



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

María Prada Bou  
Grado en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

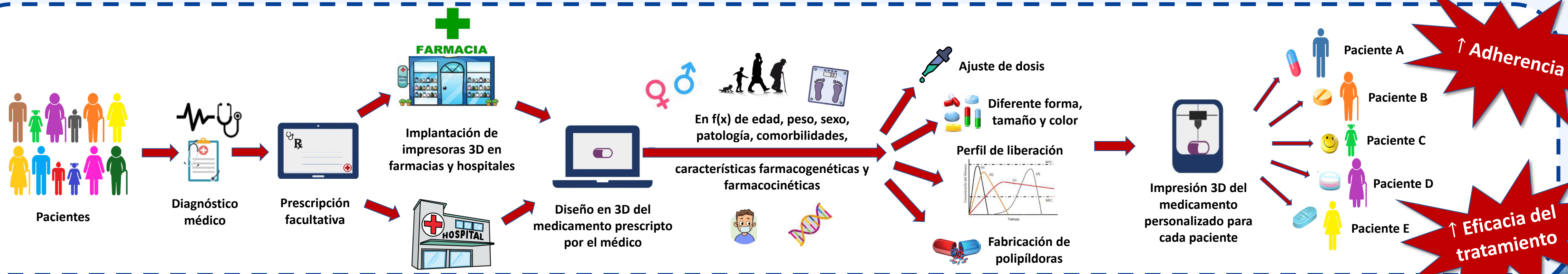
Trabajo Fin de Grado  
Convocatoria: Junio 2019

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La impresión 3D, más técnicamente denominada fabricación aditiva, 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.

Aplicar la impresión 3D al sector de la salud abre un amplio abanico de posibilidades para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de mejorar los tratamientos actuales. Con ella, será posible 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. Además de permitir ajustar la dosis y el perfil de liberación más adecuado, es posible modificar la forma, color y sabor de la forma farmacéutica en función de las necesidades de cada paciente, mejorando su aceptabilidad y adherencia al tratamiento.

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" ("polyfills"), las cuales estarían especialmente indicadas en pacientes polimedcados.



## 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

Revisión bibliográfica de diferentes fuentes y bases de datos: Pubmed (NCBI), ScienceDirect, ResearchGate y Google Académico con las palabras clave: "3D printing medicines", "types of 3D printing", "personalised medicine", "3D printing polyfills", "polymedicated patients" y "3D printing drugs".



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

### Tecnologías de impresión 3D

#### Estereolitografía (SLA)

SLA de abajo hacia arriba (bottom-up)

SLA de arriba hacia abajo (top-down)

#### Modelado por deposición de material (FDM)

Filamento (fármaco + polímero)

Bobina de filamento

Boquilla de extrusión (extrusor)

Plataforma

#### Microjeringas con presión asistida (PAM)

Pistón

Aire

Material semisólido

Boquilla

Plataforma

#### PRINCIPALES POLÍMEROS

Polímero	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>g</sub> (°C)	Biodegradable
Ácido poliláctico (PLA)	150 - 160	60 - 65	Sí
Acetato de etileno vinilo (EVA)	59 - 185	-53 - -23	No
Alcohol polivinílico (PVA)	180 - 228	85	Sí

#### Ecuación de Fox

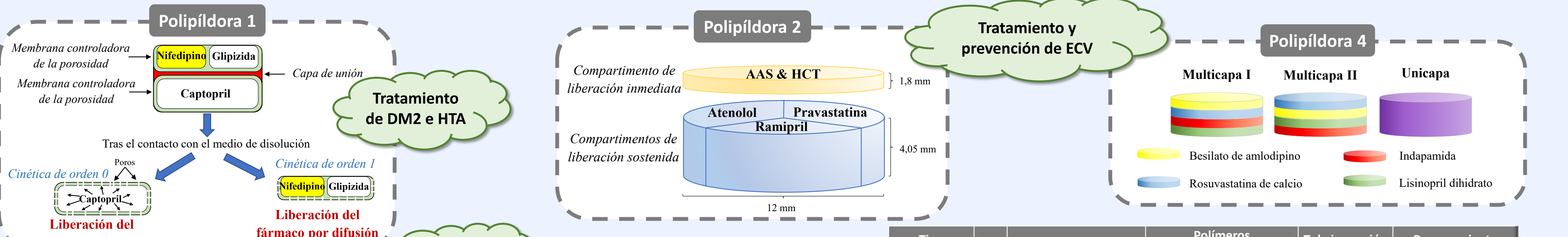
$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_1}{T_{g1}} + \frac{w_2}{T_{g2}}$$

Donde, w<sub>1</sub> y w<sub>2</sub> representan la fracción en masa de los componentes en la fase amorfa y T<sub>g1</sub>, T<sub>g2</sub> y T<sub>g</sub> son la temperatura de transición vítrea de la mezcla, del componente 1 y del componente 2 respectivamente.

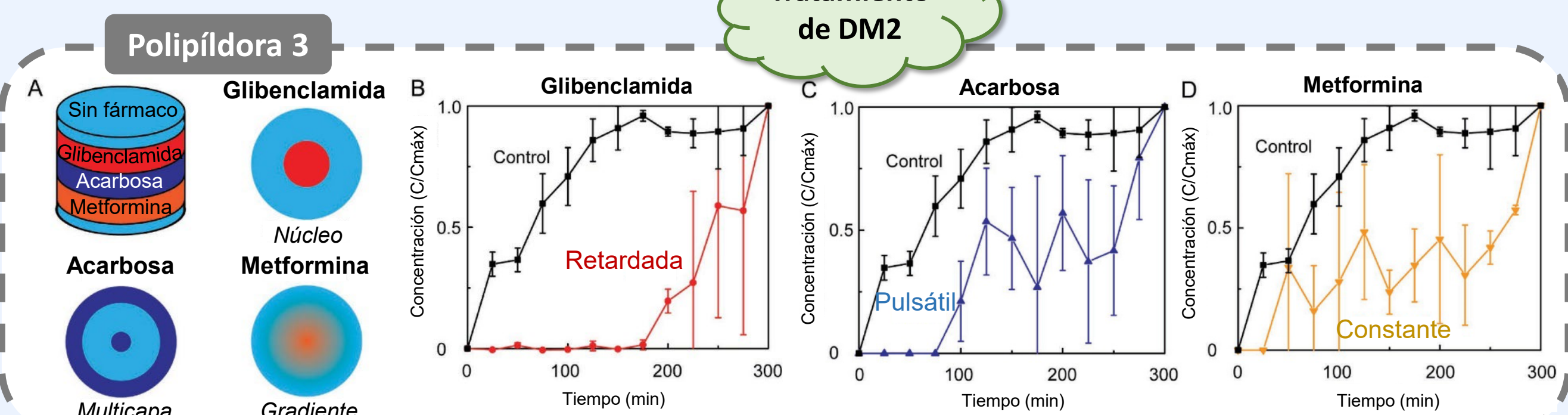
Fórmula empírica que relaciona el peso molecular con la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de un sistema de polímeros. De esta forma, se predice que la T<sub>g</sub> del filamento será un valor intermedio entre los valores de las T<sub>g</sub> de los componentes de la mezcla.

## Polipíldoras dirigidas al tratamiento de enfermedades de origen cardiovascular

La combinación de varios medicamentos para tratar enfermedades cardiovasculares es una estrategia terapéutica muy frecuente que origina que haya numerosos pacientes polimedcados, lo que conlleva un aumento en los errores en la medicación y una disminución significativa en la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Por ello, 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.



DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2  
HTA = Hipertensión arterial  
ECV = Enfermedades cardiovasculares



## Marco legal y regulatorio

El marco legal y regulatorio 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 que se pautan una serie de recomendaciones generales, pero 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.

Tipo de impresión	Nº	Principios activos	Polímeros		T de impresión (°C)	Procesamiento adicional
			Nombre	T <sub>g</sub> (°C)		
PAM	1	Captopril Nifedipino Glipizida	HPMC CA PEG 6000	157-180 100-130 -67	T ambiente	Etapas de secado a vacío a 40 °C durante 24 h tras la impresión
	2	Aspirina Hidroclorotiazida Pravastatina Atenolol Ramipril	HPMC CA PEG 6000	157-180 100-130 -67	T ambiente	Etapas de secado a vacío a 40 °C durante 24 h tras la impresión
	3	Metformina Acarbosa Glibenclamida	Pluronic® F-127	37*	T ambiente	Etapas de secado a vacío ligero durante 12 h tras la impresión
FDM/HME	4	Lisinopril dihidrato Indapamida Rosuvastatina de calcio Besilato de amlodipino	PVA/sorbitol Agua destilada	55 -135	90	Etapas de secado tras la HME de 1 h a 100 °C antes de la impresión FDM

\* T<sub>gel</sub> = Temperatura de gelificación

## 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.

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 y 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.

Sin embargo, aún necesita mejorar en varios aspectos como la velocidad de impresión (muy inferior a la industrial) o los materiales elegibles (deben ser biocompatibles y maximizar la estabilidad del fármaco). 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.

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. El médico realizaría la prescripción indicando la o las dosis exactas de p.a. que requiere el paciente y el farmacéutico, mediante la impresión 3D, fabricaría el medicamento seleccionando los excipientes, la forma farmacéutica y el perfil de liberación más adecuado para sus necesidades. Todo esto, permitirá mejorar la adherencia al tratamiento, lo que deriva en una reducción del gasto sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pereira BC, Ireb A, Forbes RT, Dores F, Habashy R, Petit JB, et al. "Temporary Plasticiser": A novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular "Polyfill" architectures. Eur J Pharm Biopharm. 2019;135:94-103.
2. 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.
3. Haring AP, Tong Y, Halper J, Johnson BN. Programming of Multicomponent Temporal Release Profiles in 3D Printed Polyfills with Core-Shell, Multilayer, and Gradient Concentration Profiles. Adv Healthc Mater. 2018;7(16):1-10.
4. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polyfill with defined immediate and sustained release profiles. J Control Release. 2015;217:308-14.
5. Aní 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.
6. 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.