



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**“NUEVA GENERACIÓN DE
MEDICAMENTOS MEDIANTE
IMPRESIÓN 3D”**

Autor: DINA KHACHIMI

Tutor: DOLORES REMEDIOS SERRANO LOPEZ

Convocatoria: FEBRERO 2018

Indice

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
2. OBJETIVOS.....	3
3. METODOLOGÍA.....	3
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	4
4.1. Concepto de impresión 3D.....	4
4.2. Tecnologías de impresión 3D de medicamentos.....	4
4.2.1. Impresión 3D por inyección de tinta (Inkjet Printing).....	5
4.2.2. Deposición de material fundido (Fused Deposition Modeling).....	5
4.3. Incentivos al empleo de impresión 3D en la fabricación de medicamentos.....	7
4.3.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada.....	7
4.3.1.1. Formas sólidas de administración oral.....	8
4.3.1.2. Formas sólidas de administración parenteral.....	12
4.3.2. Personalización de tratamiento.....	12
4.3.3. Fabricación a la demanda.....	13
4.4. Marco regulatorio de la impresión 3D.....	14
4.5. Impresión 3D como herramienta docente.....	16
5. CONCLUSIÓN	16
6. REFERENCIAS	17

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. The 3D printing technique could prove to be revolutionary in the drug manufacturing process. The ease and flexibility presented, may resolve some limitations that traditional manufacturing shows with pharmaceutical products which require a complex formulation process, such as drugs with modified release profiles. Given that the basic principle, on which this technique relies on, is a layer by layer manufacturing process following instructions of a digitally designed model, the diversity of the products obtained is tremendous. Whether it's a drug with a specific shape or a combination of drugs designed in particular to meet a patient's needs, the possibilities that this technique appears to offer for the drug manufacturing process can be described as endless. Although this review, is widely focused in the field of controlled-release drug delivery systems, personalized treatment and on-demand drug manufacturing are also discussed.

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 técnica de impresión 3D podría ser revolucionaria en el proceso de fabricación de medicamentos. La facilidad y flexibilidad que presenta, puede resolver algunas limitaciones que demuestra la fabricación tradicional en cuanto a productos farmacéuticos con un proceso de formulación complejo, tales como productos con perfiles de liberación modificada. Al basarse sobre un proceso de fabricación por capas siguiendo las instrucciones minuciosas de un modelo diseñado digitalmente, la diversidad de los productos obtenidos es impresionante. Las posibilidades que parece ofrecer esta nueva tecnología al proceso de fabricación de medicamentos no tienen fin. . Esta revisión trata fundamentalmente los sistemas de administración de medicamentos de liberación controlada obtenidos mediante impresión 3D. Se aborda las posibilidades de personalización de tratamiento y fabricación a demanda que ofrece esta tecnología.

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Hoy en día, la industria farmacéutica afronta retos relacionados con las tendencias de producción, consumo y regulatorias que dirigen hacia un cambio en 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 técnicas. (1)

La evolución de los métodos de fabricación en el sector farmacéutico tiende a producir sistemas de administración sofisticados; con 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 precisa. (2) Esta flexibilidad ofrece nuevas estrategias para el desarrollo de sistemas de administración controlada 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 multi-dosis, sistemas multi-farmaco, 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.

La impresión 3D abarca un segundo campo cada vez más investigado en la industria farmacéutica: la medicina personalizada. La variedad interindividual juega un papel clave en la respuesta farmacológica a los tratamientos, lo cual dificulta el ajuste de la dosis ocasionando un número considerable de efectos indeseables. A lo largo de

los años, se ha logrado un aumento en la especificidad del tratamiento gracias la terapia personalizada. La impresión 3D forma parte de las últimas técnicas que permiten paliar los vacíos terapéuticos debidos a los métodos de fabricación tradicionales y ponen de manifiesto la importancia del tratamiento farmacológico personalizado (3).

La fabricación de un sistema de administración de fármacos innovador cuya configuración especial se debe al diseño de un proceso de producción de tratamientos personalizados en el punto de dispensación es el objetivo principal de la investigación farmacéutica en la impresión tridimensional. Dicho sistema permite resolver diversos problemas que afronta la industria.

El camino hacia un producto formulado y ajustado a las necesidades individuales pues no aparece tan lejos, se puede esperar en las próximas generaciones que el uso de técnicas similares a la impresión 3D en la producción de medicamentos no se quede restringido a la investigación, sino que alcance a una población general, cada vez más familiarizada con las posibilidades de esta técnica.

La comercialización del primer medicamento obtenido mediante impresión 3D en 2015, nos dio una perspectiva del posible futuro de la industria farmacéutica con una producción en masa por impresión 3D.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión consiste en estudiar la utilidad de la impresión 3D como método de fabricación de productos farmacéuticos.

3. METODOLOGÍA

El trabajo se basa en una revisión bibliográfica de las fuentes y bases de datos: Pubmed (NBCI), ScienceDirect y ResearchGate. El estudio realizado es de tipo analítico, observacional y descriptivo. Se han incluido en el estudio solo aquellos artículos en los que la impresión 3D ha sido abordada como método de fabricación de formas farmacéuticas y publicados entre los años 2008 y 2017. Las palabras claves utilizadas en dicha investigación han sido: “3D printing in pharmaceutics”, “3D printed drugs”, “Three dimensional printing” y “Three dimensional drugs”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Concepto de impresión 3D

La impresión 3D es el proceso de fabricación de un objeto 3D mediante la deposición sucesiva de capas utilizando un modelo de diseño digital. Existen varias técnicas de impresión 3D que difieren en cuanto al principio operativo y el tipo de material utilizado. Sin embargo, la mayoría de estas técnicas siguen el mismo procedimiento (4).

1. Diseño: construcción de un modelo digital del producto mediante un software CAD (computer aided design), 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 stl. 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. Post-producción: algunos productos requieren desecación, refinamiento u otro tipo de proceso necesario para obtener el producto deseado

4.2. Tecnologías de impresión 3D de medicamentos.

Existe una gran variedad de técnicas de impresión 3D. Sin embargo, las tecnologías más prominentes en el sector farmacéutico son la inyección de tinta sobre un lecho de polvo y FDM¹ (5). El uso de otras técnicas se ve limitado por las características intrínsecas de los materiales utilizados en la formulación de los productos farmacéuticos que pueden descomponerse y perder su estabilidad. (5) No obstante, la flexibilidad y las ventajas que demuestra la tecnología de impresión 3D en la

¹ FDM: Fused Deposition Modeling

fabricación de productos farmacéuticos es motivo suficiente para la expansión de nuevas técnicas de fabricación cada vez más sofisticadas.

4.2.1. Impresión 3D por inyección de tinta (Inkjet Printing)

El método de impresión 3D por inyección de tinta consiste en la creación de un objeto sólido al depositar una solución aglutinante sobre un lecho de polvo. La máquina está formada por un par de ejes horizontales X-Y suspendidos sobre un pistón vertical, lo cual permite conseguir control sobre tres direcciones de movimiento (6).

El proceso empieza depositando una capa fina de polvo sobre el pistón vertical. A continuación, el dispositivo donde se encuentra la solución aglutinante, impulsa gotas del aglutinante a través de un cabezal que se desplaza a lo largo de los ejes X-Y depositando las gotas en zonas selectivas del lecho de tal manera que las partículas se juntan. El pistón se desplaza en la dirección Z hacia abajo y otra capa de polvo es depositada. El proceso se repite siguiendo las instrucciones del diseño digital hasta que se obtiene el producto deseado (7).

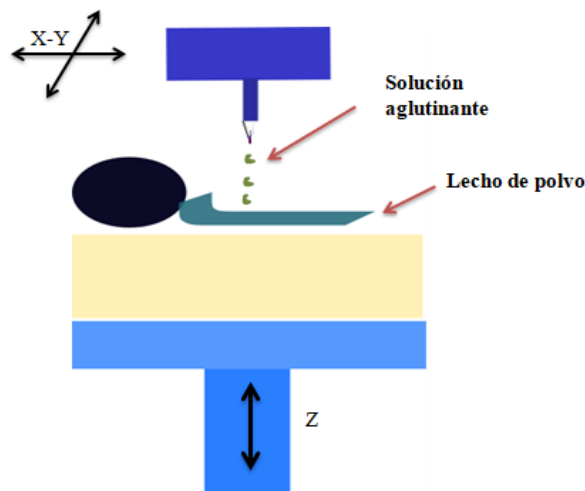


Figura 1. Impresión 3D por inyección de tinta sobre lecho de polvo.

4.2.2. Deposición de material fundido

Esta técnica utiliza como material de partida, un polímero. El filamento del polímero se alimenta a través de una boquilla controlada electrónicamente, la cual calienta el filamento de tal manera que se va fundiendo y depositándose capa por capa sobre el lecho de impresión hasta que se solidifique, adquiriendo la forma 3D final (8).

Los filamentos compatibles con esta técnica y mas utilizados son el PLA (acido polilactico), PVA (alcohol polivinilo), EVA (etilenvinilacetato), PLGA (acido poli lactico co-glicolico), PCL (policaprolactona) (8).

Debido a la naturaleza polimérica de los filamentos, presentan una estabilidad estructural considerable. Además, algunos como el PVA son solubles en agua a partir de una temperatura de 75-80 °C, con lo cual pueden captar concentraciones altas del fármaco, según la relación hidrofilia/hidrofobicidad del fármaco en solución. Esto se hace disolviendo el principio activo primero en una solución etanolica y a continuación se sumerge el filamento solido en la solución (9). Una segunda manera de impregnar el filamento con el principio activo es una tecnología muy utilizada en la industria farmacéutica, llamada extrusión por fusión en caliente. Consiste en llevar el polímero a su punto de fusión, mezclarlo con el principio activo en una extrusora doble husillo rotante 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 y el polímero (9).

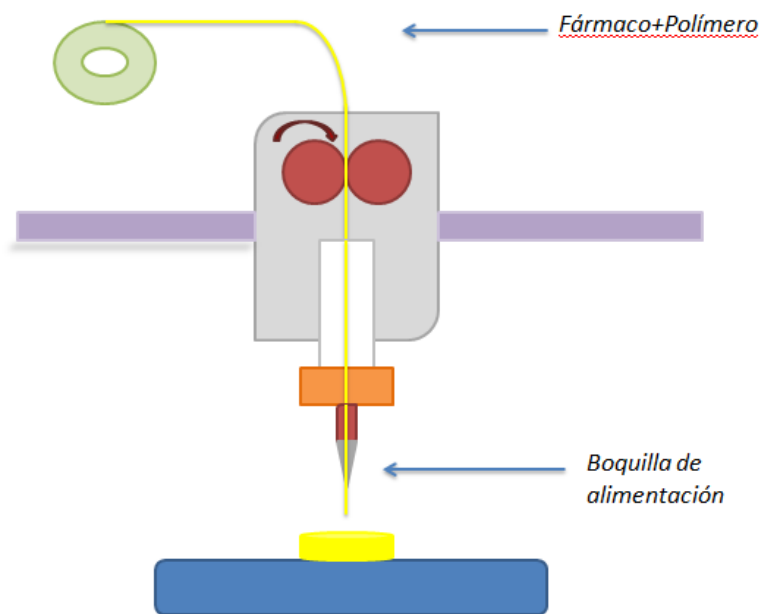


Figura 2. Impresión 3D por Deposición sobre Material Fundido.

4.3. Incentivos al empleo de impresión 3D en la fabricación de medicamentos.

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 demanda (4). La impresión 3D 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. Así mismo, la facilidad de la técnica puede fomentar la impresión de medicamentos en las farmacias y por lo tanto la fabricación de medicamentos personalizados en el punto de atención al paciente. (8).

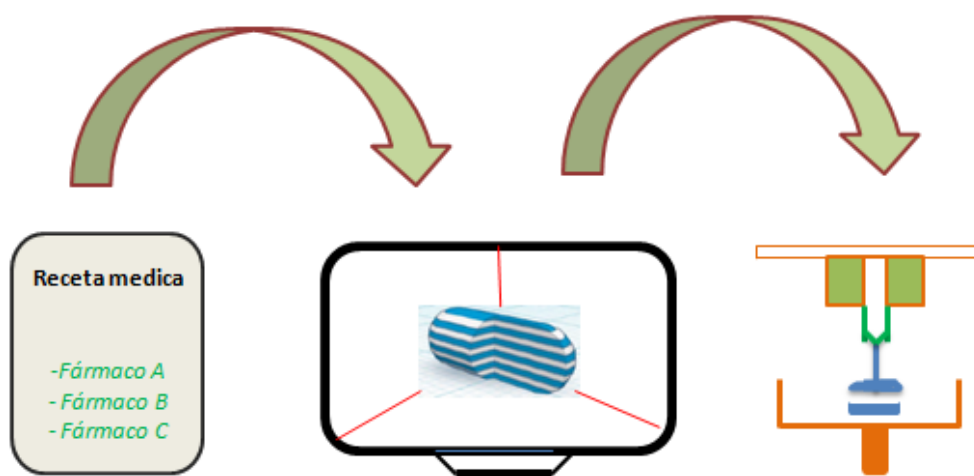


Figura 3. Esquema teórico de la impresión 3D en el proceso de fabricación de medicamentos. A partir de una prescripción específica de un paciente en concreto, se diseña un medicamento digitalmente. La forma farmacéutica puede estar compuesta por diferentes dosis, diferentes fármacos, la impresión tiene lugar en una farmacia o cualquier otro punto de dispensación al paciente.

4.3.1. Formas farmacéuticas de liberación controlada

La absorción de los fármacos se produce mayoritariamente a nivel del intestino delgado. Por lo tanto, para conseguir una absorción constante del principio activo, el sistema de administración debe liberar al fármaco teniendo en cuenta el patrón de

absorción a nivel del tracto digestivo, consiguiendo un aumento o una disminución de la liberación según el flujo de absorción de la zona (10). Para ello, se desarrolla mediante impresión 3D un sistema de administración, en el cual se encapsula al fármaco en capas y se funcionaliza cada una con un perfil de liberación adecuado de tal manera que la absorción del fármaco sea óptima. (10).

El control que proporciona la impresión 3D sobre la cinética de liberación de fármacos la convierte en una herramienta potente, pudiendo emplearse tanto para conseguir disgregación rápida como liberación prolongada. A continuación se presentan aplicaciones concretas de la impresión 3D para la obtención de sistemas con diferentes características de liberación.

4.3.1.1. Formas sólidas de administración oral

- Sistemas de disgregación rápida: Spiritam

El primer medicamento impreso en 3D aprobado por la FDA 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, a continuación un fluido aglutinante acuoso es añadido y la interacción entre el líquido y el polvo une estos materiales por lo que se obtiene una estructura unitaria porosa debida a la tecnología ZipDose que consigue unir los polvos sin compresión (11).

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 (11).

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 Multi-Dosis

Los sistemas multi-dosis se refieren a aquellos productos que contienen varias dosis de fármacos 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. Li et al. 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 (12).

Los filamentos de PVA cargados de Glipizida contenían porcentajes respectivos de principio activo de 2.2% y 4.8%. Estos valores fueron ligeramente inferiores a los teóricos debido a la adhesión del polvo a las paredes del extrusor. Además, el porcentaje de relleno del principio activo superior al 5% reduce de manera significativa la posibilidad de llevar a cabo el proceso de impresión 3D de los filamentos (12).

A partir de los dos filamentos de PVA cargados con Glipizida, se creó un sistema bi-camaral 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. El porcentaje de Glipizida en la capa interna y la externa fueron casi iguales que los filamentos originales, respectivamente $2.18\% \pm 0.02$ y $4.76\% \pm 0.02$, lo cual indica la poca degradación del fármaco durante el proceso de impresión (12).

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 (12).

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 (12). 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 (13). 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 (13).

Por ello, Genina et.al, consiguió fabricar una dosis unitaria bicompartimental formado 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, liberación prolongada en el tiempo (13).

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 (13).

- Sistemas multi-farmaco 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.

Khaled et. Al 2014 demostró la posibilidad de fabricar regímenes complejos de medicación en un solo comprimido, unificando de esta manera los tratamientos de pacientes polimedcados en una toma. Para ello, combino tres fármacos, glipizida, captoprilo y nifedipino, destinado para el tratamiento de diabéticos con hipertensión (14).

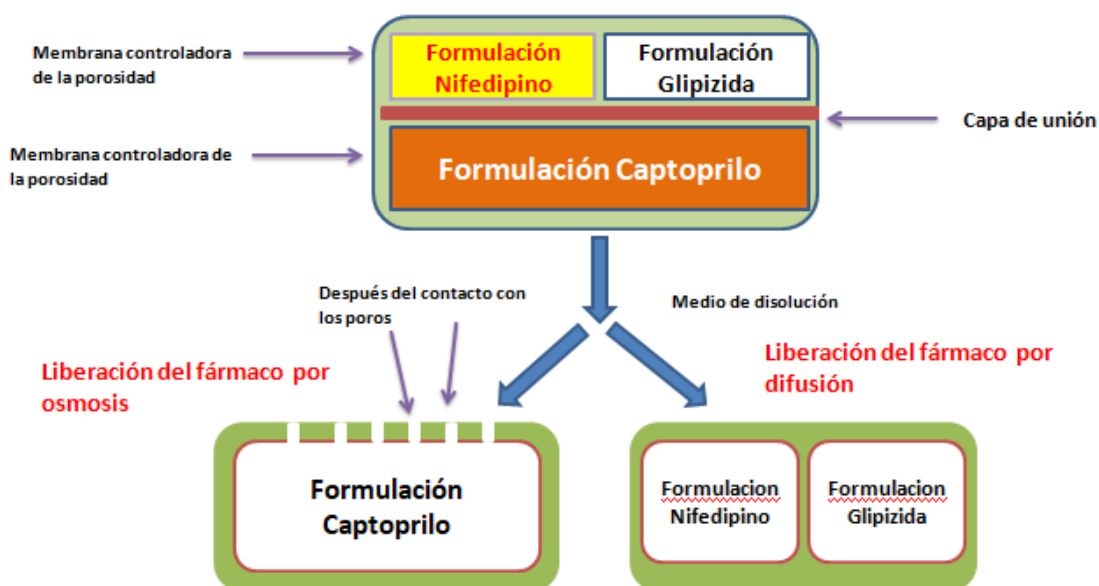


Figura 4. Representación esquemática de la liberación por osmosis del captoprilo y por difusión del Nifedipino y la glipizida.

Utilizando la técnica de impresión 3D, elaboró un sistema multifuncional, formado por un compartimiento de captoprilo 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. El polímero empleado para conseguir la liberación sostenida de orden uno es el HPMC, el cual en contacto con agua forma una matriz hidrófila liberando el principio activo mediante difusión y/o erosión (14).

La estrategia multicompartimental 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.

4.3.1.2. 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 quimioterápico en el sitio del tumor.

La tecnología 3D permite obtener este tipo de sistemas con ventajas considerables. Al basarse sobre un diseño digital, se puede elaborar un implante con una forma específica de tal manera que se adecue lo mejor posible al sitio del tumor.

Yi et al. Elaboró implantes biodegradables formados a partir de PLGA/PLC, que incorporan altas concentraciones de 5-fluouracilo 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 impreso de PLGA/PCL/5-FU, demostró potencial relevante como sistema de administración local con alta eficacia y baja toxicidad (15).

4.3.2. Personalización de tratamiento

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 representativa (16). La consecuencia directa se presenta con vacíos terapéuticos y grupos poblacionales con tratamientos inadecuados.

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. 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 al tratamiento, consiguiendo por ello una mejor respuesta general al tratamiento (17).

En este ámbito la impresión 3D facilita en gran medida la personalización debido al mayor control que otorga sobre el proceso de fabricación. Así mismo, la posibilidad de fabricar medicamentos siguiendo instrucciones de un modelo digital justifica el uso de esta tecnología frente al modelo tradicional, puesto que es más fácil modificar un diseño digital para elaborar un producto que modificar equipos físicos (1).

El concepto de personalización de tratamiento no se restringe a la fabricación de medicamentos atendiendo solo a las características metabólicas y fisiológicas de un individuo. Se extiende al concepto de combinar toda la medicación de un paciente en una sola dosis diaria.

4.3.3. Fabricación a la demanda

Una impresora 3D tiene la capacidad de producir una amplia variedad de productos en muy poco tiempo (1). Este método de fabricación de medicamentos puede resultar muy útil 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.

La impresión a demanda se estima útil en zonas de catástrofe, quirófanos, salas de emergencia, ambulancias o servicios médicos en una base militar. (4). 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 (4).

La formulación magistral tiene como objetivo la elaboración de un medicamento, 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 sobre una prescripción médica y controlada digitalmente. (4)

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 en este campo porque al ser una técnica de prototipado rápido, es capaz de generar una gran variedad de productos en muy poco tiempo (1) lo cual permite conseguir una optimización de la fase de formulación durante el desarrollo de un producto farmacéutico

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 producto (18).

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 producto (18).

Tabla 1.

Comparación de las dos técnicas más empleadas en la impresión 3D

Técnica	Polímeros empleados	Tipo de fármaco	Ventajas	Riesgos	Ref
Impresión 3D por inyección de tinta “Inkjet systems”	Polímero aglutinante (Maltodextrina, PVA) Estabilizador polimérico (Tween 20)	Amplia variedad de principios activos	- Estructuras porosas - Trabajo en continuo - Eliminación rápida de residuos mediante sinterización	- Capas desniveladas - Aglomeración inconsistente entre las capas - Estructuras frágiles e irregulares	(1,4,16)
Deposición de Material Fundido “Fused Deposition Modeling”	Material Termoplástico Material termoresistente (PVA, PLA, Nylon, Cloruro de polivinilo)	Principios activos termoresistentes	- Mejor resolución lo cual permite obtener estructuras más complejas y mayor precisión en la dosis - Mejor propiedades mecánicas. - Más barato al usar material plástico	- Degradación del API por las temperaturas. - Escasez de materiales termoplásticos	(1,4,16)

Tabla 2.

Polímeros de uso frecuente

<i>Tipo de Polímero</i>	PLA	PVA	PCL	EVA	HPMC	Ref.
Características						
Biodegradabilidad	✓	✓	✓	✗	✓	(16)
Temperatura de trabajo	185-190	190-210	110	15-10	80-110	(16, 19, 20, 21)
Técnica más empleada	FDM	FDM	FDM	FDM	FDM	(18)
% PA	1.09%	7.14% (p/p)	0.01% (Dexametasona/PCL)	5-15% (p/p)	6.67% (Paracetamol/HPMC)	(16, 19, 20, 21,22)

4.5. Impresión 3D como herramienta docente

Los estudiantes de farmacia reciben una formación extensa, sobre todo teórica en temas como la farmacología, en los que las interacciones fármaco-diana constan como objetivos principales para el aprendizaje correcto de la asignatura. Con el fin de visualizar mejor y por lo tanto optimizar la recepción de la información por parte de los alumnos, se sugiere recurrir a la impresión tridimensional de diferentes tipos de dianas como receptores y enzimas, así como sus ligandos (23).

Hall et al. llevó a cabo un estudio, mediante cuestionarios pasados a estudiantes de farmacia, llegó a la conclusión de que la gran mayoría prefieren un método de enseñanza igual o similar a la modelización de interacciones farmacodinámicas mediante impresión 3D (23).

Adoptar este tipo de técnicas didácticas en las facultades de farmacia, en España y el resto del mundo, implicaría una mayor participación de los estudiantes en su proceso de aprendizaje e incluso mejoraría los resultados finales.

5. CONCLUSIÓN

Industrias de todo tipo están adoptando la impresión 3D como proceso de fabricación, Sin embargo, la impresión tridimensional de productos farmacéuticos representa el futuro de la industria farmacéutica. Es un proceso de fabricación por deposición sucesiva de capas, muy útil en los estudios preclínicos ya que proporciona dosis flexibles de los productos investigados. Además, permite crear conceptos innovadores de administración de los principios activos y presenta una nueva posibilidad de fabricación no industrial. Las limitaciones que presenta la impresión 3D son la ausencia de un marco regulatorio bien definido y específico. Además, faltan datos relativos a la seguridad de los productos impresos.

Aunque se trata de una tecnología naciente con experiencia en el sector farmacéutico todavía limitada, la comercialización del Spiritam en 2015 y la abundancia de artículos científicos sobre el tema, demuestran la decisión de la industria a seguir investigando en este campo y apostar por la revolución que producirá la impresión 3D.

6. REFERENCIAS

1. 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.
2. R. Kolakovic, et al., *Printing technologies in fabrication of drug delivery systems*, Expert Opin. Drug Deliv.10 (2013) 1711–1723.
3. M. Alomari, F.H. Mohamed, A.W. Basit, S. Gaisford *Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine* Int. J. Pharm., 494 (2015), pp. 568-577.
4. 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).
5. Wen-Kai Hsiao, Barbara Lorber, Herbert Reitsamer & Johannes Khinast (2017): *3D printing of oral drugs: a new reality or hype?*, *Expert Opinion on Drug Delivery*,
6. R. Daly, T.S. Harrington, G.D. Martin, I.M. Hutchings. *Inkjet printing for pharmaceuticals - a review of research and manufacturing*. Int Pharm, 494 (2015), p. 554.
7. F. Zheng, S.W. Huang, 2015. *Advances in study on Three-dimensional Printing in Pharmaceuticals*. Chinese Herbal Medicines, 8(2): 121-125.
8. Lepowsky E and Tasoglu S, 2018, *3D printing for drug manufacturing: A perspective on the future of pharmaceuticals*. Int J Bioprint, 4(1): 119.
9. Goyanes A, Buanz A B M, Basit A W, et al., 2014, *Fused filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets*. Int J Pharm, 476(1): 88–92.
10. D.G.Yu,L. M.Zhu, C.J.Branford-White, X.L.Yang,et al.,*Three dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems*, J.Pharm.Sci. 97 (2008) 3666–3690.
11. Pharmaceuticals, A. 3D Printing. Available online: <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php>

12. 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. 5-11
13. N. Genina, J.P. Boetker, S.Colombo, N. Hamankaya, J.Rantanen, A.Bohr., *Anti-tuberculosis 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.
14. 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.
15. 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 cáncer growth suppression.* Journal of Controlled Release 238 (2016) 231–241.
16. A.A. Konta, M. Garcia, D.Serrano., *Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful?* Bioengineering (2017), 4, 79.
17. A. Goyanes, A.B.M. Buanz, G. B. Hatton, S. Gaisford, A.W. Basit., *3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) Tablets.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 89 (2015) 157–162.
18. 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.
19. P. F. Costa, A.M. Puga, L. Díaz-Gomez, A.I. Concheiro, D. H. Busch, C. Alvarez-Lorenzo., *Additive manufacturing of scaffolds with dexamethasone controlled release for enhanced bone regeneration.* International Journal of Pharmaceutics 496 (2015) 541–550.
20. A. Goyanes, F. Fina, A. Martorana, D. Sedough, S. Gaisford, A. W. Basit., *Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing.* International Journal of Pharmaceutics 527 (2017) 21–30.
21. N. Genina, J. Holländer, H. Jukarainen, E. Mäkilä, J. Salonen, N.Sandler., *Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 90 (2016) 53–63.
22. C. I. Gioumouxouzis, O. L. Katsamenis, N. Bouropoulos, D. G. Fatouros., *3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled*

drug delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology 40 (2017) 164e171.

23. S. Hall, G. Granta, D. Arora, A. Karaksha, A. McFarlandd, A. Lohning, S. Anoopkumar-Dukie,. *A pilot study assessing the value of 3D printed molecular modeling tools for pharmacy student education*. Currents in Pharmacy Teaching and Learning 9 (2017) 723–728.