



IMPRESIÓN EN 3D DE MEDICAMENTOS: PARCHES DE MICROAGUJAS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

Patricia Gómez Viñas
Grado en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Trabajo Fin de Grado
Convocatoria: Julio 2020

La impresión 3D es una metodología que se empezó a usar en la industria a principios de 1990.

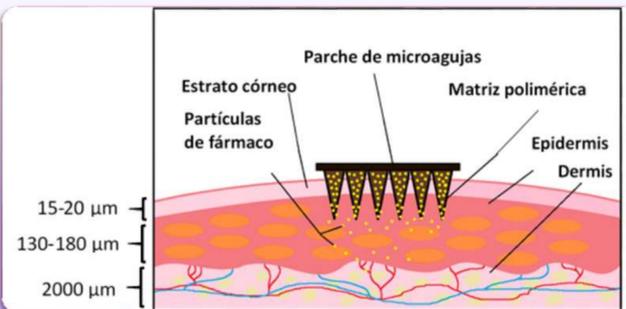
En 1993 se patentó un método de fabricación basado en impresión por inyección de tinta sobre un lecho de polvo. El primer medicamento comercializado impreso en 3D, fue Spritam® aprobado por la FDA en 2015.

Anteriormente, la administración transdérmica quedaba reducida al tratamiento de dolencias locales.

La primera forma farmacéutica de administración transdérmica que se utilizó, fue un parche de escopolamina en 1976.

A día de hoy, esta vía consigue concentraciones de fármaco estables y sostenidas en el tiempo, lo que es una ventaja frente a la vía oral.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



La piel es un órgano que actúa como barrera de protección del organismo. La dermis se encarga de albergar vasos sanguíneos y nervios de la piel, mientras que la primera capa o estrato córneo, al ser un órgano de protección, es de naturaleza lipófila y supone un conjunto de células muertas, los queratinocitos, que hacen que esta capa tenga poca flexibilidad y sea difícil el paso de fármacos a través de ella. Su uso como vía de administración se encontraba reducido a fármacos lipófilos y de pequeño tamaño molecular.

Para solventar estas limitaciones que presentaban los parches, se desarrollaron unos sistemas diseñados para una mejor absorción de los fármacos a través de la piel, los parches de microagujas. Se diseñaron para evitar la capa de estrato córneo y liberar directamente el fármaco cerca de los capilares sanguíneos para que pasase a circulación sistémica, pero sin que llegasen a alcanzar los nervios de la dermis, por lo que son indoloros. En la actualidad, se han comercializado dispositivos como DermaRoller® y MicroHyal® en cosmética para el tratamiento de arrugas.

OBJETIVOS

1. Conocer el procedimiento de la impresión 3D de medicamentos, así como su diseño y fabricación.
2. Dar constancia de los distintos métodos de impresión 3D más utilizados en la industria farmacéutica.
3. Demostrar la utilidad de la impresión 3D en la fabricación de dispositivos para la administración transdérmica de fármacos.

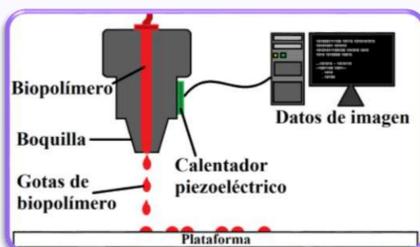
METODOLOGÍA

- ✓ Revisión bibliográfica de artículos científicos, así como estudios disponibles en bases de datos como: PubMed (NCBI), Elsevier, Science Direct y Research Gate.
- ✓ Programa informático Paint para el diseño de esquemas y figuras.

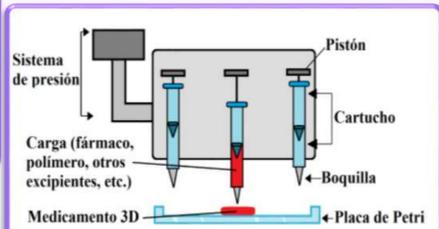


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

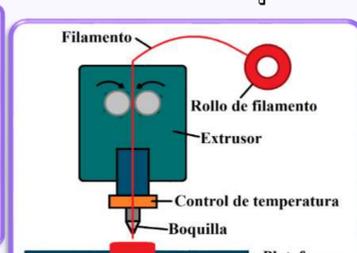
Técnicas de impresión 3D



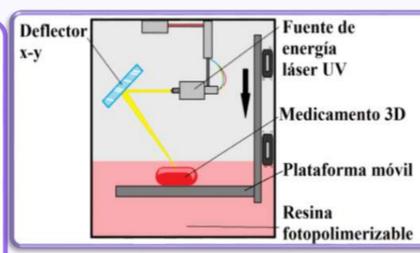
Inyección de chorro de tinta



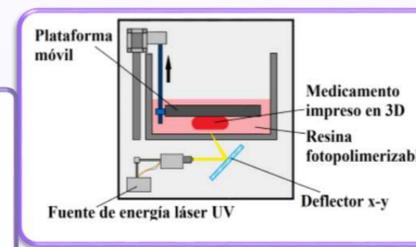
Microjeringa con presión asistida (PAM)



Modelado por deposición fundida (FDM)

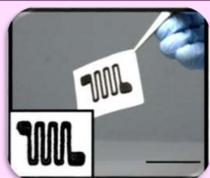


Estereolitografía (SLA) modelo "Top-Down"



Estereolitografía (SLA) modelo "Bottom-Up"

Sensor microcalentador impreso en 3D acoplado a parche de microagujas para el manejo del dolor



Sensor impreso por inyección de chorro de tinta con solución de MWCNT y PDMS

Parche de microagujas fabricado con celulosa con molde de PDMS de huecos cónicos

Se valoraron dos factores

Capacidad de adhesión sin fractura al parche:

Observación de una gota de MWCNT/PDMS con MWCNT al 10% y otra al 3%

Rendimiento del sensor microcalentador sobre la liberación del fármaco.

Sensor impreso con: MWCNT (20%)/PDMS + Fármaco modelo (Cy5)

Fuente de energía

Superficie plana:
• MWCNT 10% Hs/Hi=92%
• MWCNT 3% Hs/Hi=42,3%

Superficie curva:
• MWCNT 10% Hs/Hi=93,8%
• MWCNT 3% Hs/Hi=59,4%

Microagujas:
Visualización con y sin sensor:
• Antes de aplicación
• Pasados 10'

Piel de ratas:
• A simple vista: > Coloración azul en el parche con sensor
• Fluorescencia: ↑ señal de Cy5 en parche con sensor

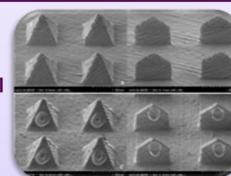
$$\frac{Hs}{Hi} = \frac{\text{Altura gota recién extruida}}{\text{Altura gota pasados 30'}} \geq 90\%$$

Estudio	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
TIPO DE IMPRESIÓN	Inyección de chorro de tinta	- Microagujas: estereolitografía - Recubrimiento con el fármaco: inyección de chorro de tinta	- Microagujas: estereolitografía - Recubrimiento con el fármaco: inyección de chorro de tinta
MATERIALES	- Sensor calentador: solución de MWCNT y PDMS - Microagujas: celulosa	- Microagujas: resina de biopolímero de clase I - Recubrimiento: fármaco + excipientes (5:1 p/p)	- Microagujas: resina de biopolímero biocompatible - Recubrimiento: fármaco + excipientes
FÁRMACO	Modelo: colorante fluorescente cianina (Cy5)	Insulina	Cisplatino
EXCIPIENTES	—	Xilitol, manitol y trehalosa en 3 soluciones diferentes	Solución de polímero hidrófilo Soluplus®
ACTIVIDAD DEL PARCHES	Reducción del dolor lumbar	Reducción de hiperglucemia	Disminución del tamaño del tumor de piel escamoso humano
CARACTERÍSTICAS DEL DISPOSITIVO	- Sensor impreso en 3D con forma de meandro: 30x20 mm - Parche de microagujas: 1x1 cm	Parche de 15x15x1 mm con dos formas diferentes de microagujas: - Lanza: 0,08x1 mm - Pirámide: 1x1 mm	Parche de 15x10x1,5 mm con microagujas en forma de cruz con dimensiones: - Anchura x altura: 1x1 mm - Cada aleta: 0,43 mm

Estudios de parches de microagujas

Parches de microagujas impresos en 3D para liberación transdérmica de insulina.

Microagujas de pirámide



Microagujas de lanza

Parches de M.A. por estereolitografía (SLA) con biopolímero clase I

Recubrimiento con insulina y 3 tipos de azúcar: xilitol, trehalosa y manitol (5:1 p/p insulina/azúcar)

Se valoraron dos factores

Resistencia mecánica

Presión de las agujas contra placa metálica de manera axial

M.A. de lanza:
Máxima fuerza a 175 N y caída brusca.

M.A. de pirámide:
Alteración de continuidad a los 457 N pero aumento progresivo de la misma.

Capacidad de difusión de insulina

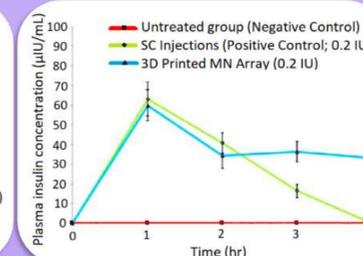
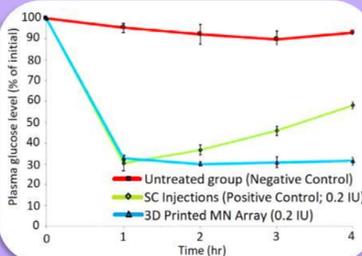
Se realizaron dos ensayos

In vitro:
Aplicación del parche de M.A. sobre piel porcina + evaluación de difusión con célula de Franz.

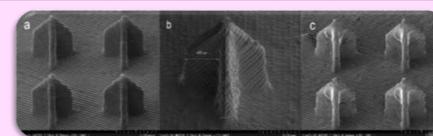
In vivo:
3 grupos: No tratados, tratados con inyección SC, tratados con M.A.

	Pirámide	Lanza
2 min.	80%	62-70%
8 min.	86-92%	81-84%

Resultados in vivo



Parches de microagujas impresos en 3D, para terapia anticancerígena contra tumores de piel.



Parches de M.A. por estereolitografía (SLA) con biopolímero. Forma de cruz

Recubrimiento: Inyección de chorro de tinta con cisplatino y polímero hidrófilo Soluplus®

Se valoraron varios factores

Fuerza de penetración y resistencia

Fuerza de penetración:
M.A. en 3D: 1,8 N
M.A. metálicas: 3,9 N
Resistencia: No se detectó ninguna aguja fracturada

Liberación del cisplatino

A simple vista: Coloración de azul de metileno sobre piel porcina a las 0 h. Postaplicación hasta desaparición a las 4 h.

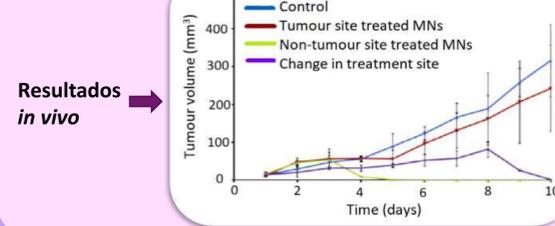
In vitro: Estudio de cantidad cisplatino necesaria para recubrimiento. ↑ carga de CPT → ↓ velocidad de liberación (P.A. hidrófobo)

	Carga CPT	↑ Carga CPT
0-1 h.	90-100%	45-65%
1-4 h.	-	95-100%

In vivo: cuatro grupos de ratones con tumor de piel escamoso humano A-431 inoculado y desarrollado.

	A1	A2	A3	A4
No tratado (control)				
Tratado en el lugar del tumor				
Tratado en un lugar ≠ al del tumor				
Cambio del lugar del tumor a otro ≠				

Resultados in vivo



CONCLUSIONES

- ✓ En la actualidad, las diferentes tecnologías de impresión 3D permiten la fabricación de medicamentos de manera rápida, sencilla y reproducible, así como la personalización de algunos tratamientos individualizando cada proceso a las necesidades del paciente.
- ✓ Dadas las ventajas que aportan las microagujas sobre la liberación transdérmica, como por ejemplo la administración sistémica de fármacos por vía tópica o la ausencia de dolor en su aplicación, favorecerían el cumplimiento y la adherencia a la terapia por parte de pacientes que tienen pánico a las agujas, además de presentar una efectividad superior respecto a otros métodos convencionales de administración.
- ✓ Sin embargo, aún no se ha conseguido comercializar ni extender el uso en la clínica de parches de microagujas para tratamiento de enfermedades sistémicas. No obstante, el aumento que se ha venido produciendo en investigación podría suponer en el futuro que estos dispositivos fueran un instrumento útil en el tratamiento sistémico de algunas patologías como la diabetes o, incluso, el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

