



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS:
PRINCIPALES TÉCNICAS Y PERSPECTIVAS
DE FUTURO**

Autor: María Prada Bou

Fecha: Junio 2019

Tutor: Dolores Remedios Serrano López

RESUMEN

La impresión 3D es una novedosa técnica con un gran potencial en el sector farmacéutico. Con ella será posible, en un futuro no muy lejano, fabricar medicamentos personalizados, con la dosis exacta de fármaco y seleccionando los excipientes, geometría, forma farmacéutica y color más adecuados según las características y requerimientos del paciente. Existen numerosas técnicas de impresión 3D de las cuales, en esta revisión, se describen tres de ellas: estereolitografía (SLA), modelado por deposición fundida (FDM) y microjeringas con presión asistida (PAM), cada una con sus ventajas e inconvenientes.

En esta revisión se recogen cuatro ejemplos de polipíldoras, fabricadas mediante impresión 3D, orientadas al tratamiento de enfermedades cardiovasculares y dirigidas a pacientes polimedicados, con el objetivo de mejorar su adherencia al tratamiento y de acercar una medicina más personalizada a la sociedad. Además de tratar los beneficios a los que puede conducir la impresión 3D, se exponen los principales problemas, entre ellos los legales y regulatorios, que debe superar para implantarse como una alternativa de calidad, segura y eficaz para la fabricación de medicamentos personalizados en oficinas de farmacia u hospitales.

Palabras clave: impresión 3D, tratamiento personalizado, polipíldora, polimedicado.

ABSTRACT

3D printing is a novel technique with great potential in the pharmaceutical sector. Using this technique, it will be possible, in the not too far future, to manufacture personalized medicines, with the precise dose of drug and selecting the most appropriate excipients, geometry, pharmaceutical form and colour according to patients' needs. There are numerous 3D printing techniques. In this review, the most commonly used in pharmaceuticals will be discussed: stereolithography (SLA), fused deposition modelling (FDM) and pressure-assisted microsyringe (PAM), describing their advantages and disadvantages.

This review includes four examples of polypills, manufactured using 3D printing, oriented to the treatment of cardiovascular diseases and aimed at polymedicated patients, with the purpose of improving their adherence to the treatment and to bring a more personalized medicine to society. Apart from discussing the benefits of 3D printing, the main issues derived from the use of this technique will be covered as well as the regulatory framework, which must be overcome so that 3D printed medicines can be implemented in clinical settings ensuring quality, safety and efficacy of the manufactured 3D printed personalized medicines in hospitals and community pharmacies.

Keywords: 3D printing, personalized treatment, polypill, polymedicated patients.

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
1. Tecnologías de impresión 3D	5
1.1. Estereolitografía (SLA).....	6
1.2. Modelado por deposición de material (FDM)	9
1.3. Microjeringas con presión asistida (PAM).....	11
2. Aplicaciones de la impresión 3D en la fabricación de medicamentos personalizados.....	14
2.1. Polipíldora con 3 fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) en pacientes con hipertensión arterial (HTA).....	14
2.2. Polipíldora con 5 fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.....	15
2.3. Polipíldora con 3 fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2).	16
2.4. Polipíldora con 4 fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.....	17
3. Marco legal y regulatorio.....	19
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La impresión 3D, más técnicamente denominada fabricación aditiva (AM), consiste en la fabricación de modelos físicos utilizando información de diseño asistido por ordenador (CAD) en tres dimensiones. A partir de esta información, la impresora interpreta y deposita capa por capa el material en el lugar adecuado. El material puede ser de diversos tipos: plástico, resina, metal, papel... (1).

La impresión 3D es definida por la Organización Internacional de Normalización (ISO) como: “fabricación de objetos mediante la deposición de un material utilizando un cabezal de impresión, una boquilla u otra tecnología de impresión” (2). Otro término utilizado como sinónimo es el de prototipado rápido (RP).

La impresión 3D aplicada al sector de la salud abre un amplio abanico de posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como de mejorar los tratamientos actuales. Con esta novedosa técnica será posible, en un futuro no muy lejano, realizar tratamientos

personalizados para cada paciente, es decir, que cada paciente reciba la dosis exacta de principios activos que necesita según su patología y teniendo en cuenta su edad, peso, sexo, comorbilidades y características farmacogenéticas y farmacocinéticas (3). Por ello, la terapia personalizada cobra una especial relevancia en la población geriátrica y pediátrica, por sus diferentes necesidades y características individuales. En estos grupos poblacionales es muy importante el ajuste de dosis, pero también la forma, color y sabor de la forma farmacéutica ya que condiciona en gran medida la aceptabilidad del paciente, facilitando su deglución y manipulación (4).

Además de personalizar las dosis, la impresión 3D también ofrece la posibilidad de combinar los diferentes principios activos que requiere un paciente en concreto en un solo comprimido o cápsula, fabricando las denominadas “polipíldoras” (“*polypills*”). Esto ayudaría a evitar en gran medida, uno de los principales problemas que surgen en los tratamientos crónicos: la adherencia al tratamiento, la cual provoca una grave disminución de los efectos deseados conseguidos por la medicación. Este problema afecta principalmente a un determinado perfil en la población: personas mayores de 65 años, polimedicadas (toman cinco o más medicamentos al día) y pluripatológicas.

En España, dicha población es la responsable de más del 30% del consumo total de medicamentos (73% del gasto farmacéutico). A su vez, son el grupo poblacional que comete más errores en la medicación (38,7%), siendo el error más común la omisión de dosis o irregularidad en la posología prescrita (50%) (5). Por tanto, la adherencia al tratamiento es el principal problema que existe en este tipo de pacientes y que, con la ayuda de la impresión 3D, podría reducirse diseñando un comprimido o cápsula personalizada para cada paciente, que contenga los fármacos en la dosis exacta para una toma diaria, con diferentes tiempos de disolución y liberación de los principios activos específicos cuando sea requerido.

Actualmente, el perfil de paciente polimedicado más frecuente es el de un paciente anciano, diabético, con hipertensión arterial (HTA) e hipercolesterolemia. La hipertensión arterial y la dislipemia son factores de riesgo modificables asociados a las enfermedades cardiovasculares (ECV) y que, además, suelen requerir un tratamiento crónico y complejo por necesitar la administración de varios medicamentos. Esto se relaciona con una baja adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, que conduce a un mayor riesgo de mortalidad por ECV. A pesar de los avances en el tratamiento de estas enfermedades, siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La adherencia al tratamiento disminuye al aumentar el número de medicamentos que se toman (6). Es por ello, que se están desarrollando diferentes polipíldoras para el tratamiento de dichos pacientes, que serán descritas más adelante.

A día de hoy, existen más de 10 tipos de impresoras 3D en el mercado y muchas otras que aún están en desarrollo (7). Tienen muchas aplicaciones y en diversas industrias como la aeroespacial, médica, dental, biomédica y farmacéutica, entre otras (8).

De todas las impresoras 3D en el mercado, este trabajo se centrará en aquellas que presentan una mayor aplicación en el sector de la industria farmacéutica y, en concreto, en la personalización de medicamentos (9). Se explicarán detalladamente las siguientes impresoras: estereolitografía (SLA), modelado por deposición fundida (FDM) y microjeringas con presión asistida (PAM), cada una con sus ventajas e inconvenientes. También es necesario mencionar a la tecnología de impresión por inyección de aglutinante (BJ) por ser la base de la primera técnica de impresión 3D aprobada para la fabricación de un medicamento, el Spritam®.

OBJETIVOS

- 1) Comparación de las diferentes técnicas empleadas en la impresión 3D de medicamentos.
- 2) Aplicaciones de la impresión 3D de medicamentos en el ámbito sanitario, centrándose en el desarrollo de polipíldoras y en el avance de una medicina más personalizada.

METODOLOGÍA

El trabajo realizado se basa en una revisión bibliográfica de diferentes fuentes y bases de datos: Pubmed (NCBI), ScienceDirect, ResearchGate y Google Académico.

El estudio llevado a cabo es de tipo descriptivo, analítico y observacional. Se han incluido aquellos artículos relacionados con la impresión 3D de medicamentos desde el año 2014 hasta la actualidad (2019). Las palabras clave utilizadas en dicho estudio han sido: “3D printing medicines”, “types of 3D printing”, “personalised medicine”, “3D printing polypills”, “polymedicated patients” y “3D printing drugs”.

También se ha recurrido a los programas informáticos PowerPoint y Paint 3D para realizar esquemas ilustrativos de las diferentes técnicas de impresión 3D y de los esquemas de las polipíldoras explicadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Tecnologías de impresión 3D

Existen diversas tecnologías de impresión 3D, que se diferencian entre ellas principalmente en 3 aspectos: los materiales que emplean en la fabricación, cómo se crean las capas y cómo se unen unas capas con otras (10). Atendiendo a estos puntos, la norma ISO/ASTM 52900 clasificó las diferentes tecnologías de impresión 3D en 7 grandes categorías (11). En la siguiente tabla (Tabla 1) se indican las principales tecnologías y los materiales que emplea cada una. De todas ellas, este trabajo se centrará en aquellas que presentan un mayor interés desde el punto de vista farmacéutico: (SLA), modelado por deposición fundida (FDM) y microjeringas con presión asistida (PAM). Se han seleccionado estas técnicas por presentar una mayor aplicación en la fabricación de medicamentos personalizados (9).

Todas las técnicas de impresión 3D tienen en común el proceso de cómo se diseña la estructura 3D para su posterior impresión.

En todos los casos se requiere un archivo digital en 3D obtenido a través del software CAD (describe la geometría y el tamaño del modelo 3D), que se exporta a un archivo de formato STL o AMF. Estos archivos describen la geometría del modelo 3D en secciones triangulares (definidas por un vector y coordenadas referenciadas a un sistema cartesiano tridimensional), según el grado de curvatura de la superficie. A mayor número de secciones triangulares, mayor resolución tendrá la pieza impresa (1, 8, 12, 13).

Posteriormente, el archivo STL o AMF es procesado por la impresora 3D, dónde un segundo software especializado (conocido como *slicer*) corta el modelo 3D en capas delgadas de un espesor fijo (1, 14, 15).

Por último, tras terminar la fabricación capa por capa de la estructura 3D puede ser necesario llevar a cabo un post-procesamiento dependiendo del tipo de técnica o material empleado o según la aplicación a la que vaya a ser destinado. Este proceso puede ser tan simple como retirar la estructura 3D fabricada y realizar una ligera limpieza o puede necesitar de un proceso de secado, pulido, sinterizado¹, curado², etc... (10, 12, 14-17).

Antes de explicar más detalladamente las técnicas elegidas por su mayor potencial e interés en la personalización de medicamentos, hay que mencionar al primer medicamento impreso en 3D, el Spritam[®]. Fue aprobado en 2015 por la FDA y es el primer y único medicamento comercializado hasta la fecha, impreso mediante tecnología 3D. Dicho medicamento ha sido desarrollado por AbbVie Pharmaceuticals mediante su innovadora tecnología ZipDose (7, 18-20). Esta técnica, siguiendo la clasificación ISO/ASTM, se engloba dentro de la inyección de aglutinante (BJ), la cual es una mezcla entre inyección de material y fusión de lecho de polvo. Se basa en la unión de capas del fármaco en polvo con un líquido aglutinante hasta formar comprimidos altamente porosos (8, 13, 21, 22).

Spritam[®] se trata de un comprimido bucodispersable de disgregación muy rápida que contiene levetiracetam, un principio activo indicado en el tratamiento de la epilepsia. Se ha demostrado su bioequivalencia respecto a los comprimidos fabricados mediante métodos convencionales y presenta la particularidad de permitir la incorporación de altas dosis de p.a. (hasta 1000 mg de levetiracetam) sin la necesidad de aumentar el tamaño del comprimido, al reducir la cantidad de excipientes (4, 8, 23, 24). Esto, unido a su rápida disgregación (en apenas unos segundos, incluso sin la necesidad de agua) y a las numerosas posibilidades para enmascarar los malos sabores, supone una ventaja especialmente en pacientes pediátricos y geriátricos con dificultad para tragar los comprimidos convencionales (1, 7, 8, 16, 20, 23).

1.1. Estereolitografía (SLA)

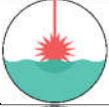
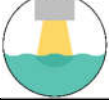








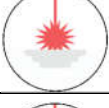

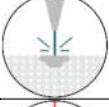
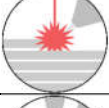
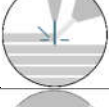
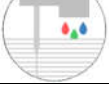
La SLA fue desarrollada por Charles Hull en 1986 y es considerada la precursora de las demás técnicas de impresión 3D (25). Está basada en el principio de la fotopolimerización que consiste en la liberación de radicales libres por la interacción entre el fotoiniciador (monómeros de carbono que componen la resina líquida) y la luz UV (19). En consecuencia, la resina se solidifica creando fuertes enlaces irrompibles entre sí. Por esta razón, este proceso es irreversible (14).

Esta técnica de impresión 3D consta de un tanque que contiene la resina líquida fotosensible, una plataforma móvil (eje Z), un sistema de raspado (eje X) y un láser que se ayuda de un espejo galvanométrico (eje X e Y) para proyectar el haz de luz UV sobre la resina y curarla.

¹ Curado (*curing*): fenómeno producido en el proceso de fotopolimerización por el cual las resinas líquidas fotosensibles se endurecen o solidifican por el contacto de luz UV sobre ellas, al producirse cambios en sus propiedades mediante reacciones químicas.

² Sinterizado (*sintering*): es un proceso que consiste en aplicar presión y alta temperatura, sin llegar al punto de fusión, a un material en polvo. De esta manera el material se compacta y forma una pieza sólida.

Tabla 1. Principales técnicas de impresión 3D y materiales empleados en ellas.

TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D			
Clasificación	Tipos	Materiales	Ref
Fotopolimerización (<i>Vat photopolymerization</i>)	SLA Estereolitografía (<i>Stereolithography</i>)		Resinas fotopolímeras líquidas (termoestables): resinas estándar, transparentes, resistentes, moldeables, etc...
	DLP Procesado Digital de Luz (<i>Digital Light Processing</i>)		
	CDLP DLP Continuo (<i>Continuous Digital Light Projection</i>)		
Extrusión de material (<i>Material extrusion</i>)	FDM Modelado por Deposición Fundida (<i>Fused Deposition Modelling</i>)		Termoplásticos: ABS, PLA, nylon (PA), PETG, TPU, PEI, PC, etc...
	PAM Microjeringas con presión asistida (<i>Pressure-assisted microsyringe</i>)		
Inyección de material (<i>Material Jetting</i>)	MJ (<i>Material Jetting</i>)		Fotopolímeros acrílicos (termoestables): resinas estándar, flexibles, moldeables, resistentes, ABS, propileno, etc...
	NPJ Inyección de nanopartículas (<i>NanoParticle Jetting</i>)		Acero inoxidable, cerámica
	DoD Inyección de gota a demanda (<i>Drop on Demand</i>)		Fotopolímeros líquidos y ceras
Inyección de aglutinante (<i>Binder Jetting</i>)	BJ (<i>Binder Jetting</i>)		Arena de sílice, PMMA, yeso, acero inoxidable, cerámica, carburo de tungsteno, etc...
Fusión de lecho de polvo (<i>Powder Bed Fusion</i>)	MJF (<i>Multi Jet Fusion</i>)		Poliamida (PA) 12
	SLS Sinterización selectiva por láser (<i>Selective Laser Sintering</i>)		Termoplásticos: nylon, PA 11 y 12, alumide (PA + aluminio) PEEK, etc...
	SLM/DMLS (<i>Selective Laser Melting / Direct Metal Laser Sintering</i>)		Metales y aleaciones metálicas: aluminio, acero inoxidable, titanio, níquel, cobalto-cromo, etc...
	EBM (<i>Electron Beam Melting</i>)		Titanio, cobalto-cromo
Deposición directa de energía (DED) (<i>Direct Energy Deposition</i>)	LENS (<i>Laser Engineered Net Shaping</i>)		Titanio, acero inoxidable, aluminio, cobre, herramienta de acero
	EBAM (<i>Electron Beam Additive Manufacturing</i>)		Titanio, acero inoxidable, aluminio, cobre níquel, acero 4340
Laminación de hojas (<i>Sheet lamination</i>)	LOM (<i>Laminated Object Manufacturing</i>)		Papel, metal, polímeros

(8, 11, 14, 15, 26, 27)

La impresora SLA presenta 2 modelos (4, 8, 14):

- **Impresora SLA de arriba hacia abajo (*top-down*):** el láser se encuentra por encima del tanque y la pieza se construye hacia arriba. La plataforma móvil comienza en la parte superior del tanque y va descendiendo después de cada capa (Fig. 1.)
- **Impresoras SLA de abajo hacia arriba (*bottom-up*):** el láser está situado debajo del tanque de resina y la pieza se construye boca abajo. El tanque tiene un fondo transparente con un revestimiento de silicona que permite que la luz UV lo atraviese y, a su vez, evita que la resina curada (solidificada) quede adherida. La plataforma móvil comienza en el fondo del tanque y, después de cada capa, va ascendiendo (Fig. 2.)

Procedimiento de impresión:

1. El láser emite un haz de luz UV que, con la ayuda un espejo galvanométrico, se proyecta en la superficie de la resina líquida fotosensible situada en la plataforma móvil, solidificándola (1, 19, 25).
2. Una vez solidificada la primera capa de impresión, la plataforma móvil desciende (SLA top-down) o asciende (SLA bottom-up) un nivel, que corresponde al grosor de una capa.
3. A continuación, un sistema de raspado barre la superficie del tanque para que la resina quede uniformemente distribuida en la superficie (4, 25, 27).
4. El láser UV vuelve a incidir sobre la resina, solidificando una nueva capa, que queda adherida a la anterior (1, 4, 19, 27).
5. El proceso se repite tantas veces como sean necesarias, hasta completar la estructura 3D diseñada (1, 4).

Por tanto, con esta técnica se consigue solidificar la resina, capa por capa, de acuerdo al modelo 3D digital proporcionado a la impresora.

Una vez terminado el proceso de impresión 3D se retira la estructura 3D fabricada de la plataforma. A continuación, es necesario lavar y retirar el exceso de resina y colocar la estructura impresa en un horno UV para el curado final. Este curado permite a la impresión obtener una mayor resistencia y mayor estabilidad. También pueden ser necesarios otros procesos de post-procesamiento como lijado, pulido, recubrimiento por pulverización, etc... (1, 4, 19, 25, 27).

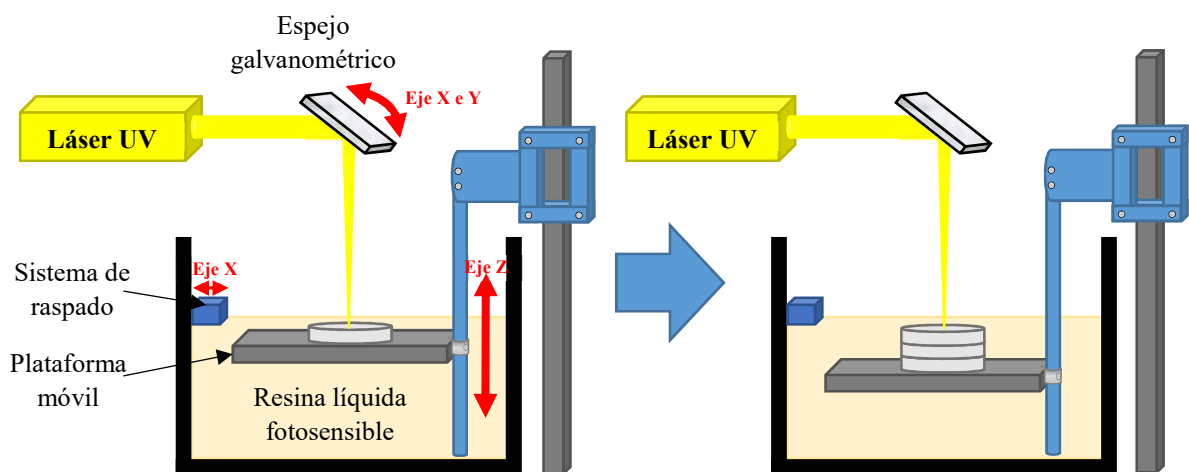


Fig. 1. Esquema impresora SLA de arriba hacia abajo (*top-down*)

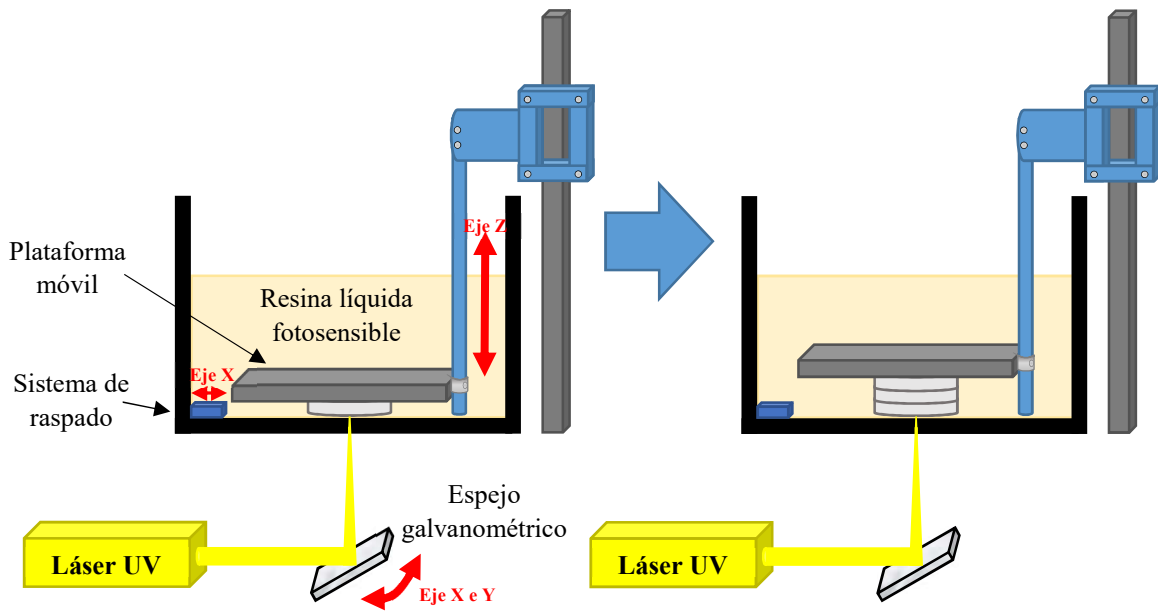


Fig. 2. Esquema impresora SLA de abajo hacia arriba (*bottom-up*)

1.2. Modelado por deposición de material (FDM)

El modelado por deposición fundida (FDM), también conocido como fabricación de filamentos fundidos (FFF), es una de las técnicas más utilizadas en los últimos años en diversos ámbitos y, en concreto, en el sector farmacéutico y médico (13).

Fue desarrollada en 1989 por Scott Crump y consiste en depositar un polímero plástico fundido (enrollado como filamento) sobre una base plana, capa a capa, mediante una boquilla de extrusión de acuerdo al modelo digital 3D suministrado a la impresora. El material es depositado en delgados hilos que solidifican a medida que van formando cada capa (18). Consta de una o varias boquillas de extrusión o extrusores que se mueven horizontalmente (plano XY) y una plataforma que se desplaza verticalmente tras depositar cada nueva capa (eje Z) (1). La presencia de más de una boquilla permite la impresión de dos o más polímeros con diferentes principios activos al mismo tiempo para fabricar sistemas de administración de medicamentos con múltiples fármacos (28) (Fig. 3.).

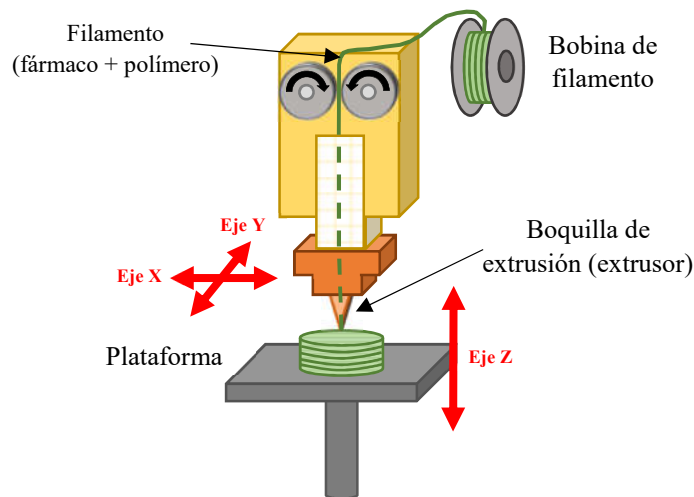


Fig. 3. Esquema impresora FDM

En esta técnica se emplean polímeros termoplásticos debido a su baja temperatura de fusión. Los más utilizados para la administración de fármacos son: ácido poliláctico (PLA), acetato de etileno vinilo (EVA) y alcohol polivinílico (PVA). Todos ellos son polímeros biocompatibles (8, 28). Para facilitar el proceso, los materiales deben tener unas propiedades reológicas adecuadas, es decir, una fluidez y una viscosidad adecuada y unos puntos de fusión relativamente bajos (19, 28). Estas propiedades se relacionan con los siguientes parámetros, que deben ser controlados durante un proceso de FDM: diámetro de la boquilla, velocidad de extrusión, la densidad de relleno, la altura de las capas y la temperatura tanto de la boquilla como de la plataforma (1, 23). Para ajustar este último parámetro, es necesario conocer la temperatura de fusión (T_m) y la temperatura de transición vítrea (T_g) del filamento que se va a extruir (28). La temperatura de transición vítrea de un polímero es aquella por encima de la cual dicho polímero se vuelve blando y flexible por la posibilidad de movimiento de sus cadenas poliméricas. Para que un polímero sea un excipiente adecuado para la extrusión debe presentar una temperatura de transición vítrea inferior a su temperatura de degradación (4).

Normalmente, se utilizan mezclas de polímeros y copolímeros junto con el p.a. para formar el filamento. La T_g del filamento se puede predecir aplicando la ecuación de Fox, que es una sencilla fórmula empírica que relaciona el peso molecular con la T_g de un sistema de polímeros. De esta forma, se predice que la temperatura de transición vítrea del filamento será un valor intermedio entre los valores de las temperaturas de transición vítrea de los componentes de la mezcla.

Ecuación de Fox

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_1}{T_{g1}} + \frac{w_2}{T_{g2}}$$

Donde, w_1 y w_2 representan la fracción en masa de los componentes en la fase amorfa y T_g , T_{g1} y T_{g2} son la temperatura de transición vítrea de la mezcla, del componente 1 y del componente 2 respectivamente.

En la siguiente tabla (Tabla 2.), se indican las temperaturas de fusión y transición vítrea de los polímeros más utilizados para la administración de fármacos (28). La adición de otros materiales a estos polímeros como, por ejemplo, plastificantes, permite que el polímero sea procesado a temperaturas más bajas evitando en gran medida los riesgos asociados a la degradación térmica (1, 29). Por ejemplo, se ha investigado y probado en diferentes ocasiones el uso del polietilenglicol (PEG) 6000 como plastificante, el cual presenta una $T_m = 56 - 63$ °C y una $T_g = -67$ °C. Como tiene una T_g muy baja, disminuirá la T_g en mayor o menor medida en función de la concentración en que se encuentre en dicha mezcla (29-31).

Tabla 2. Temperaturas de fusión (T_m) y transición vítrea (T_g) de algunos de los polímeros más utilizados en FDM para la administración de fármacos.

Polímero	T_m (°C)	T_g (°C)	Biodegradable	Ref
Ácido poliláctico (PLA)	150 – 160	60 – 65	Sí	(28)
Acetato de etileno vinilo (EVA)	59 – 185	-53 – -23	No	(28)
Alcohol polivinílico (PVA)	180 – 228	85	Sí	(1, 28)

En el sector farmacéutico se está mostrando un gran interés en la combinación de la impresión FDM con la extrusión por fusión en caliente (HME) para diseñar diferentes sistemas de administración de fármacos. La HME es una novedosa técnica en la que se funden juntos el polímero, el fármaco y los aditivos a una temperatura adecuada y se extruyen, obteniendo una mezcla homogénea con aspecto uniforme (18). De esta manera, es posible incorporar los fármacos deseados en filamentos poliméricos que no están disponibles comercialmente (1).

La forma tradicional de incorporar principios activos es mediante el proceso de impregnación, que se basa en la difusión pasiva y requiere soluciones farmacológicas saturadas o altamente concentradas y, por ello, es un proceso costoso y lento. Por esta razón, se prefiere la técnica HME que, además, permite preparar filamentos con una mayor carga de fármaco. (25, 28).

Dado que la FDM es un método sin disolventes, por lo general no requiere etapa de secado ni tratamiento posterior (25). A pesar de esto, existen técnicas de post-procesado que pueden mejorar la calidad de la superficie de los objetos: lijado, pulido, suavizado mediante un baño de vapor de acetona, etc... Sin embargo, estos procesos no pueden ser aplicados a la impresión de medicamentos, por lo que hay que seleccionar los excipientes adecuados y ajustar correctamente todos los parámetros para evitar la necesidad de un post-procesado.

1.3. Microjeringas con presión asistida (PAM)

La tecnología PAM, también llamada extrusión semisólida (EXT o SSE), es otra técnica de impresión 3D basada en extrusión al igual que la FDM, con la que comparte muchas similitudes. La principal diferencia es que utiliza materiales viscosos y no fundidos (8, 9, 25). Al igual que en la FDM, se debe tener en cuenta las propiedades reológicas de la mezcla, ya que debe presentar una adecuada viscosidad, viscoelasticidad y fluidez para que la compresión sea suave y homogénea y se evite el bloqueo de la boquilla (1, 19).

Esta técnica permite la formación capa por capa de objetos 3D mediante la extrusión de una tinta polimérica viscosa (semisólida o en pasta) en una plataforma. El material se extruye a temperatura ambiente, de forma mecánica o bombeando aire presurizado en una jeringa (32) (Fig. 4.).

Se utiliza principalmente para la fabricación de tejidos, por su alta biocompatibilidad al no requerir altas temperaturas y, también, en sistemas complejos de administración de fármacos, ya que suele requerir una pequeña cantidad de muestra (7, 8).

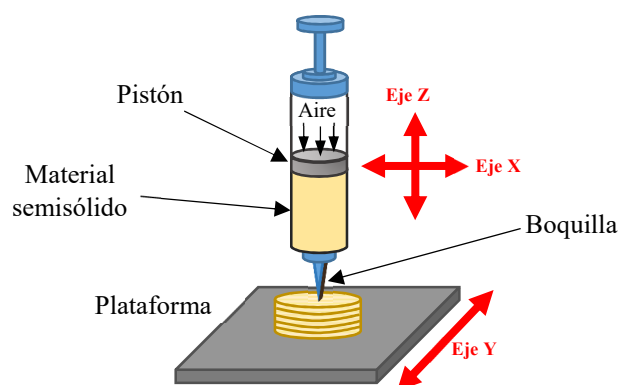


Fig. 4. Esquema impresora PAM

Comparación de las técnicas descritas

A día de hoy, ninguna técnica de impresión 3D permite evitar de forma total y simultánea los problemas térmicos y de disolventes. En la siguiente tabla (Tabla 3) se comparan las principales ventajas y limitaciones de las técnicas descritas.

En términos generales, la impresión SLA, aunque no requiere altas temperaturas, no permite la incorporación de p.a. en dosis elevadas y, además, los materiales biocompatibles disponibles que presenta son muy limitados (13). Por el contrario, la impresión FDM suele requerir altas temperaturas para su funcionamiento, pero no necesita disolventes y, además, permite fabricar formas de administración con bordes redondeados y esquinas, lo que aumenta el cumplimiento y la adherencia del paciente al tratamiento. La impresión PAM puede fabricar sistemas de administración de medicamentos con una liberación controlada de los fármacos incorporados en una alta carga, pero suele requerir el uso de disolventes (1, 12). El uso de disolventes, por lo general, implica una etapa de secado que puede llevar a la degradación tanto del p.a. como de los excipientes. Esta etapa se lleva a cabo porque existe una cantidad mínima residual tolerable fijada para cada disolvente definida en la guía ICH Q3C (R7) en los productos farmacéuticos (33). Por otra parte, el tiempo promedio que necesitan estas técnicas de impresión 3D para fabricar un comprimido convencional es muy superior al que emplean las técnicas de fabricación industrial en la creación de estos comprimidos, aunque la impresión 3D está más enfocada a la producción de formas de dosificación individuales para conseguir una medicina más personalizada (1).

Gracias a las numerosas investigaciones y al fuerte impacto que la impresión 3D está teniendo en la sociedad, se están realizando grandes avances para reducir o evitar los principales inconvenientes que presenta cada tipo de impresión. Por ejemplo, se ha conseguido reducir la temperatura de impresión empleada en FDM con la incorporación de dos polímeros de liberación inmediata, Kollidon VA64 (polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA)) y Kollidon 12PF (PVP) en asociación con el plastificante PEG 1500, logrando una temperatura de impresión de 90 °C sin signos de degradación en los fármacos estudiados. El estudio se ha realizado utilizando el ramipril, un fármaco antihipertensivo, como modelo por su baja temperatura de fusión (109 °C) (34). También se ha demostrado su eficacia en la impresión del ácido 4-aminosalicílico (4-ASA), fármaco antituberculoso estudiado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con una temperatura de fusión de 130 °C (34, 35). En un estudio previo en el que se disponía de PVA como polímero se observó que el fármaco 4-ASA sufría una degradación significativa (del 50%) debido a las altas temperaturas generalmente aplicadas en la impresión FDM (unos 210 °C) (35).

Sin embargo, al emplear la impresión FDM con filamentos Kollidon VA64 cargados con 4-ASA a 90 °C, se demostró que el fármaco no sufrió degradación alguna (34). Esto demuestra que la selección y el uso de nuevos excipientes puede superar una de las principales limitaciones en la impresión FDM, la degradación del fármaco por las altas temperaturas empleadas (1, 34).

Tabla 3. Comparación de las diferentes técnicas de impresión 3D.

	VENTAJAS	LIMITACIONES	Ref
SLA	<ul style="list-style-type: none"> Alta precisión y resolución, superior a las demás técnicas de impresión 3D (de unos 10 μm). Permite fabricar objetos de tamaño submicrométrico y con espesores de capas de unos 10 milímetros. Al no producir calor o ser este muy leve, permite fabricar de manera segura compuestos termolábiles. Las piezas presentan un acabado superficial muy suave y uniforme, lo que las hace ideales para prototipos visuales. Hay diferentes materiales disponibles: resinas transparentes, flexibles, moldeables, etc... 	<ul style="list-style-type: none"> Requieren un proceso de curado posterior a la impresión, que al realizarse con luz UV puede conllevar la degradación de p.a. fotosensibles. La mayoría de los materiales disponibles utilizados son potencialmente cancerígenos y existe un número limitado de productos biocompatibles. Al no usar mezclas de polímeros, la adición de p.a. es un reto, principalmente para dosis elevadas. La carga del p.a. es limitada y, por ello, los sistemas multifármaco y multicompartimentos resultan difíciles de conseguir. Proceso de impresión lento, con velocidades de impresión bajas (hasta 24 h). Su correcta manipulación requiere tener ciertos conocimientos técnicos. Equipo más caro que FDM (disponibles desde 300 € hasta más de 3.000 € en función de la resolución, velocidad y volumen de impresión). 	(8, 14, 15, 27)
FDM	<ul style="list-style-type: none"> Equipos más asequibles, de coste más bajo (entre 200 y 400 €), cuyo mecanismo y utilización es sencillo. Actualmente, es la tecnología de impresión 3D más utilizada. Su capacidad de imprimir múltiples polímeros en una sola estructura y de crear objetos huecos y porosos con buenas propiedades mecánicas, permiten que sea una técnica adecuada para la fabricación de medicamentos personalizados. Permite evitar el uso de disolventes, no siendo necesario el proceso de secado posterior a la impresión. No son necesarios procesos de post-procesamiento, aunque pueden llevarse a cabo para mejorar el resultado. Alta uniformidad de medicamentos y permite incorporar un porcentaje alto de p.a. Permite la incorporación de p.a. poco solubles en filamentos amorfos de dispersión sólida, con la ayuda de las altas temperaturas que se requieren en el proceso. Posibilita la mezcla de polímeros y fármacos en una etapa previa de extrusión en caliente (HME). La utilización de altas temperaturas puede inhibir el crecimiento microbiano. 	<ul style="list-style-type: none"> Suele ser necesaria una formulación previa de los filamentos por HME, ya que no se dispone de filamentos de calidad farmacéutica. Esto hace que la impresión sea un proceso de dos pasos. Los polímeros deben tener unas propiedades reológicas adecuadas. Las temperaturas requeridas para fundir el filamento cargado con el fármaco pueden exceder los 120°C y esto puede conllevar la degradación de p.a. o excipientes termolábiles. La mayoría de las piezas impresas son anisotrópicas, es decir, que sus propiedades físicas varían en función de la dirección en la que sean impresas. Esto supone una menor resistencia mecánica entre capas. Velocidad de impresión lenta (entre 40 y 150 mm/s). Presenta una menor precisión y resolución que otras técnicas (entre 50-200 μm). 	(1, 8, 14, 15, 18, 19, 27, 28, 32, 36)
PAM	<ul style="list-style-type: none"> Técnica de impresión adecuada para muchos materiales biocompatibles y es la más adecuada para la fabricación de sistemas de administración de medicamentos con diferentes p.a. La impresión se puede realizar a temperatura ambiente o a temperaturas moderadas, por lo que es un método adecuado para p.a. o excipientes termolábiles. Permite combinar fácilmente diferentes materiales con sistemas de extrusión con varias boquillas. Consigue diferentes patrones de liberación en un solo sistema de administración de medicamento. Permite una mayor carga de p.a. 	<ul style="list-style-type: none"> Al utilizar disolventes, requiere un proceso de secado posterior a la impresión. Esto puede llevar a la degradación del fármaco incorporado. La capacidad de carga del fármaco está limitada por las propiedades reológicas de los materiales. Presenta cierta dificultad para controlar el flujo de semisólidos a través de las boquillas de extrusión. Las piezas resultantes presentan una baja dureza y alta friabilidad. 	(1, 25, 27)

A pesar de estos avances, la impresión 3D aún tiene un gran margen de mejora y se deben mejorar las técnicas existentes fortaleciendo la investigación multidisciplinaria. Por ejemplo, los ingenieros podrían desarrollar nuevos tipos de impresoras 3D que combinen las técnicas existentes manteniendo los beneficios de cada una y evitando sus limitaciones. Los químicos podrían sintetizar nuevos polímeros biocompatibles y biodegradables que se fundan a temperaturas más bajas o mejorar químicamente los polímeros actuales para aumentar la carga de fármaco permitida (1).

2. Aplicaciones de la impresión 3D en la fabricación de medicamentos personalizados.

La combinación de varios medicamentos para controlar enfermedades complejas como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares se está convirtiendo en una estrategia terapéutica muy frecuente. Cada fármaco, normalmente, se administra en una forma farmacéutica separada, lo que origina que haya numerosos pacientes polimedcados. Esto conlleva un aumento en los errores en la medicación y una significativa disminución en la adherencia al tratamiento de los pacientes (31). A su vez, las formas de administración oral (como los comprimidos o cápsulas) son la vía de administración de medicamentos más aceptada, cómoda, segura y económica. Sin embargo, la fabricación industrial de estas formas farmacéuticas no es fácil de modificar debido a los métodos de fabricación en masa utilizados (30, 37). Por esto, la impresión 3D se ha postulado como una atractiva alternativa para la fabricación de formas farmacéuticas orales personalizadas para cada paciente, que combinen los principios activos necesarios, con las dosis y perfiles de liberación adecuados (31).

A continuación, se describen varios estudios de medicamentos personalizados en los que se han impreso mediante tecnología 3D polipíldoras dirigidas a mejorar el tratamiento de enfermedades de origen cardiovascular.

2.1. Polipíldora con 3 fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) en pacientes con hipertensión arterial (HTA).

Un equipo de investigación de la universidad de Nottingham desarrolló, mediante la impresión 3D por extrusión a temperatura ambiente (PAM), una polipíldora que combina en un solo comprimido 3 fármacos con 2 mecanismos de liberación diferentes, dirigido a pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial (30, 38). El comprimido incorpora por un lado captopril, fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina-I (IECA), que es liberado de forma prolongada y constante, independientemente de la concentración del p.a., mediante una bomba osmótica con una cinética de liberación de orden 0. Este sistema de liberación se consigue incorporando un agente osmótico como el manitol. Por otro lado, incorpora glipizida (fármaco hipoglucemiante oral del grupo de las sulfonilureas) y nifedipino (fármaco antagonista de calcio del grupo de dihidropiridinas) en una matriz hidrófila de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) para conseguir una liberación sostenida por difusión con una cinética de liberación de orden 1 dependiente de la relación fármaco/excipiente utilizada (30, 39). Entre ambos compartimentos con una cubierta de acetato de celulosa (CA), se sitúa una capa de unión, como se puede observar en la Fig. 5. Esta capa, diseñada para desintegrarse rápidamente y permitir la liberación de los dos compartimentos con diferente mecanismo de liberación, está compuesta por dos desintegrantes (croscarmelosa sódica (CCS) y almidón glicolato sódico (SSG)), un aglutinante (PVP K30) y un diluyente (manitol), mezclados con

agua ultrapura. Todas las formulaciones presentan una liberación sostenida de los fármacos durante al menos 14 horas (30).

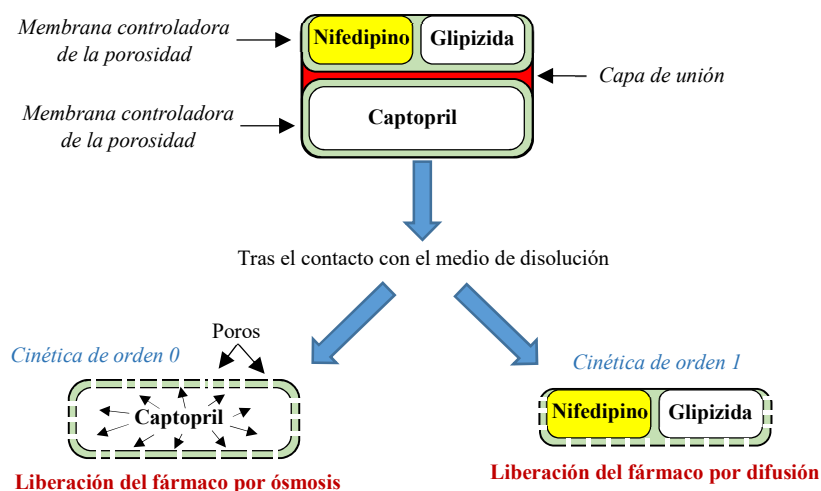


Fig. 5. Esquema de la estructura y liberación de la polipíldora que contiene nifedipino, glipizida y captopril.

La matriz de HPMC se preparó mezclando este polímero con un gel hidroalcohólico (etanol al 75% v/v) para mejorar su comportamiento reológico para la impresión, ya que permite una mejor penetración, retarda la hidratación de la superficie y el hinchamiento de las partículas. También se incorporó la mezcla aglutinante acetona/dimetilsulfóxido (DMSO) en una proporción 3:1 v/v, para evitar el bloqueo de las boquillas durante la impresión. Por esta razón, se utilizó DMSO para aumentar el punto de ebullición de la mezcla, debido a la fácil evaporación de la acetona (por su bajo punto de ebullición) durante el proceso de extrusión. Además, el volumen o cantidad de DMSO utilizado en cada polipíldora es muy pequeño (unos 31 ml equivalentes a 34,1 mg) y no alcanza valores tóxicos en humanos (30). Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un medicamento dirigido a un tratamiento crónico, por lo que habría que asegurar que el consumo prolongado de dicho medicamento no causa efectos perjudiciales para la salud por la acumulación de DMSO en el organismo.

Se prepararon 3 concentraciones diferentes de HPMC para estudiar el efecto del polímero hidrofílico en la liberación del fármaco. Con los datos obtenidos se observó que una mayor concentración de HPMC, disminuye la velocidad de liberación de los fármacos consiguiendo una liberación más retardada (30).

2.2. Polipíldora con 5 fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.

El mismo equipo de investigación de la universidad de Nottingham desarrolló mediante la misma técnica de impresión 3D, PAM, otra polipíldora, esta vez con 5 fármacos compartimentados con 2 perfiles de liberación controlados independientemente y bien definidos (Fig. 6.) (31).

La polipíldora incorpora un compartimento de liberación inmediata con aspirina (antiplaquetario) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico) y tres compartimentos de liberación

sostenida que contienen pravastatina (hipolipemiente inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa)), atenolol (β -bloqueante) y ramipril (IECA) separados entre sí por una cubierta de acetato de celulosa (39). Esta polipíldora está dirigida al tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares, con el fin de mejorar la adherencia en aquellos pacientes que están polimedcados, además de permitir una personalización de las dosis y p.a. necesarios en cada caso. La composición de esta formulación no es innovadora, sino que se basa en la formulación comercial Polycap[®] desarrollada por Cadila Pharmaceuticals Limited y fabricada mediante métodos convencionales. La intención de desarrollar dicha polipíldora mediante la impresión 3D es permitir personalizar y adaptar la polipíldora a cada paciente según sus necesidades, no sólo en las dosis de p.a., sino también en el tamaño, forma y color de las mismas (31, 37).

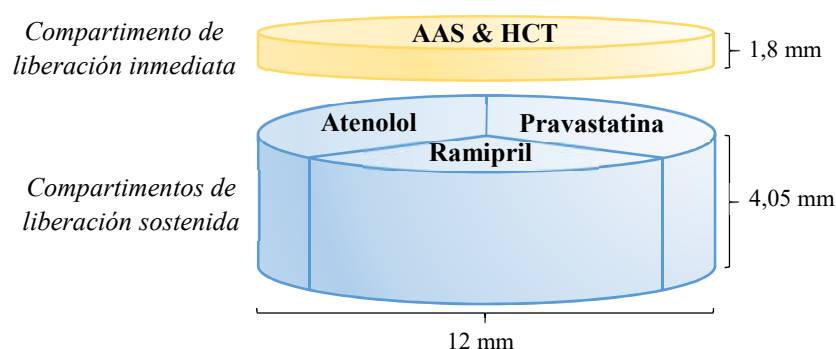


Fig. 6. Esquema de la estructura y perfil de liberación de los diferentes compartimentos de la polipíldora que contiene aspirina (AAS), hidroclorotiazida (HCT), atenolol, ramipril y pravastatina.

2.3. Polipíldora con 3 fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2).

La impresión PAM también se ha utilizado para fabricar esta polipíldora que contiene 3 fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2: metformina (hipoglucemiante oral), acarbosa (inhibidor de la α -glucosidasa) y glibenclamida (hipoglucemiante oral de la familia de las sulfonilureas) (39). El estudio de esta formulación ha sido realizado por un equipo de investigación de una universidad del estado de Virginia (EEUU), en el que han utilizado Pluronic[®] F-127 como excipiente. Se trata de la marca comercial del poloxámero 407, un copolímero anfílico de estructura PEG-PPG-PEG (polietilenglicol-polipropilenglicol-polietilenglicol), aprobado por la FDA para su uso en aditivos alimentarios y productos farmacéuticos (40). Tiene la característica de que forma un gel a concentraciones relativamente bajas y a temperatura ambiente. Presenta un alto límite de elasticidad a temperatura ambiente, lo que permite crear estructuras tipo hidrogel independientes (41).

Se diseñaron tres perfiles de concentración diferentes para cada uno de los fármacos, es decir, tres distribuciones espaciales: tipo núcleo para la glibenclamida, multicapa para la acarbosa y gradiente para la metformina. En función de esta distribución, se consiguen tres perfiles de liberación diferentes para cada uno de los fármacos: retardada, pulsátil y constante, respectivamente (Fig. 7.) (41).

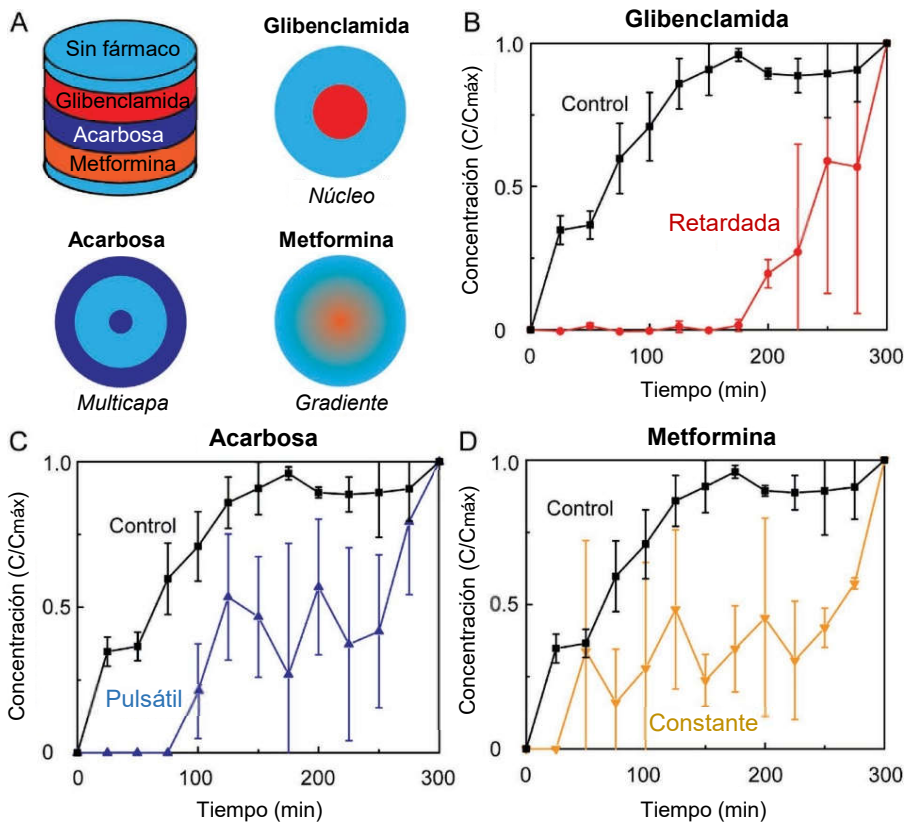


Fig. 7. Esquema de la estructura y perfil de concentración de cada uno de los fármacos que contiene la polipíldora, con sus perfiles de liberación correspondientes. Éstos, se representan junto con el perfil de liberación de la polipíldora con una distribución uniforme de los fármacos (control).

2.4. Polipíldora con 4 fármacos para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.

Esta polipíldora, destinada al tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, ha sido fabricada mediante la tecnología de impresión FDM asociada a la HME, probando un nuevo co-plastificante: el agua destilada, con el objetivo de disminuir las temperaturas de extrusión e impresión 3D. Este estudio realizado por un equipo de investigación en el Reino Unido demostró que, empleando agua como disolvente debido a sus propiedades plastificantes ($T_g = -135\text{ }^\circ\text{C}$), su perfil de seguridad, su bajo coste y su capacidad de evaporación, permite la extrusión e impresión 3D de los filamentos compuestos por PVA/sorbitol (70:30) a unas temperaturas significativamente más bajas ($90\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$ respectivamente, en lugar de $180\text{ }^\circ\text{C}$ y $220\text{ }^\circ\text{C}$). La inclusión de agua como co-plastificante hace necesario incluir una etapa adicional tras la HME, en la cual se elimine de forma parcial el contenido de agua del filamento para reducir la flexibilidad del mismo y que sea apropiado para la impresión 3D con FDM (6).

En el estudio se fabricaron 3 comprimidos con diferente diseño para observar el perfil de liberación de cada uno de ellos. Todos ellos contenían los mismos fármacos: amlodipino (fármaco antagonista de calcio del grupo de dihidropiridinas), lisinopril (IECA), rosuvastatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa) e indapamida (diurético tiazídico del grupo de las sulfonamidas)(39). Dos de los comprimidos estaban diseñados con un modelo multicapa mediante la superposición de cuatro capas de los fármacos modelo, variando el orden de la disposición éstas (Multicapa I y II). El comprimido multicapa I presentaba en sus capas externas los fármacos más solubles en medio acuoso (besilato de amlodipino y lisinopril dihidrato), mientras que en las capas internas se encontraban los fármacos menos solubles (indapamida y

rosuvastatina de calcio). La estructura del comprimido multicapa II era al revés: en las capas externas los dos fármacos menos solubles y en las capas internas, los dos más solubles. El otro comprimido se diseñó con una única capa en la que se encuentran los cuatro fármacos modelo que se extruyeron en un único filamento (6) (Fig. 8.)

Tras la impresión de los comprimidos y el análisis de los resultados, se llegó a la conclusión de que los sistemas propuestos permiten flexibilidad a la hora de incorporar múltiples fármacos en un solo comprimido consiguiendo un perfil de liberación óptimo para cada uno de los p.a. y en las dosis necesarias (6).

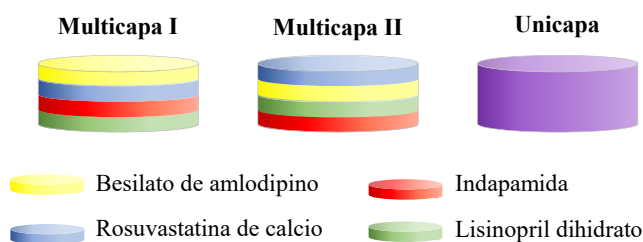


Fig. 8. Esquema de la estructura de los tres comprimidos diseñados en el estudio con cuatro fármacos distribuidos en diferentes capas (multicapa I y II) o en una sola capa (unicapa).

En la siguiente tabla (Tabla 3.) se indican los principales polímeros empleados en cada caso con su T_g correspondiente, la cual es muy importante a la hora de elegir la temperatura y el tipo de impresión.

Tabla 3. Resumen de las polipíldoras descritas con los principales polímeros (y su T_g) empleados en ellas, la temperatura de impresión y el procesamiento adicional necesario en cada caso.

Tipo de impresión	Principios activos	Polímeros		T de impresión (°C)	Procesamiento adicional	Ref
		Nombre	T_g (°C)			
PAM	Captopril Nifedipino Glipizida	HPMC CA PEG 6000	157-180 100-130 -67	T ambiente	Etapa de secado a vacío a 40 °C durante 24 h tras la impresión	(30)
	Aspirina Hidroclorotiazida Pravastatina Atenolol Ramipril	HPMC CA PEG 6000	157-180 100-130 -67	T ambiente	Etapa de secado a vacío a 40 °C durante 24 h tras la impresión	(31)
	Metformina Acarbosa Glibenclamida	Pluronic® F-127	37*	T ambiente	Etapa de secado a vacío ligero durante 12 h tras la impresión	(40, 41)
FDM/HME	Lisinopril dihidrato Indapamida Rosuvastatina de calcio Besilato de amlodipino	PVA/sorbitol Agua destilada	55 -135	90	Etapa de secado tras la HME de 1 h a 100 °C antes de la impresión FDM	(6)

* T_{gel} = Temperatura de gelificación

3. Marco legal y regulatorio

El marco legal y regulatorio de la impresión 3D es otro de los aspectos que hay que tener en cuenta para que esta tecnología adquiera una mayor presencia en el día a día. En 2017, la FDA publicó una guía en la cual establece los principales puntos que hay que abordar a la hora de fabricar mediante impresión 3D: consideraciones técnicas sobre el diseño y proceso de fabricación y sobre los ensayos. El objetivo de esta guía es pautar una serie de recomendaciones generales que puedan seguir los fabricantes, variando lo que consideren necesario, siempre que cumplan con los requerimientos regulatorios del sistema de calidad. (42). A pesar de la publicación de esta guía, por el momento no existe un reglamento o normativa que especifique de forma clara y precisa las directrices que hay que seguir en la impresión 3D de medicamentos y en la aprobación de sus productos. A día de hoy, hay aproximadamente 85 dispositivos médicos, como prótesis e implantes, aprobados por la FDA. La mayoría reciben la aprobación a través de la notificación 510 (k) o por la vía de aprobación en casos de emergencia. Sin embargo, estas vías de aprobación resultan insuficientes a la hora de aprobar formas farmacéuticas orales como comprimidos o polipíldoras (7). Por ello, cada vez se hace más necesario un reglamento y una vía de aprobación eficaz, para que esta tecnología se consolide de una manera más global en el sector farmacéutico y médico.

La impresión 3D, al menos por el momento, no puede competir con la producción masiva a gran escala ya que, por ejemplo, una máquina industrial de comprimidos puede llegar a ser unas 10.000 veces más rápida que una impresora, además de resultar mucho más rentable económicamente. Sin embargo, ofrecen una ventaja muy importante con respecto a la personalización de los tratamientos, siendo una excelente alternativa en determinados casos, como puede ser en pacientes polimedicados, desarrollando polipíldoras o en pacientes geriátricos o pediátricos, donde puede ser necesario ajustar las dosis de los principios activos. Por esta razón, el futuro de la impresión 3D de medicamentos puede encontrarse a pequeña escala, en los hospitales o en las oficinas de farmacia (37, 43). Estas impresoras 3D empleadas en la fabricación de medicamentos deben cumplir los estándares y regulaciones de las GMP (Normas de Correcta Fabricación) farmacéuticas, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos impresos, independientemente de la ubicación, ya sea en un hospital, una farmacia o a nivel industrial (8).

CONCLUSIONES

El auge de la impresión 3D y el rápido avance de esta tecnología en los últimos años puede suponer un punto de inflexión muy importante en el sector farmacéutico, transformando la medicina tradicional en una medicina más personalizada y centrada en las necesidades individuales de cada paciente. Desde la invención de la primera impresora 3D hasta ahora, ha habido numerosos avances y mejoras, siendo en los últimos 10 años cuando se ha producido el boom de esta tecnología. Este boom está relacionado con la caducidad de la mayoría de las patentes, lo que ha conseguido que disminuyan notablemente los precios de las impresoras, haciéndolas más accesibles.

La impresión 3D ofrece muchas ventajas como la posibilidad de ajustar las dosis de los principios activos, diseñar la geometría, forma y color de la formulación, e incluso permitir la incorporación de varios principios activos en un solo comprimido o cápsula (polipíldoras) con diferentes perfiles de liberación. De esta forma, se mejoraría la adherencia al tratamiento, fundamentalmente en los pacientes polimedcados, geriátricos y pediátricos. Por ello, su utilidad es innegable, pero aún necesita mejorar en varios aspectos como la velocidad de impresión o los materiales elegibles, los cuales deben maximizar la estabilidad del fármaco, permitir imprimir medicamentos con diferentes grados de solubilidad y ser biocompatibles entre sí y con la tecnología de impresión utilizada. También es necesario establecer un reglamento o normativa que regule la fabricación, distribución y consumo de los medicamentos impresos, así como un sistema de calidad que asegure su calidad, eficacia y seguridad. Además, es importante concienciar a la población de los beneficios que puede aportar dicha tecnología y promover la aceptación de los medicamentos fabricados mediante ella, para mejorar su adaptación a la terapia farmacológica.

El futuro de la impresión 3D en los próximos años, probablemente se encuentre en su implantación en oficinas de farmacia y hospitales, automatizando la fabricación de los medicamentos personalizados que se requieran. El médico realizaría la prescripción indicando la o las dosis exactas de p.a. que necesita el paciente y el farmacéutico, mediante la impresión 3D, fabricaría el medicamento seleccionando los excipientes y la forma farmacéutica más adecuados. Por ejemplo, si es para un niño se puede imprimir imitando a chucherías o con forma de animales y con un color llamativo. O si se trata de un paciente con dificultades para tragar, será posible imprimir el medicamento con una forma que facilite su deglución. Además, será posible seleccionar el tipo de liberación más adecuado para las necesidades del paciente, dependiendo la geometría del medicamento. Todo esto, permitirá mejorar la adherencia al tratamiento de los pacientes, lo que deriva en una reducción del gasto sanitario. Por otra parte, la fabricación será más rápida en comparación a la actual, que es muy manual y, también, más exacta al reducirse los posibles errores humanos, evitando infra o sobredosificaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2016;499(1-2):376-94.
2. Pannett L. *Supercharg3d: How 3D Printing Will Drive Your Supply Chain*: John Wiley; 2019. 256 p.
3. Konta AA, Garcia-Pina M, Serrano DR. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering (Basel).* 2017;4(4).
4. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical research.* 2018;35(9):176-.
5. Pérez-Jover V, Mira JJ, Carratala-Munuera C, Gil-Guillen VF, Basora J, López-Pineda A, et al. Inappropriate Use of Medication by Elderly, Polymedicated, or Multipathological Patients with Chronic Diseases. 2018;15(2):310.
6. Pereira BC, Isreb A, Forbes RT, Dores F, Habashy R, Petit JB, et al. 'Temporary Plasticiser': A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;135:94-103.
7. Lim SH, Kathuria H, Tan JJY, Kang L. 3D printed drug delivery and testing systems - a passing fad or the future? *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;132:139-68.

8. Dumitrescu A, Lupuliasa D, Drăgoi CM, Crenguta A, Pop A, Şaramet G, et al. The age of pharmaceutical 3D printing. Technological and therapeutical implications of additive manufacturing. 2018;66.3:365-89.
9. Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends Pharmacol Sci. 2018;39(5):440-51.
10. Gibson I, Rosen DW, Stucker B. Additive manufacturing technologies: 3D Printing, Rapid Prototyping, and Direct Digital Manufacturing: Springer; 2014. 498 p.
11. ISO/ASTM. ISO/ASTM 52900. Additive manufacturing - General principles - Terminology. 2017;52900:19.
12. Pravin S, Sudhir A. Integration of 3D printing with dosage forms: A new perspective for modern healthcare. Biomed Pharmacother. 2018;107:146-54.
13. Jamroz W, Kurek M, Lyszczarz E, Brniak W, Jachowicz R. Printing Techniques: Recent Developments in Pharmaceutical Technology. Acta Pol Pharm. 2017;74(3):753-63.
14. Redwood B, Schffer F, Garret B. The 3D Printing Handbook: Technologies, design and applications: 3D Hubs; 2017. 304 p.
15. Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, Nguyen KTQ, Hui D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. Composites Part B: Engineering. 2018;143:172-96.
16. Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. Adv Drug Deliv Rev. 2017;108:39-50.
17. Zema L, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;106(7):1697-705.
18. F G, Acosta-Vélez G. 3D Pharming: Direct Printing of Personalized Pharmaceutical Tablets. Polymer science. 2016;2:10.
19. Ani Jose P, Christopher Gv P. 3D Printing of Pharmaceuticals – A potential technology in developing personalized medicine. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. 2018;6(3):46-54.
20. Liang K, Brambilla D, Leroux JC. Is 3D Printing of Pharmaceuticals a Disruptor or Enabler? Adv Mater. 2019;31(5):4.
21. Basit AW, Gaisford S. 3D Printing of Pharmaceuticals. 1 ed: Springer International Publishing; 2018. 240 p.
22. G. West T, J. Bradbury T. 3D Printing: A Case of ZipDose® Technology - World's First 3D Printing Platform to Obtain FDA Approval for a Pharmaceutical Product: Process Engineering and Additive Manufacturing. In: Maniruzzaman M, editor. 3D and 4D Printing in Biomedical Applications 2018. p. 53-79.
23. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. Drug Dev Ind Pharm. 2016;42(7):1-35.
24. Douroumis D. 3D Printing of Pharmaceutical and Medical Applications: a New Era. Pharm Res. 2019;36(3):42.
25. Palo M, Hollander J, Suominen J, Yliruusi J, Sandler N. 3D printed drug delivery devices: perspectives and technical challenges. Expert Rev Med Devices. 2017;14(9):685-96.
26. Maietta A. Stampa 3D: guida completa: LSWR; 2014. 354 p.
27. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. Pharm Res. 2016;33(8):1817-32.
28. Long J, Gholizadeh H, Lu J, Bunt C, Seyfoddin A. Application of Fused Deposition Modelling (FDM) Method of 3D Printing in Drug Delivery. Curr Pharm Des. 2017;23(3):433-9.
29. Van den Eynde M, Van Puyvelde P. 3D Printing of Polylactic Acid. Advances in Polymer Science. 282: Springer; 2017. p. 139-58.

30. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.* 2015;494(2):643-50.
31. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release.* 2015;217:308-14.
32. Maniruzzaman M. *3D and 4D Printing in Biomedical Applications: Process Engineering and Additive Manufacturing*; Wiley; 2019.
33. ICH Guideline Q3C (R7) on impurities: guideline for residual solvents (2018).
34. Kollamaram G, Croker DM, Walker GM, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018;545(1):144-52.
35. Goyanes A, Buanz ABM, Hatton GB, Gaisford S, Basit AW. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2015;89:157-62.
36. Beck RCR, Chaves PS, Goyanes A, Vukosavljevic B, Buanz A, Windbergs M, et al. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2017;528(1-2):268-79.
37. Park K. 3D printing of 5-drug polypill. *J Control Release.* 2015;217:352.
38. Ju Park B, Jae Choi H, Ji Moon S, Jun Kim S, Bajracharya R, Youn Min J, et al. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives *Journal of Pharmaceutical Investigation.* 2018:1-11.
39. CIMA - Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. AEMPS. 2017. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
40. Fakhari A, Corcoran M, Schwarz A. Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon.* 2017;3(8):26.
41. Haring AP, Tong Y, Halper J, Johnson BN. Programming of Multicomponent Temporal Release Profiles in 3D Printed Polypills via Core-Shell, Multilayer, and Gradient Concentration Profiles. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(16):1-10.
42. FDA. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration 2017:1-31.
43. Araújo MR, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, Cunha-Filho MJP. The Digital Pharmacies Era: How 3D Printing Technology Using Fused Deposition Modeling Can Become a Reality. 2019;11(3):128.