosis y su disgregación rápida con una escasa cantidad de agua debido a la rotura de los enlaces creados durante el proceso de impresión 3D. Además proporciona un amplio rango de enmascaramiento de sabores ¹³.

Las características únicas que presenta el **Spiritam** son debidas a su tecnología de fabricación. A través de una tecnología innovadora de fabricación, se permite facilitar la administración y estimular la adherencia de los pacientes que trae consigo una mejoría en la efectividad del tratamiento.

- *Sistemas Multidosis*

Los sistemas multi-dosis se refieren a aquellos productos que contienen varias dosis de un mismo fármaco con perfiles de liberación distintos. Se trata de una forma innovadora de controlar la administración de fármacos, garantizando la liberación de una dosis determinada en un área específica del tracto digestivo. (Q. Li, 2017)¹⁴ llevó esta teoría a prueba mediante la fabricación de un sistema multi-

dosis de Glipizida, un antidiabético oral. Utilizó como polímero filamentos hidrosolubles de PVA cuya temperatura de impresión se encuentra entre 190 y 210 C.

El principio activo tiene una temperatura de fusión alta de 208-209 C, con lo cual, la fabricación de filamentos cargados de Glipizida mediante extrusión en caliente fue factible ¹⁵.

A partir de los dos filamentos de PVA cargados con Glipizida, se creó un sistema bi-cámara llamado **DuoTablet** en el cual un comprimido de alta concentración de principio activo se encuentra dentro de otro comprimido de menor concentración de principio activo.

La liberación de fármacos a partir de un polímero hidrosoluble e hinchable como el PVA en el medio gastrointestinal, se encuentra determinada por dos mecanismos: difusión del fármaco y disolución del polímero. Se disuelve el PVA en el medio gastrointestinal formando un gel hidratado a través del cual difunde el fármaco, la erosión del polímero contribuye también a la liberación del fármaco.

Al tratarse en este caso del mismo polímero en ambos compartimentos, la concentración del PA en la capa externa determina el periodo de latencia de la liberación del fármaco de la capa interna, ya que difunde primero el fármaco de la capa externa y a continuación el de la capa interna ¹⁴.

De tal forma, se puede obtener un sistema de liberación retardada al tener una concentración muy baja o nula del fármaco en la capa externa, o prolongada en el tiempo, aumentando la concentración del fármaco en el compartimento externo.

- *Sistemas Multi-Fármaco para el tratamiento de una Patología*

Además de conseguir la administración de dosis distintas en un único comprimido, la impresión 3D se presenta como una técnica muy prometedora en cuanto a englobar varios fármacos indicados en el tratamiento de una patología en un único comprimido. Por ello, combinar los tratamientos de primera línea de la tuberculosis resulta ser especialmente importante, al tratarse de una patología que requiere un

tratamiento riguroso y largo en el cual la adherencia al tratamiento es un elemento clave para su efectividad ¹⁶.

La rifampicina y la isoniazida son los dos fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis. La rifampicina se absorbe en el estómago mientras que la isoniazida se absorbe a nivel del intestino delgado. Sin embargo, la combinación de estos fármacos reduce de manera significativa la biodisponibilidad de la rifampicina, debido a la inestabilidad que demuestra esta última en presencia de isoniazida en medio ácido, concretamente a nivel gástrico ¹⁵.

Por ello, (N. Genina, 2017)¹⁵, consiguieron fabricar “una dosis unitaria bicompartimental formada por los dos fármacos aislados físicamente”, empleando la técnica FDM. El sistema fue diseñado como un cilindro con una pared de separación en el centro de su eje largo. La pared de separación formada por PLA, polímero insoluble en agua, divide el cilindro en dos compartimentos aislados con volumen de relleno del fármaco de 5 μ L. Este diseño permite obtener una separación física entre los principios activos, impidiendo su interacción. Además, proporciona una liberación unidireccional de los fármacos y con lo cual, una liberación prolongada en el tiempo .

Para conseguir mayor control sobre el perfil de liberación de los fármacos, una capa de PVA, polímero hidrosoluble fue impresa de manera selectiva sobre la parte superior del compartimento que contiene la isoniazida. De esta manera, se asegura una liberación retardada del fármaco en el compartimento sellado puesto que la capa de PVA se disuelve 1-2h después de la administración, mientras que la rifampicina que se encuentra en la compartimento sin sellar experimenta una liberación unidireccional de forma inmediata. Se consiguió de esta forma que la rifampicina se libere a nivel gástrico y la isoniazida a nivel intestinal, sin que un fármaco influya ni en el efecto terapéutico ni la estabilidad del otro ¹⁵.

- **Sistemas Multi-Fármaco para el tratamiento de varias Patologías.**

La polipíldora o “polypill” es un sistema multifuncional con compartimientos delimitados y definidos, cada uno formado por un principio activo con un perfil de liberación determinado.

(Shaban A. Khaled, 2015)¹⁷, demostraron la posibilidad de fabricar “regímenes complejos de medicación” en un solo comprimido, unificando de esta manera los tratamientos de pacientes polimedicados en una toma. Para ello, se combinó tres fármacos, glipizida, captoprilo y nifedipino, destinado para el tratamiento de diabéticos con hipertensión.

Utilizando la técnica de impresión 3D, elaboró un sistema multifuncional (Ilustración 9), formado por un compartimento de captopril con una cinética de liberación de orden cero y dos otros compartimientos similares, uno de Nifedipino y otro de Glipizida con una cinética de liberación de orden uno.

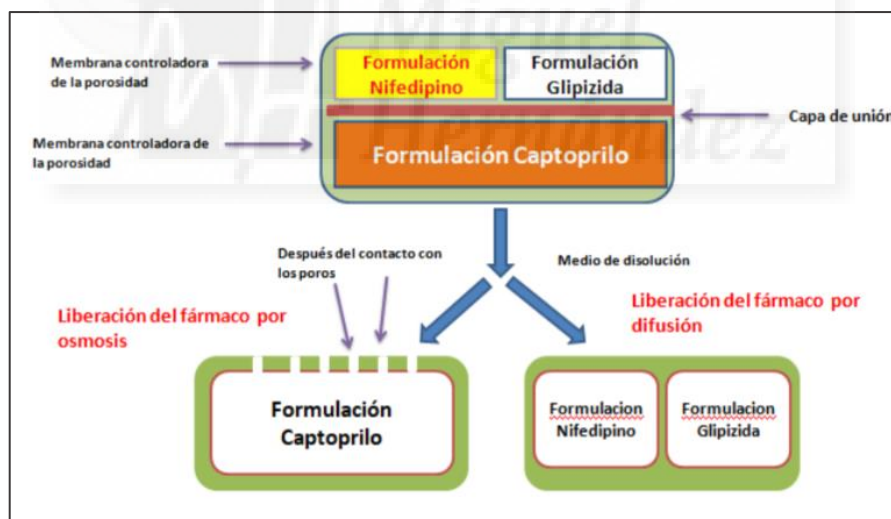


Ilustración 9. Esquema de un sistema multi-fármaco.¹⁶

El polímero empleado para conseguir la liberación sostenida de orden uno es el HPMC (Tabla 5), el cual en contacto con agua forma una matriz hidrófila liberando el principio activo mediante difusión y/o erosión ¹⁶. La estrategia multicompartmental permite una flexibilidad en la manipulación del compartimento

donde se encuentra cada fármaco y por lo tanto asegura que cada uno se libere de la forma más adecuada a las necesidades del paciente.

- Polipíldora para enfermedad Cardiovascular e Hipertensión.

Un equipo dirigido por el profesor Clive J. Roberts, de la Universidad de Nottingham, (Khaled, et al, 2015) ¹⁸ ha desarrollado diferentes polipíldoras mediante impresión 3D por extrusión.

Una de estas polipíldoras, se formuló con cinco fármacos distintos, con diferentes perfiles de liberación, dedicados a la enfermedad cardiovascular y a la hipertensión. Tres de sus compartimentos son de liberación sostenida y contienen pravastatina, atenolol y ramipril, se encuentran separados físicamente por una membrana permeable de acetato de celulosa hidrófoba (ilustración 10). Esta misma se encuentra cubierta por otra sección que contiene aspirina e hidroclorotiazida, que atienden al compartimento de liberación inmediata.

Por consiguiente, la capacidad de fabricar polipíldoras mediante impresión 3D permite la posibilidad de personalizar y unificar los tratamientos de los pacientes polimedicados, según los fármacos y las dosis concretas, en un solo comprimido.

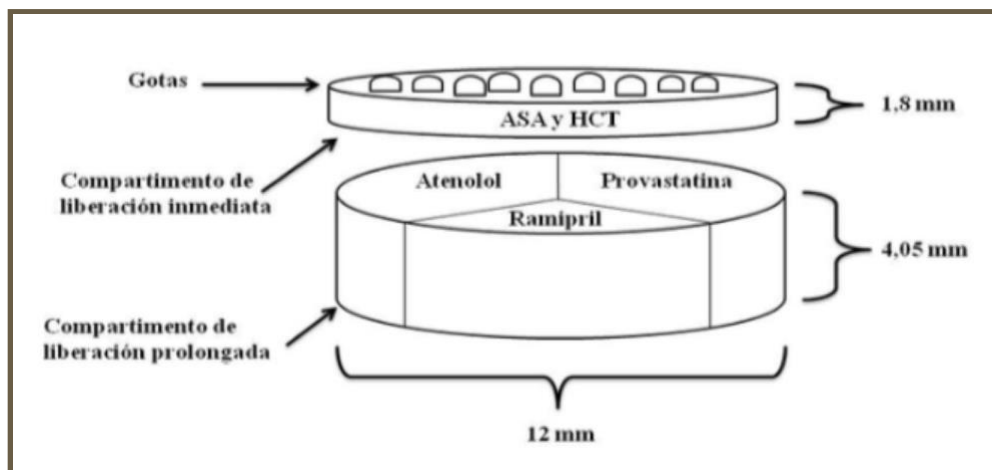


Ilustración 10. Esquema compartimental de la polipíldora¹⁷.

4.2.2 Formas Sólidas de administración Parenteral

La administración por vía oral de fármacos contra el cáncer resulta ser problemática debido a la alta toxicidad que poseen la mayoría de estos fármacos y la consecuente producción de efectos adversos muy graves. Por lo tanto, sistemas de administración con acción directa y específica sobre un órgano dado han sido desarrollados para conseguir una administración del fármaco quimioterapéutico en el sitio del tumor.

(H.G. Yi, 2016)¹⁹, elaboraron “implantes biodegradables formados a partir de PLGA/PLC (Tabla 5), que incorporan altas concentraciones de 5-fluorouracilo para el tratamiento del cáncer pancreático”, un tipo de cáncer muy agresivo y con una tasa de supervivencia muy baja. La tecnología 3D puede manipular la geometría del parche y la cinética de liberación del sistema. Por lo tanto, se obtuvo un parche que se coloca directamente sobre el sitio del tumor, alcanzando concentraciones terapéuticas en el órgano diana y minimizando la concentración sistémica del fármaco y con ello las reacciones adversas.

Por otra parte, la combinación de los polímeros PGLA/PCL asegura una liberación prolongada y sostenida del fármaco en el sitio de acción.

De esta forma, el implante demostró potencial relevante como sistema de administración local con alta eficacia y baja toxicidad²⁰.

4.3 IMPRESIÓN 3D PERSONALIZADA

4.3.1 Dispositivos personalizados para el tratamiento del acné

La revolución de la impresión 3D también ha llegado a la fabricación de dispositivos personalizados, cargados de fármacos y, adaptados en forma y tamaño de manera exclusiva para cada paciente. Concretamente (Goyanes, et al, 2016)²¹,

desarrollaron unas máscaras con forma de nariz, cargadas de ácido salicílico, destinadas a los tratamientos antiacné.

Para llevar a cabo este proyecto los investigadores realizaron una exploración de la cara de un voluntario, mediante un sistema de escaneado (escáner 3D Sense™). La imagen captada fue exportada al programa “Meshmixer”, por medio del cual seleccionaron la parte de mayor prevalencia de acné del individuo, es decir, la nariz. Dejando hueca la parte interna, para la perfecta adaptación a la nariz del voluntario, se generó el modelo tridimensional con total precisión.

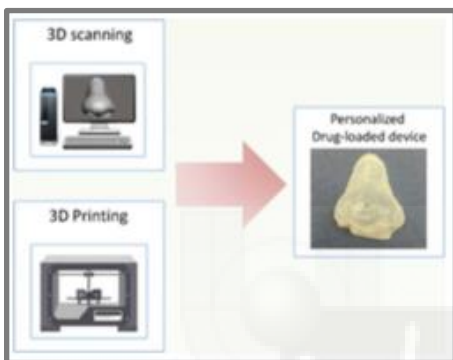


Ilustración 11. Máscara para el acné. 19

Una vez recogidos los datos imprescindibles para modelar el dispositivo en 3D (Ilustración 11), decidieron elaborarlo por dos técnicas diferentes, FDM y SLA, para determinar finalmente cuál de las dos era más favorable en cuanto a fabricación, características morfológicas del objeto, liberación del fármaco y estabilidad del fármaco durante la impresión.

Así pues, la tecnología prometedora para la fabricación de máscaras para tratar el acné **resultó ser la SLA**, por la mayor resolución del dispositivo, por permitir una carga superior de fármaco y, por la insignificante degradación del ácido salicílico durante la impresión 3D 22.

Lo primordial de este hallazgo evidenció la perspectiva tan amplia que existe con la combinación del escáner y la impresión 3D para la personalización de la dosificación, tamaño y forma de los dispositivos específicos para abordar ciertas patologías.

4.3.2 Aplicación en la ingeniería de Tejidos (tissue engineering)

La ingeniería de tejidos es un campo multidisciplinar que actualmente se encuentra centrado en dos áreas principales: en el desarrollo de nuevos métodos para

reparar, regenerar y reemplazar tejidos y órganos dañados; así como en la creación de modelos tisulares in vitro dedicados a la investigación de los mecanismos moleculares, involucrados en la progresión de la enfermedad, para posteriormente realizar screening de fármacos ²³.

Dado el limitado control, por parte de las técnicas convencionales, en la arquitectura y composición del soporte y, en la forma, tamaño y distribución de su poro; la impresión 3D se ha convertido en la herramienta adecuada para perfeccionar la metodología anterior.

Además, utilizando el diseño asistido por ordenador, la impresión 3D posibilita la construcción de los tejidos a partir de imágenes médicas de uso común, como las obtenidas por resonancia magnética, rayos X y tomografía computarizada, encaminándose así a una ciencia más personalizada.

Concretamente, es el término “Bioprinting 3D” el que engloba la tecnología empleada para fabricar sistemas de células vivas, con o sin soporte, bajo la técnica de fabricación aditiva. Para ello, se emplea un material específico llamado “bioink”, definido como una formulación de tinta que permite a su vez la impresión de células vivas, como los hidrogeles de células Laden²⁰.

No obstante, el mantenimiento de la viabilidad celular tanto durante, como después de la impresión, resulta ser una condición fundamental para obtener el resultado deseado. De tal manera que, no todas las técnicas de impresión 3D son aplicables al Bioprinting. Así pues, las técnicas más convenientes para ello son: la SLA y la impresión 3D por inyección ²⁴.

Todas ellas se han utilizado para: crear un menisco de la rodilla, las válvulas del corazón (Ilustración 12) , un oído artificial, así como para diseñar una férula traqueal biorreabsorbible fabricada a medida, gracias a las imágenes TC de las vías respiratorias, e implantada a un bebé con traqueobroncomalacia ²⁵.

Sin embargo, existen problemas para imprimir las redes vasculares de los órganos y tejidos; limitaciones que serán solventadas en un futuro próximo, pues se estima que en menos de 20 años se podrá imprimir un corazón con un funcionamiento completo ²².



Ilustración 12. diseño de impresión cardíaco.²

4.3.3. Aplicaciones de la I3D en Farmacoterapia

Los atributos que distinguen la impresión 3D de los métodos tradicionales de fabricación de productos farmacéuticos son varios y se pueden clasificar principalmente en tres grupos: obtención de productos de mayor complejidad, personalización del tratamiento y fabricación a demanda¹.

La impresora 3D tiene la capacidad de producir una amplia variedad de productos en muy poco tiempo²⁶. Este método de fabricación de medicamentos puede resultar muy útil (Ilustración 13) en escenarios donde los métodos de fabricación tradicionales no son posibles, sea por la falta de tiempo o de los recursos necesarios para llevar a cabo una fabricación industrial. En la siguiente imagen se observan varias aplicaciones de esta tecnología.

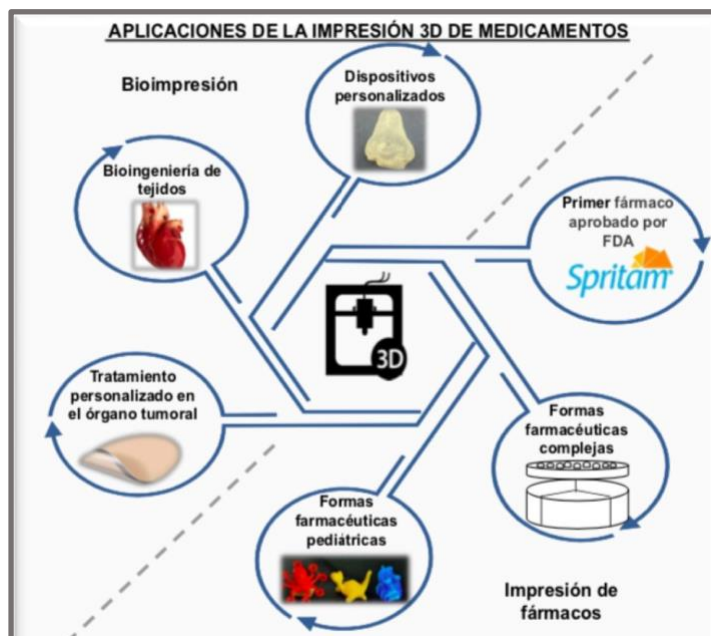


Ilustración 13. Aplicaciones de la I3D.2

- Una de las aplicaciones sería en zonas de catástrofe, quirófanos, salas de emergencia, ambulancias o servicios médicos en una base militar¹. Así mismo, la fabricación y administración de fármacos con baja estabilidad presenta la limitación del tiempo, con lo cual, puede corresponder a un caso de aplicación de impresión a demanda de medicamentos ¹.

- Otra aplicación de la impresión 3D se presenta en la fase de formulación de un producto farmacéutico. Al tratarse de un proceso muy largo y tedioso en el que se elaboran varios modelos, la impresión 3D resulta útil porque al ser una técnica de prototipado rápido, es capaz de generar una gran variedad de productos en muy poco tiempo²³ lo cual permite conseguir una optimización de la fase de formulación durante el desarrollo de un producto farmacéutico y permite tener un control digital sobre la disposición de la materia en el producto final, con lo cual, crea nuevas oportunidades en cuanto a perfiles de liberación de las sustancias activas. Al basarse sobre un proceso de fabricación de capa en capa, es mucho más fácil elaborar sistemas más complejos (En un mismo comprimido, se pueden tener varios principios activos con perfiles de liberación diferentes, de tal manera que se

obtiene un producto específico y dirigido a las necesidades de un paciente en concreto).

- La formulación magistral tiene como objetivo la elaboración de un medicamento (Ilustración 14), atendiendo a las características y las necesidades de un paciente dado. Sin embargo, los métodos de fabricación en la formulación magistral traen consigo cierta variabilidad e imprecisión en los resultados. La impresión 3D, dotada de alta precisión en la fabricación puede proporcionar productos farmacéuticos en el punto de atención al paciente, elaborados basándose en una prescripción médica y controlada digitalmente¹ como se puede observar en la Ilustración 14.

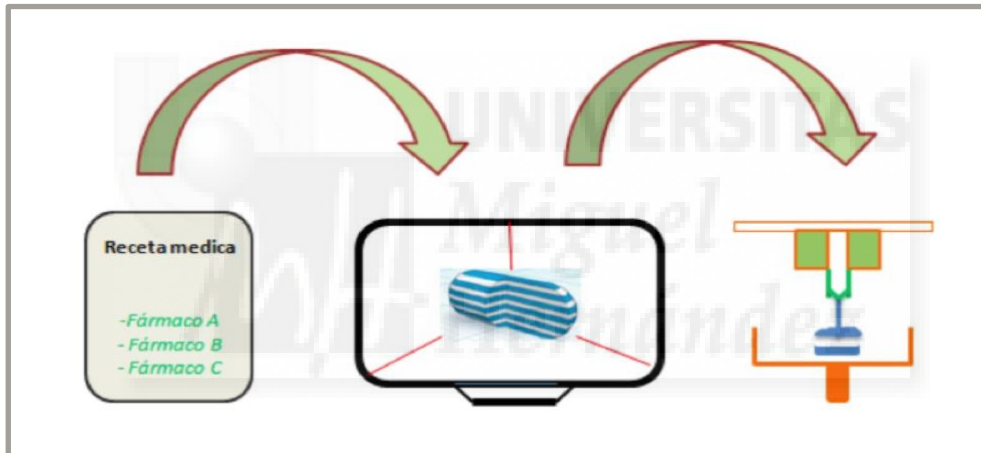


Ilustración 14. Proceso de fabricación de medicamentos en cualquier punto de dispensación al paciente.²

4.4 MARCO REGULATORIO

La agencia reguladora estadounidense FDA publicó una guía en 2016 con el fin de establecer un marco técnico a la fabricación aditiva. El avance tecnológico y la disponibilidad de los equipos utilizados en el proceso de fabricación aditiva impusieron a que la FDA intervenga para el establecimiento de requerimientos y recomendaciones generales con el fin de llevar a cabo este tipo de producción.

La guía aborda dos temas importantes que habrá que tener en cuenta a la hora de empezar un proceso de fabricación mediante impresión 3D. Primero, presenta las consideraciones técnicas relacionadas con el diseño y la fabricación y luego, las consideraciones de ensayo.

La FDA establece claramente la guía como una serie de recomendaciones generales de las que el fabricante se pueda desviar, siempre que cumpla con los requerimientos regulatorios del sistema de calidad que se aplica al producto. Tanto el proceso de fabricación como la puesta al mercado se encuentran determinados por la clasificación regulatoria del producto²⁷.

Se erigen este tipo de guías por parte de autoridades regulatorias cuando se considera una tecnología emergente como poseedora de propiedades que la puedan calificar de posible interés público. La FDA considera la impresión 3D como tecnología de posible interés público sobre todo en las primeras etapas de desarrollo de un producto²⁴.

5. CONCLUSIÓN

1. La impresión tridimensional es un proceso de fabricación por deposición sucesiva de capas, que permite dosis flexibles, reduce el tiempo de producción, permite crear conceptos innovadores de administración, aumenta la eficiencia de costes, la adherencia al tratamiento.

2. Las dos técnicas más empleadas en la industria farmacéutica son:

La impresión 3D por inyección de tinta e Impresión por Deposición de material fundido.

3. Los pacientes que se beneficiarían de esta nueva técnica serían los que por sus circunstancias especiales o genética, no encajan dentro del tratamiento estándar.

Estos serían: pacientes geriátricos, pediátricos, polimedcados y los metabolizadores tanto rápidos como lentos.

4. La implantación de esta tecnología en la Oficina de Farmacia, sustituyendo la formulación magistral, podría ahorrar sesgos derivados del personal en la elaboración, y ahorraría tiempo en la preparación.

5. Para asegurar la misma eficacia, seguridad y estabilidad que poseen los medicamentos fabricados en la Industria Farmacéutica, las entidades regulatorias tienen el reto de establecer la normativa, leyes, sistemas de calidad y, seguridad de uso y consumo.

Aunque se trata de una tecnología naciente con experiencia en el sector farmacéutico todavía limitada, la impresión 3D se ha convertido en una herramienta útil y potencial para un cambio del sector, hacia una medicina personalizada y centrada en las necesidades del paciente.

La decisión de la industria a seguir investigando en este campo apuesta por la revolución que producirá la impresión 3D.

6. BIBLIOGRAFÍA

1 J. Norman, R.D. Madurawe, C.M.V. Moore, M.A. Khan, A. Khairuzzaman A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products Adv. Drug Deliv. Rev. (2017).

2 Imagen extraída de Google imágenes.

3 Goole, J., Amighi, K., 2016. 3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems. Int. J. Pharm. 499 (1), 376–394.

- 4 R. Kolakovic, et al., Printing technologies in fabrication of drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.* 10 (2013) 1711–1723.
- 5 Lepowsky E and Tasoglu S, 2018, 3D printing for drug manufacturing: A perspective on the future of pharmaceuticals. *Int J Bioprint*, 4(1): 119.
- 6 Goyanes A, Buanz A B M, Basit A W, et al., 2014, Fused filament 3Dprinting (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm*, 476(1): 88–92.
- 7 Chia, H.N. and B.M. Wu, Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng*, 2015. 9: p. 4.
- 8 Prasad, L.K. and H. Smyth, 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016. 42(7): p. 1019-31.
- 9 Clark EA, Alexander MR, Irvine DJ, Roberts CJ, Wallace MJ, Sharpe S, et al. 3D printing of tablets using inkjet with UV photo- initiation. *Int J Pharm*. 2017;529(1–2):523–30.
- 10 Kolakovic, R., et al., Printing technologies in fabrication of drug delivery systems
- 11 Ventola, C.L., Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*, 2014. 39(10): p. 704-11.
- 12 A.A. Konta, M. Garcia, D.Serrano,. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering* (2017), 4, 79
- 13 A. Goyanes, A.B.M. Buanz, G. B. Hatton, S. Gaisford, A.W. Basit,. 3D printing of modified-release aminosaliclylate (4-ASA and 5-ASA) Tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 89 (2015) 157–162.

14 Pharmaceuticals, A. 3D Printing. Available online: <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php>

15 Q. Li, H. Wen, D. Jia, X. Guan, H. Pan, Y. Yang, S. Yu, Z. Zhu, R. Xiang, W. Pan Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing *Int. J. Pharm.*, 525 (2017), pp. 5-1.

16 N. Genina, J.P. Boetker, S.Colombo, N. Hamankaya, J.Rantanen, A.Bohr., Antituberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: From drug product design to in vivo testing. *Journal of controlled Release* 268 (2017) 40-48.

17 Shaban A. Khaled, Jonathan C. Burley, Morgan R. Alexander, Jing Yang, Clive J. Roberts. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics* 494 (2015) 643–650.

18 Khaled, S.A., et al., 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*, 2015. 217: p. 308-14.

19 H.G. Yi, Y.J. Choi, K. S. Kang, J.M. Hong, R. G. Pati, M.N. Park, I. K. Shim, C. M. Lee, S. C. Kim, D.W.Cho,. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *Journal of Controlled Release* 238 (2016) 231–241.

20 H.G. Yi, Y.J. Choi, K. S. Kang, J.M. Hong, R. G. Pati, M.N. Park, I. K. Shim, C. M. Lee, S. C. Kim, D.W.Cho,. A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *Journal of Controlled Release* 238 (2016) 231–241.

21 Goyanes, A., et al., 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *J Control Release*, 2016. 234: p. 41-8.

22 Goyanes, A., et al., 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *J Control Release*, 2016. 234: p. 41-8.

23 Ji, S. and M. Guvendiren, Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Front Bioeng Biotechnol*, 2017. 5: p. 23.

24 Vanderburgh, J., J.A. Sterling, and S.A. Guelcher, 3D Printing of Tissue Engineered Constructs for In Vitro Modeling of Disease Progression and Drug Screening. *Ann Biomed Eng*, 2017. 45(1): p. 164-179.

25 Ventola, C.L., Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P T*, 2014. 39(10): p. 704-11.

26 Goole, J., Amighi, K., 2016. 3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 499 (1), 376–394.

27 FDA, US Food and Drug Administration. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. December 5, 2017.