

IMPRESIÓN 3D PARA LA PERSONALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

AUTORA:

AINHOA HUIDOBRO MADINABEITIA

DIRECTORA:

ROSA MARÍA HERNANDEZ

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	1
3. DESARROLLO.....	2
3.1. Concepto de impresión 3D	2
3.2. Antecedentes de la impresión 3D.....	2
3.3. Tecnologías de impresión 3D de formas farmacéuticas	4
3.3.1. Impresión 3D por deposición de filamento fundido (FDM)	6
3.3.2. Impresión 3D por extrusión de semisólidos (SSE / PAM)	8
3.3.3. Otras tecnologías	9
3.4. Aplicaciones de la impresión 3D en el sector farmacéutico	10
3.4.1. Formas farmacéuticas orales de liberación controlada.....	10
3.4.1.1. Tecnología Zipdose® y primer fármaco comercializado por FDA.....	12
3.4.1.2. Sistemas multidosis	13
3.4.1.3. Sistemas multi-fármaco.....	14
3.4.2. Formas farmacéuticas personalizadas	16
3.5. Ventajas y desventajas de la impresión 3D	19
3.6. Aspectos regulatorios de la impresión 3D	21
4. CONCLUSIÓN	22
5. BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

La impresión 3D se ha desarrollado notablemente desde su aparición en los años ochenta, generando un gran interés en diferentes industrias, incluyendo la farmacéutica. Esta técnica podría suponer un gran cambio en la manera en la que se producen los medicamentos, por la versatilidad y flexibilidad que presenta. Existen diferentes técnicas de impresión 3D, pero este trabajo se centrará en la impresión por deposición de filamento fundido (FDM) y por extrusión de semisólidos (SSE).

La impresión 3D se basa en la superposición de capas que sigue un modelo digital, por eso se pueden obtener productos muy diversos. Esta técnica permite la personalización de los medicamentos, el control de la liberación de los fármacos, la obtención de sistemas multidosis y multifármacos. En este trabajo se presenta el primer fármaco comercializado, obtenido por impresión 3D, el Spritam. También se incluyen algunos ensayos en los que se estudia la utilidad de esta tecnología 3D, como la fabricación de un sistema multidosis de glipizida con el que se consigue un perfil de liberación sostenido. Otro estudio explora el potencial de esta técnica para obtener una “polipíldora” en la que se combinan tres fármacos con dos mecanismos de liberación diferentes. Por último, un estudio en el que se utiliza la impresión 3D como herramienta para conseguir un tratamiento personalizado para pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD).

Finalmente, se concluye indicando los beneficios que puede aportar la impresión 3D, así como sus limitaciones y los aspectos regulatorios.

1. INTRODUCCIÓN

La medicina personalizada es un concepto que ha ido cogiendo fuerza a lo largo de los últimos años. Cada vez es más evidente que es necesario un cambio en la manera en la que se trata a los pacientes, ya que no existe un tratamiento único para todas las personas debido a las diferentes características de cada individuo, sexo, edad, fase de la enfermedad en la que se encuentran, etc. La variedad interindividual hace que el ajuste de dosis sea complicado en ocasiones, y administrar fármacos con dosis estandarizadas puede generar un número considerable de efectos adversos que mediante la personalización de la terapia se podría disminuir.

Esta necesidad de personalizar los tratamientos se ha observado desde hace varios años, pero las técnicas utilizadas para conseguir este objetivo no eran suficientes, como bien indica Abdul Basit, profesor de la Facultad de Farmacia de la UCL¹. Es por esto por lo que se está empezando a optar por la impresión 3D, para tratar de cubrir las necesidades que otras técnicas no han sido capaces.

La impresión 3D podría ser una herramienta muy útil en el diseño de sistemas de administración de fármacos con formulaciones complejas. A diferencia de los métodos de fabricación tradicionales, se podrían obtener de forma más sencilla y, además, permite conseguir una gran variedad de productos, como los sistemas multidosis, multi-fármacos, formas de disgregación rápida y de administración controlada.

La comercialización del primer medicamento obtenido por impresión 3D aprobado en 2015 por la FDA, el Spritam, ha dado una perspectiva de futuro de la impresión 3D a la industria farmacéutica. Gracias a esto, parece que la obtención de tratamientos ajustados a las necesidades de cada individuo podría ser posible en un futuro no tan lejano por medio de la impresión 3D. De esta manera esta técnica no quedará restringida únicamente al ámbito de la investigación, sino que llegará a la población general.

2. OBJETIVOS

1. Justificar el gran interés de la personalización de los medicamentos y como los medicamentos impresos en 3D son el futuro de la medicina personalizada.

2. Presentar las diferentes aplicaciones que ofrece la impresión 3D en el sector farmacéutico, y más concretamente en el desarrollo de formas farmacéuticas de administración por vía oral.
3. Evaluar las ventajas y las desventajas que presenta esta tecnología de impresión 3D de medicamentos.

3. DESARROLLO

3.1. Concepto de impresión 3D

La impresión 3D es un conjunto de tecnologías que permite obtener un objeto tridimensional a partir de un modelo digital, mediante la superposición de capas de un determinado material. A pesar de existir diferentes técnicas de impresión 3D, el procedimiento a seguir tiene unas etapas comunes en todas ellas².

1. **Creación del modelo 3D:** el primer paso es el diseño de un modelo digital del producto que se quiere obtener mediante un software CAD (computer-aided design), de esta manera se obtiene un modelo tridimensional del producto.
2. **Programa de laminado:** el modelo CAD obtenido se pasa por un programa de laminado. Este programa divide la figura en capas, generando un archivo que se llama G-code. En el archivo están las coordenadas con las directrices para que la impresora haga el recorrido correspondiente y deposite el material donde debe.
3. **Configuración y preparación de la impresora:** antes de imprimir el modelo es necesario preparar la impresora. Para ello se debe seleccionar la temperatura de trabajo adecuada, utilizar los materiales correctos, comprobar que la impresora está bien nivelada, etc.
4. **Impresión 3D:** los materiales se irán adicionando capa por capa siguiendo las instrucciones del modelo digital diseñado.
5. **Retirada y postprocesado:** en algunos casos después de la impresión hay que realizar una etapa de postprocesado. Debido a que ciertos materiales necesitan etapas de desecación, refinamiento, lijar imperfecciones, aspirar el polvo de alguna técnica u otros procesos.
6. **Pieza final:** tras el procesado se obtiene el producto deseado.

3.2. Antecedentes de la impresión 3D

A pesar de que el término de impresión 3D parece algo muy nuevo, la impresión 3D se remonta al año 1976 cuando se inventó la impresora de inyección de tinta. Unos años más

tarde, en el año 1984, después de realizar algunas adaptaciones al concepto de inyección de tinta, transformaron la impresión con tinta en impresión con materiales.

El Doctor Kodama fue el primero en desarrollar el antecesor a la impresión 3D SLA (estereolitográfica), sin embargo, no consiguió la patente. Más tarde, un grupo de investigadores de Francia se interesaron en esta tecnología, pero la abandonaron al poco tiempo. En 1986, Charles Hull consiguió la primera patente de la impresión 3D SLA, y en 1988 fundó la empresa 3D Systems lanzando al mercado su primer producto: la primera SLA (*Fig. 1*). Esta máquina utilizaba un láser ultravioleta que solidificaba una fina capa de un fotopolímero, repitiendo el proceso de adición y solidificación del fotopolímero capa sobre capa, creando así el objeto tridimensional⁴. Por lo tanto, la impresión 3D SLA fue el primer tipo de impresión 3D que se desarrolló. Aunque ese mismo año, en la Universidad de Texas, Carl Deckard presentó una patente para otro tipo de impresión 3D, la SLS (Selective Laser Sintering) en la que se forman piezas de manera aditiva al sinterizar partículas finas de polvo de polímero para fusionarlas de manera local. Por último, Scott Crump, el cofundador de Stratasys Inc., consiguió la patente de un tercer tipo de impresión 3D, la FDM (Fused Deposition Modelling). Por lo tanto, en los años ochenta, se consiguió desarrollar estos tres tipos de impresión 3D. A partir de aquí, la evolución de la impresión 3D fue bastante rápida^{3,4}.

Haciendo referencia más al mundo biosanitario, en el año 2000 se imprimió el primer riñón en 3D, aunque tuvieron que pasar otros 13 años para que se trasplantase a un paciente. En el 2008 se imprimió la primera prótesis en 3D, por lo que se vio otra aplicación de esta técnica en la medicina. Además, hoy en día con el escaneo 3D es cada vez más rápido y barato conseguir las prótesis 3D. Asimismo, gracias a estas tecnologías las prótesis están cada vez más optimizadas y personalizadas para cada paciente³.

La impresión 3D se está convirtiendo en una técnica muy útil y rentable para poder hacer prototipos y productos en empresas. Del mismo modo, está ofreciendo muchísimas posibilidades, como la bioimpresión 3D donde se podría obtener tejidos, órganos para trasplantes, etc.³ Además, se está empezando a ver el potencial que puede tener en la industria farmacéutica. El uso de esta tecnología permitiría la personalización de los medicamentos, se podrían formular productos más complejos, que mediante métodos tradicionales no se pueden obtener o es más difícil, se podría aumentar la efectividad y la adherencia al tratamiento, e incluso se podrían reducir los efectos adversos, aumentando la seguridad. También se podrían obtener productos a demanda, lo cual podría ser útil, por

ejemplo, en el caso de fármacos que tengan una baja estabilidad, porque así se podría imprimir en el momento de la administración².

En conclusión, la impresión 3D todavía tiene mucho que ofrecer y en los próximos años podremos ver sus futuras aplicaciones en diferentes campos.

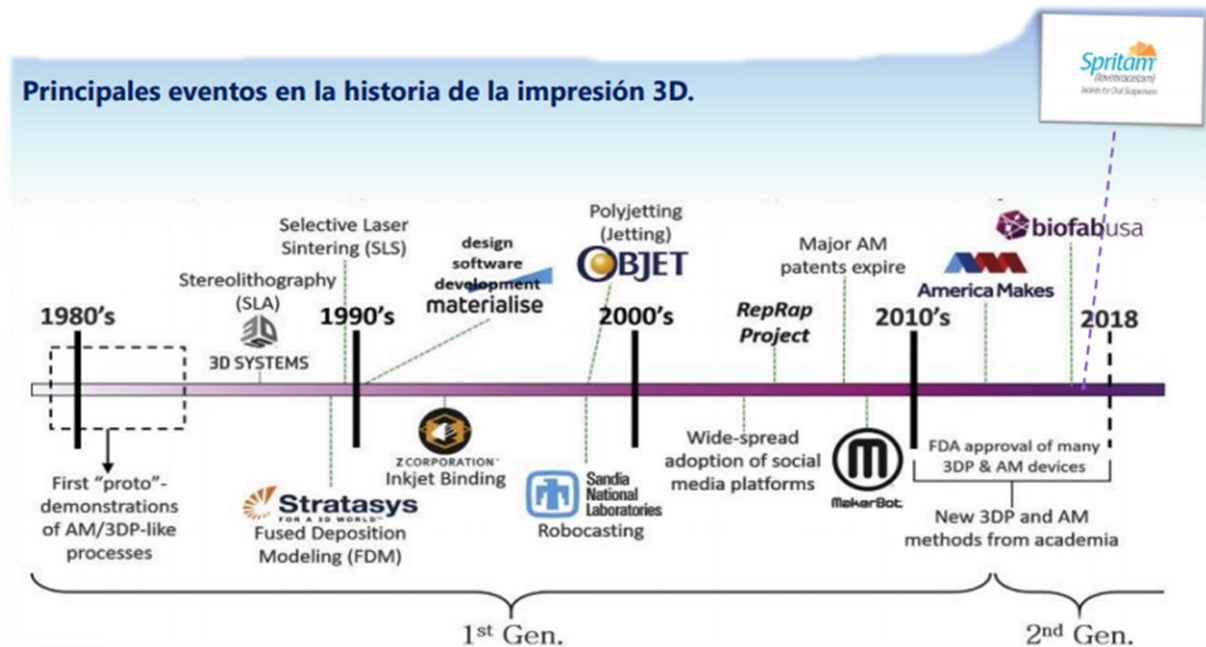


Figura 1. Eventos de la historia de la impresión 3D⁵.

















3.3. Tecnologías de impresión 3D de formas farmacéuticas

En la actualidad se disponen de diferentes técnicas de impresión 3D diferenciándose principalmente en tres aspectos: los materiales empleados en la fabricación del producto, la forma en la que se crean las capas y la manera en la que éstas se unen⁶. Teniendo en cuenta estos aspectos podemos diferenciar siete clases diferentes de impresión 3D que se detallan en la Tabla 1.

Cada técnica tiene sus ventajas e inconvenientes que se deben tener en cuenta a la hora de elegir las. Además, es importante valorar algunos aspectos como el coste del prototipo a imprimir, coste de la impresora, y el tipo de material a utilizar y su coste.

De todas estas técnicas, el trabajo se centrará en dos de ellas que presentan mucho interés desde el punto de vista farmacéutico, ya que se han utilizado para la elaboración de varios medicamentos personalizados. Aun así, se mencionarán otras que también pueden ser de gran utilidad.

Tabla 1. Técnicas de impresión 3D y materiales empleados⁷.

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

3.3.1. Impresión 3D por deposición de filamento fundido (FDM)

Esta tecnología está dentro de la categoría de impresión por extrusión de material, donde el material se dispensa a través de una boquilla y se va generando la figura mediante el movimiento que realiza el cabezal de impresión.

El FDM fue desarrollado en 1989 por Scott Crump. Esta técnica utiliza filamentos poliméricos sólidos y mediante un sistema de engranajes se impulsa el filamento por una boquilla calentada, de manera que se produce la extrusión del filamento y se deposita sobre una plataforma de manera controlada. La boquilla se mueve en el plano XY depositando delgados hilos del polímero, que solidifican según se va formando cada capa, mientras que la plataforma se mueve hacia abajo en el eje Z, de manera que se irá depositando capa sobre capa. En ocasiones puede haber más de una boquilla, por lo que se pueden imprimir al mismo tiempo dos o más polímeros con diferentes principios activos. Esto es muy útil a la hora de fabricar sistemas de administración con múltiples principios activos^{8,9}.

En este tipo de impresión 3D, se utilizan polímeros termoplásticos como el acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poliestireno de alto impacto (HIPS), ácido poliláctico (PLA), alcohol polivinilo (PVA) o policaprolactona (PCL), entre otros. Sin embargo, los tres últimos, PLA, PVA y PCL, son los más utilizados para la formulación de fármacos, debido a que presentan una baja temperatura de fusión y además son biodegradables. De hecho, el PLA está resultando de gran interés porque es un polímero orgánico, natural, biodegradable, “eco-friendly” y lo más importante, biocompatible. Sin embargo, tiene una desventaja, su hidrofobicidad, que es un problema desde el punto de vista biomédico, ya que puede generar una respuesta inflamatoria en el paciente, y desde el punto de vista de la formulación, dado que se dificulta su disolución y desintegración, dos de los procesos que promueven la liberación del fármaco en el organismo¹⁰.

El PVA, al igual que el PLA, es biocompatible, biodegradable y no tóxico. Al contrario del anterior, es un polímero sintético hidrofílico, pero insoluble en solventes orgánicos y ligeramente soluble en etanol. El PVA es uno de los termoplásticos de elección por su temperatura de fusión relativamente baja y por presentar una buena viscosidad. Una limitación a tener en cuenta de este termoplástico es su higroscopicidad, ya que esto hace que capte agua del medio¹⁰.

Como la mayoría de los polímeros de grado farmacéutico no son termoplásticos, normalmente se utilizan mezclas de polímeros con excipientes para formar el filamento.

A la hora de incorporar los principios activos en el filamento polimérico existen dos técnicas: por inmersión en solución o por extrusión por fusión en caliente (HME). La forma tradicional de incorporar los principios activos en los filamentos es mediante la inmersión del filamento en una solución saturada de principio activo, de manera que el principio activo por difusión pasiva pasa al filamento. Aunque es un método barato, simple y que no requiere calor, no es un método muy eficaz ya que en ocasiones el contenido de principio activo en el filamento no es el esperado¹⁰.

Por eso, hoy en día se está optando más por la HME para cargar de principio activo los filamentos. La HME consiste en la peletización y molienda de los filamentos mezclados con los principios activos que se quieran incorporar, y posteriormente se realiza un extrusión en caliente¹⁰.

La FDM presenta varias ventajas, como la posibilidad de utilizar múltiples extrusores, que el equipamiento es simple, de coste bajo y de tamaño reducido, por lo que se puede utilizar en casa y emite pocos aerosoles¹⁰. En la Figura 2 se incluye un esquema de este tipo de impresoras.

Sin embargo, la FDM tiene sus limitaciones. Es necesaria una formulación previa de los filamentos puesto que no hay filamentos de calidad farmacéutica. Los polímeros deben tener unas propiedades reológicas adecuadas, al utilizar altas temperaturas se pone en riesgo la estabilidad de los principios activos porque se pueden degradar, y, además, en ocasiones se necesitan andamiajes y soportes¹⁰.

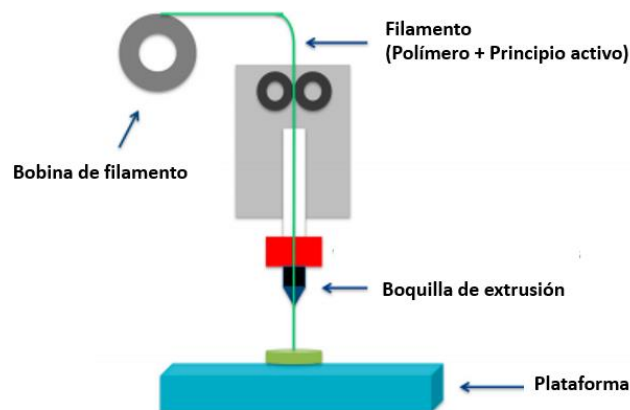


Figura 2. Esquema impresora FDM¹¹.

3.3.2. Impresión 3D por extrusión de semisólidos (SSE / PAM)

La extrusión de semisólidos (SSE), también conocida como microjeringas con presión asistida (PAM), es otra técnica basada en la extrusión de material al igual que la FDM, por lo que comparten muchas similitudes, aunque también existen diferencias, como que la SSE utiliza materiales viscosos en lugar de fundidos, entre otras (Tabla 2)¹².

Tabla 2. Comparación entre impresión 3D FDM y SSE¹².

Tecnología	Impresión 3D FDM	Impresión 3D SSE/PAM
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• Tecnología de bajo coste• No necesita etapa de post-procesado• Mayor homogeneidad del fármaco	<ul style="list-style-type: none">• Trabaja a temperatura ambiente• Se consigue una alta carga del fármaco• Adecuada para la impresión de sistemas multi-fármacos, "polipildoras"
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none">• Utiliza altas temperaturas lo que no es adecuado para fármacos termolábiles• Se necesitan etapas previas al procesado para preparar los filamentos• Ausencia de polímeros termoplásticos biocompatibles/biodegradables adecuados• Degradación de los principios activos por las altas temperaturas que se utilizan	<ul style="list-style-type: none">• Necesita etapa de post-procesado, secado• Las propiedades reológicas de los polímeros influyen en el proceso de impresión y en la formación de la estructura• La resolución de impresión depende del tamaño de la boquilla

Esta técnica se ha ido desarrollando durante más de 15 años, y ha sido especialmente útil en la ingeniería de tejidos, aunque en los últimos años ha ido ganado importancia en el sector farmacéutico^{8,12}.

La SSE utiliza materiales semisólidos, como geles o pastas, que se extruyen a través del cabezal de una jeringa depositándose en capas secuenciales que solidifican por evaporación. El material se extruye mediante un pistón neumático (aire comprimido), mecánico o solenoide a temperatura ambiente^{8,12}. En la Figura 3 se presenta un esquema de este tipo de impresora.

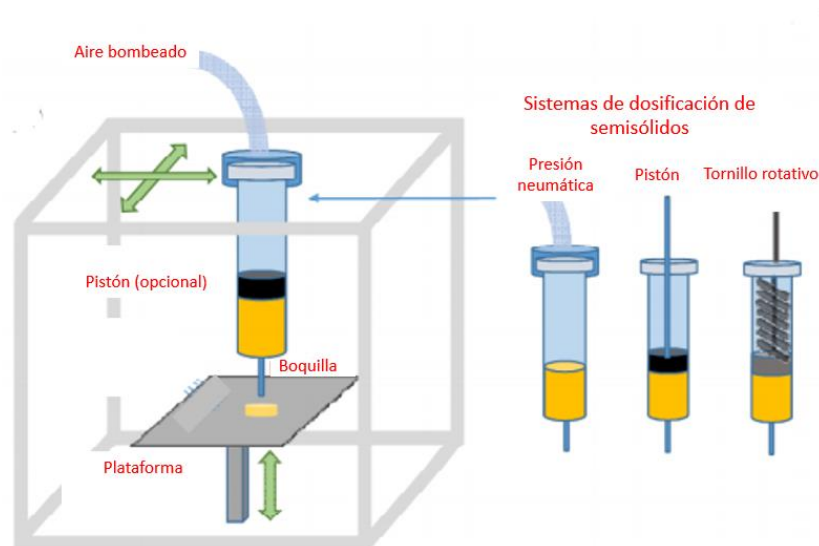


Figura 3. Esquema impresora SSE¹³.

En este caso, los polímeros, los principios activos y los excipientes necesarios se mezclan en un solvente formando una pasta que es la que se extruye por la jeringa. Es importante conocer las propiedades reológicas de la pasta, ya que en la boquilla de la jeringa interesa que disminuya la viscosidad rápido y que cuando se deje de aplicar la presión la recupere. Después, debe tener buena resistencia mecánica y rápida gelificación para poder soportar las capas que se pongan encima^{8,12}.

La principal ventaja de la SSE frente a la FDM es que al utilizar bajas temperaturas el principio activo es estable y no se degrada. Sin embargo, es necesaria una etapa post-procesado para obtener solidez⁸.

3.3.3. Otras tecnologías

Cabe mencionar brevemente otras tecnologías de impresión 3D como las que se presentan a continuación:

- **Fotopolimerización en tanque o cuba:** dentro de esta clase se encuentran la estereolitografía (SLA) y el procesado digital de luz (DLP). Se emplean resinas fotopoliméricas líquidas que solidifican de manera selectiva por reacciones de polimerización activadas por luz. En el caso de la SLA se utiliza luz UV y el DLP usa una pantalla de proyección digital para proyectar la imagen en la plataforma. La fotopolimerización tiene una precisión y resolución muy altas^{6,14}.
- **Proyección de material:** en este grupo se encuentran la inyección de material (MJ) y la inyección de gota a demanda (DoD). El cabezal emite pequeñas gotas de resina

fotopolimérica, que se depositan de forma selectiva sobre la plataforma. Posteriormente, el material se endurece por la luz UV que rodea el cabezal de impresión. Esta técnica permite imprimir en color^{6,14}.

- **Inyección de aglutinante (Binder Jetting):** se deposita un líquido aglutinante en gotas de manera selectiva sobre un lecho de polvo, donde están los excipientes y los principios activos, y posteriormente solidifica. La ventaja de esta técnica es que se realiza a temperatura ambiente, pero puede necesitar una etapa de post-procesado. Además, las propiedades mecánicas del objeto son pobres, ya que son muy porosos^{8,14}.
- **Fusión de lecho en polvo:** en este grupo es destacable la sinterización selectiva por láser (SLS). De nuevo se utiliza un lecho en polvo, que consiste en la mezcla de los principios activos y los excipientes, pero en este caso, un láser funde selectivamente zonas del lecho para formar las capas. También se obtienen objetos porosos, por lo que ha sido de gran utilidad en la ingeniería de tejidos⁸.

3.4. Aplicaciones de la impresión 3D en el sector farmacéutico

La impresión 3D tiene múltiples aplicaciones en diferentes sectores, como en el de la alimentación, en la industria automotriz y aeroespacial, en la arquitectura y construcción y en el sector médico y sanitario. Como se ha mencionado anteriormente, en el sector médico ha sido de gran utilidad a la hora de fabricar prótesis e implantes, e incluso para la bioimpresión 3D. En los últimos años ha ganado importancia en la industria farmacéutica, en parte porque en 2015 la FDA aprobó el primer fármaco impreso con tecnología 3D. Desde entonces, el interés por esta tecnología ha ido en aumento.

3.4.1. Formas farmacéuticas orales de liberación controlada

Las formas farmacéuticas de liberación controlada son aquellas que permiten regular la distribución del fármaco en el organismo. Es decir, permiten controlar en qué parte del organismo se libera y a qué tiempos.

La liberación del fármaco está relacionada con el diseño de la forma farmacéutica, por lo que mediante la impresión 3D se puede obtener la forma y la estructura interna que se desee, diseñando un modelo, estableciendo los parámetros necesarios y eligiendo los materiales adecuados. Dependiendo de la forma establecida la superficie de contacto será diferente, pudiendo modificar así la liberación del fármaco¹⁵. Por ejemplo, Tan et al. han diseñado un comprimido que es una cápsula que tiene tres componentes: una matriz de erosión superficial que contiene fármaco, una matriz de erosión superficial sin fármaco y una capa biodegradable

e impermeable que protege el comprimido, salvo un lado que está en contacto con el medio (Fig. 4)¹⁶.

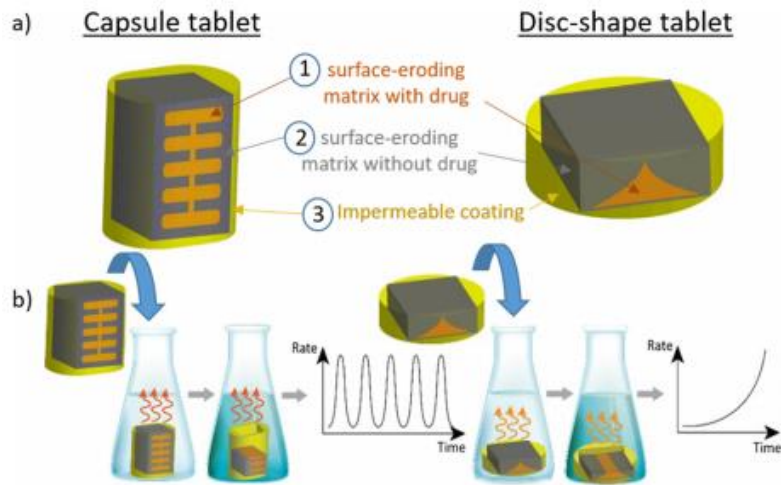


Figura 4. Diseño del comprimido de Tan et al. Los 3 componentes del comprimido (a). Ilustración de la liberación del fármaco (pulsátil o exponencial) en el medio de disolución en función de la forma que se le dé a la matriz que contiene el fármaco (b)¹⁶.

De esta manera, al poner el comprimido en un medio de disolución, el comprimido se va degradando capa por capa por el lado que queda expuesto. La curva de liberación del fármaco dependía de la forma de la matriz de erosión superficial, por lo que se podría obtener cualquier tipo de perfil de liberación dándole una forma concreta a la matriz de erosión superficial que contiene el fármaco¹⁶.

Además, Chai et al. también consiguieron, mediante impresión 3D, modificar el perfil de liberación de la domperidona. Utilizaron la FDM para preparar comprimidos flotantes, aumentando el periodo de residencia gástrico y consiguiendo una liberación sostenida. Así, lograron una liberación más prolongada respecto al preparado comercial tanto *in vitro* como *in vivo*, y se aumentó la biodisponibilidad oral, por lo que puede ser interesante para reducir el número de administraciones del medicamento y aumentar el cumplimiento terapéutico (Fig. 5)¹⁷. Por lo tanto, la impresión 3D resulta una técnica muy útil para el control de la cinética de liberación de fármacos.

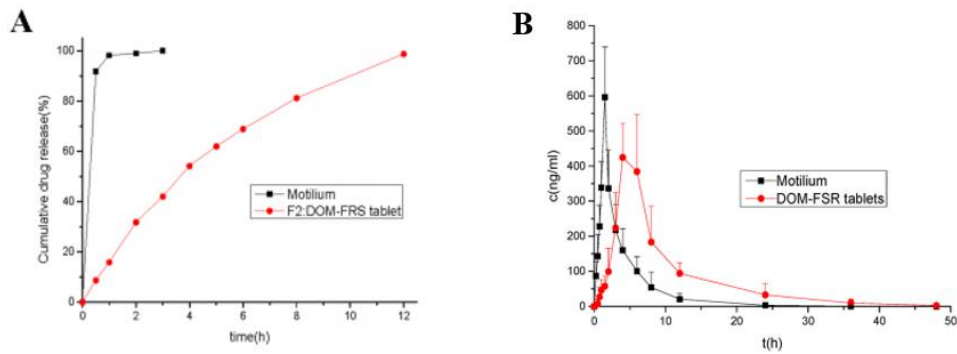


Figura 5. Perfil de liberación de domperidona 3D (F2DOM-FRS Tablet) frente a la presentación comercial Motilium (a). Curva de concentración plasmática-tiempo de la administración oral de 20 mg Domperidona a 8 conejos de Nueva Zelanda (b)¹⁵.

A continuación, se presentan algunas aplicaciones de esta herramienta para obtener diferentes sistemas de liberación controlada.

3.4.1.1. Tecnología Zipdose® y primer fármaco comercializado por FDA

En agosto de 2015 la FDA aprobó el primer medicamento obtenido por impresión 3D, el Spritam. Es una formulación bucodispersable de levetiracetam, indicada para el tratamiento de la epilepsia. Se obtuvo con tecnología ZipDose®, una técnica patentada por Aprecia Pharmaceuticals que está basada en la impresión 3D mediante inyección de aglutinante. Primero se deposita una capa de la mezcla de polvo, a continuación, se añade un líquido aglutinante para que el polvo se una y se prepare para adherir la siguiente capa; este proceso se repite varias veces obteniendo una forma sólida con una alta porosidad (Fig. 6)¹⁸.

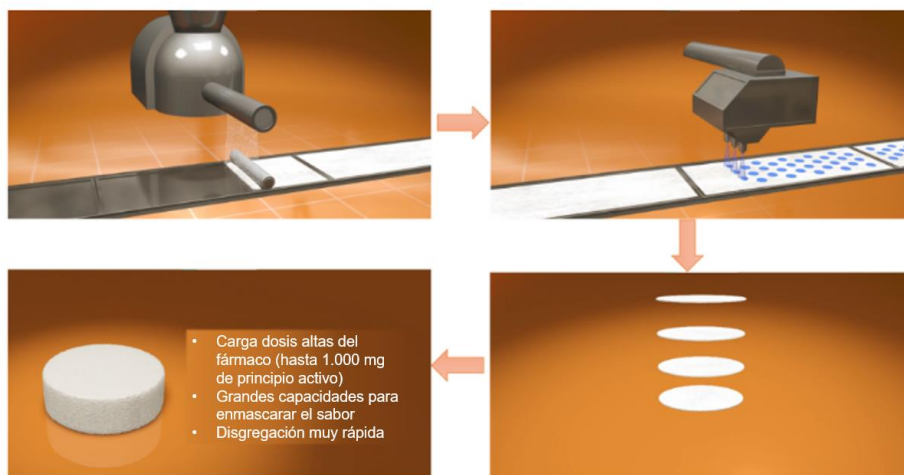


Figura 6. Tecnología ZipDose® procedimiento¹⁸.

La estructura que se obtiene permite cargar una dosis alta del fármaco, hasta 1.000 mg de principio activo, proporciona grandes capacidades para enmascarar el sabor y además

presenta una disgregación muy rápida, en pocos segundos, al ponerse en contacto con una escasa cantidad de agua. La disgregación es tan rápida porque al ser una estructura porosa el agua entra rápidamente por los poros al interior de la estructura, rompiendo las uniones establecidas durante la impresión 3D entre las partículas^{19,20}.

Por lo tanto, estas características tan interesantes que presenta el Spritam son debidas a la tecnología ZipDose®. Esta tecnología podría ser de utilidad para la formulación de otros fármacos y podría facilitar la administración y mejorar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

3.4.1.2. Sistemas multidosis

Los sistemas multidosis son aquellos que contienen diferentes dosis de fármacos con perfiles de liberación diferentes. Mediante estos sistemas se puede controlar la administración de fármacos, ya que se garantiza la liberación de una dosis determinada del fármaco en un momento concreto o en un área específica del tracto digestivo. Es decir, podemos controlar el perfil de liberación del fármaco. Así, se podría reducir el número de administraciones de un medicamento, porque al tomar un comprimido con estas características podría liberar en el momento una dosis y después de un intervalo de tiempo, otra, evitando repetir la administración del medicamento.

Li et al. pusieron este sistema a prueba con la fabricación de un sistema multidosis de glipizida. La glipizida es un antidiabético oral de la familia de las sulfonilureas de segunda generación. Estimula las células β pancreáticas para que secreten insulina y está principalmente indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En este estudio el objetivo era conseguir filamentos cargados con diferentes concentraciones de glipizida, para así poder crear una forma de dosificación de doble cámara que permitiese dos tipos de distribuciones del fármaco. Como la glipizida tiene un punto de fusión alto, 208-209 °C, es posible cargarla en filamentos de PVA mediante HME, ya que su temperatura de impresión es de 190-210°C. Se obtuvieron los filamentos de PVA cargados con diferentes cantidades de glipizida mediante HME. Estos tenían las propiedades necesarias para la impresión 3D en cuanto al diámetro, el aspecto físico y el comportamiento mecánico. Sin embargo, la carga de glipizida de los filamentos (2,2% y 4,8%) era ligeramente inferior a los teóricos (2,5% y 5%), debido a la adherencia del polvo que contenía el principio activo a las paredes del contenedor, a una extrusión heterogénea de los componentes y a la sublimación²¹.

Estos filamentos cargados se transformaron en DuoTablets a través de una impresora 3D FDM con doble boquilla. El DuoTablet es un dispositivo de doble cámara que está compuesto por un comprimido que está insertado en otro más grande y cada cámara tiene diferentes cantidades de glipizida (Fig. 7). La carga del fármaco en este dispositivo fue de $2,18\% \pm 0,02$ y $4,76\% \pm 0,02$ en la capa externa e interna, muy similares a la carga del fármaco en los filamentos. Esto indica que en el proceso de impresión no hubo casi degradación del fármaco²¹.

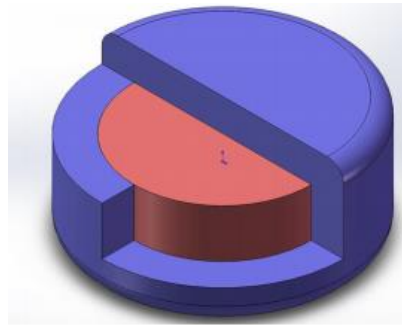


Figura 7. Representación DuoTablet seccionado²¹.

Las pruebas de disolución del DuoTablet confirmaron la obtención de un perfil de liberación sostenido durante 5 horas. En este dispositivo el fármaco incorporado en la capa externa se liberaba primero. El que estaba en la capa interna no se liberaba hasta que la capa externa se hubiese disuelto casi por completo. En las dos primeras horas se liberó casi el 90% del fármaco incorporado en la capa externa. Tras un tiempo de latencia de 85 minutos se comenzó a liberar el fármaco de la capa interna. Se dedujo que el tiempo de latencia dependía del espesor y la uniformidad de la capa externa y de la formulación del polímero²¹.

La liberación del fármaco se producía mediante dos mecanismos: la difusión del principio activo y la disolución del polímero. El PVA al ser un polímero hidrosoluble e hinchable se disuelve en el medio gastrointestinal formando un gel, a través del cual difunde el fármaco. Además, la erosión era otro mecanismo que contribuía a la liberación del fármaco²¹.

Como conclusión, este estudio demuestra que la FDM tiene un futuro prometedor para la fabricación de sistemas de administración de fármacos de liberación controlada y, además, es más simple y versátil que los métodos convencionales²¹.

3.4.1.3. Sistemas multi-fármaco

Los comprimidos orales son la forma de administración de medicamentos más utilizadas, sin embargo, muchas veces son difíciles de modificar y producir formas de dosificación de multi-fármacos. Por eso, un grupo de investigadores de la universidad de Nottingham quiso explorar

el potencial de la impresión 3D para poder obtener un comprimido multi-fármaco que, además, tuviese diferentes perfiles de liberación. Para ello utilizaron la impresión 3D por extrusión de material a temperatura ambiente (PAM), desarrollando una “polipíldora” que combinaba tres fármacos con dos mecanismos de liberación diferentes en un solo comprimido. Este medicamento estaba dirigido a personas con diabetes tipo 2 con hipertensión arterial, ya que incorporaba por un lado captopril (un IECA), y, por otro lado, glipizida (hipoglucemiante del grupo de sulfonilureas) junto con nifedipino (bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina). Se diseñó un sistema multi compartimental para garantizar la separación de los fármacos y para poder controlar su cinética de liberación. Ambos compartimentos se unían mediante una capa diseñada para desintegrarse rápidamente (*Fig. 8*)²².

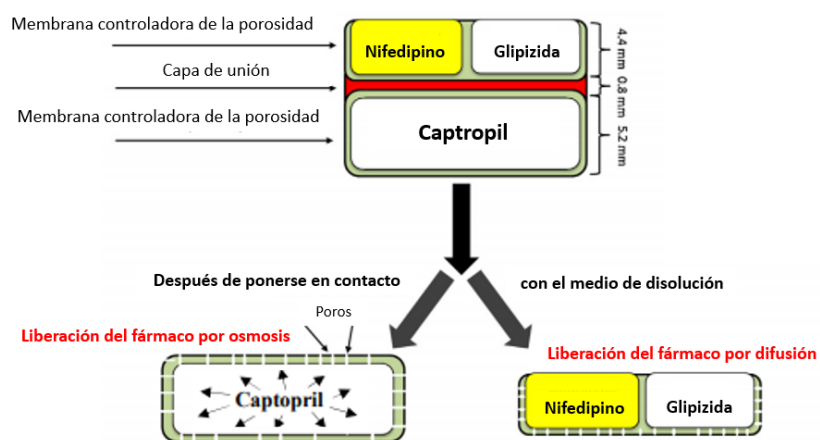


Figura 8. Esquema de la estructura de la polipíldora y liberación de los fármacos²².

Al obtener los datos de liberación de los fármacos se observó que el captopril se ajustaba mejor a una cinética de liberación de orden cero, porque la liberación del fármaco era constante y no dependía de la concentración del principio activo. Por otro lado, la glipizida y el nifedipino seguían una cinética de primer orden, así que su liberación era dependiente de la concentración del principio activo²².

El mecanismo de liberación del captopril era la osmosis. Para ello, se diseñó una membrana semipermeable que incluía una solución de D-manitol, que al disolverse al contacto con el medio de disolución, conseguía una distribución uniforme de poros en la superficie. La diferencia de concentración produciría la entrada de agua a través de los poros, que disolvería el agente osmótico (NaCl) que está en el núcleo junto con el principio activo, provocando la liberación del captopril por el aumento de la presión osmótica²².

Sin embargo, la glipizida y el nifedipino se liberaban mediante procesos de difusión y/o erosión a través del gel de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) hidratado²².

Además, se prepararon 3 concentraciones diferentes de la HPMC para estudiar el efecto de este polímero hidrofílico en la liberación de cada principio activo. Se observó que, en los tres casos, al aumentar la concentración de HPMC se disminuía la liberación de los fármacos, por lo que se obtenía una liberación más retardada (*Fig. 9*)²².

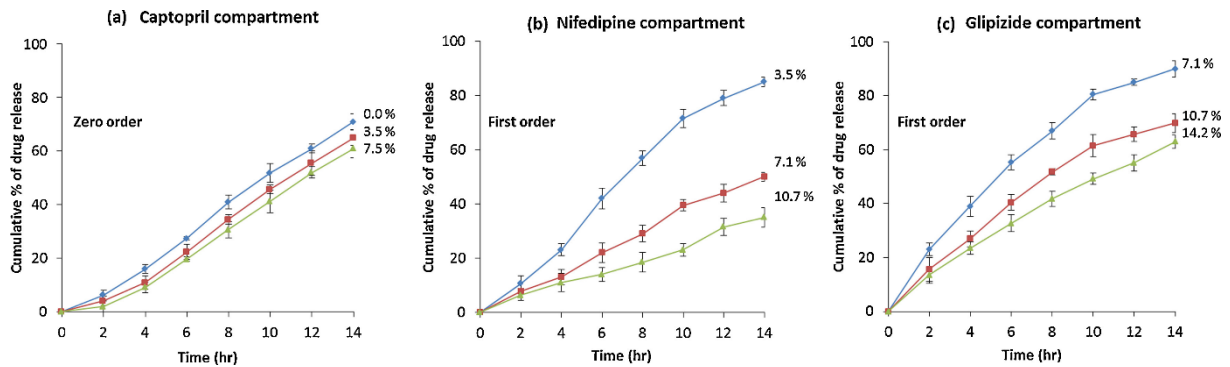


Figura 9. Porcentaje acumulado de liberación de los tres fármacos de la polipíldora elaborada utilizando distintos porcentajes de HPMC²².

Otro diseño de sistema multifármaco fue desarrollado utilizando una forma de dosificación sólida oral bicompartimental, impresa por FDM-3D, que combinó metformina (para liberación prolongada) y glimepirida (para liberación inmediata)²³.

Con estos estudios queda patente la utilidad de la impresión 3D por extrusión de material para la obtención de comprimidos multicompartimentales. Así, se consiguió administrar fármacos diferentes y con mecanismos de liberación distintos. Al diseñar un comprimido con varios compartimentos, se evitaron las posibles incompatibilidades que se podían dar entre los principios activos. De este modo, queda reflejada la capacidad que tiene la impresión 3D para el desarrollo de tratamientos personalizados.

3.4.2. Formas farmacéuticas personalizadas

Durante muchos años la industria farmacéutica se ha dedicado a la fabricación de medicamentos estándar según el perfil de respuesta terapéutica más generalizado, sin tener en cuenta las características particulares de cada paciente. Esto producía que algunos grupos poblacionales recibiesen un tratamiento inadecuado, con mayor número de efectos adversos. A través de las nuevas tecnologías, como la impresión 3D, se está intentando hacer una medicina más personalizada, ajustando las dosis según las características farmacogenéticas, farmacocinéticas, el peso y la edad de los pacientes, para mejorar la respuesta terapéutica y disminuir las reacciones adversas (*Fig. 10*)¹¹.

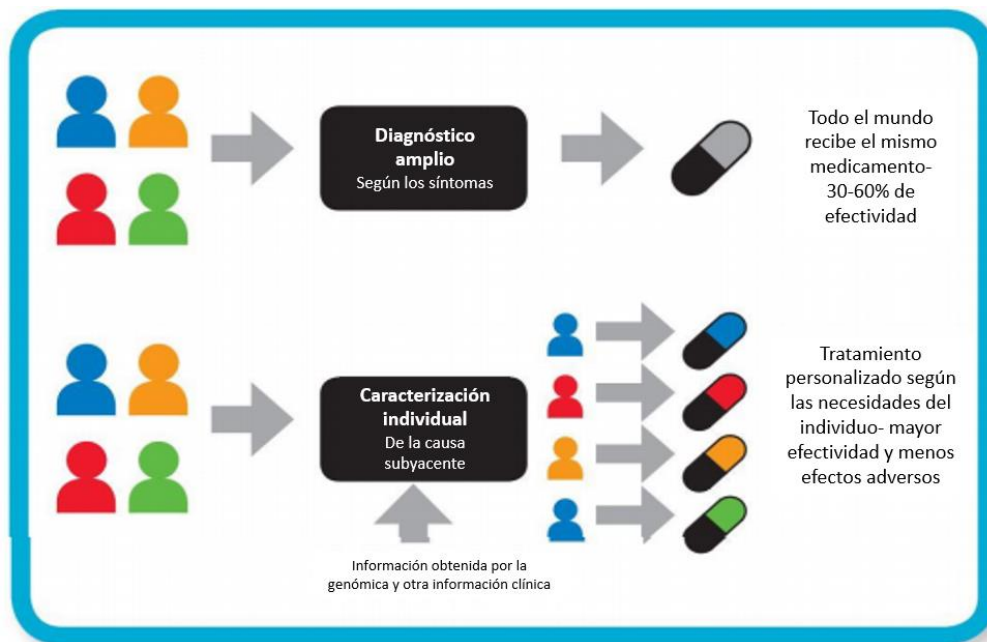


Figura 10. Mejoras obtenidas por la personalización de los medicamentos²⁴.

Además, mediante las formas personalizadas se puede modificar el color, la forma o el sabor de los medicamentos para que haya una mejor adherencia al tratamiento, sobre todo en los grupos pediátricos y geriátricos¹¹.

Los pacientes polimedicados también mayor dificultad para el cumplimiento del tratamiento y mayor riesgo de sufrir interacciones o efectos adversos. Por eso, si se simplifica el tratamiento con un sistema multi-fármaco, mejorará claramente la adherencia al tratamiento¹¹.

Por todos estos motivos, resulta de gran interés encontrar nuevas tecnologías que permitan obtener un tratamiento personalizado. En este ámbito la impresión 3D facilita bastante el proceso de personalización¹¹.

Por ejemplo, Goyanes et al. realizaron un estudio en pacientes pediátricos que sufrían la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD), un desorden metabólico raro, que requiere una restricción muy estricta de la leucina en la dieta y un suplemento oral de isoleucina y valina. La dosis que se administra a los pacientes debe ajustarse de manera muy precisa a la edad, el peso y los niveles sanguíneos. Como en estos momentos no existen tratamientos orales adecuados de leucina, isoleucina y valina (BCAA) para el MSUD, se preparan formulaciones extemporáneas para estos pacientes, donde las sustancias activas en polvo, pesadas de forma individualizada, se dispersan en un líquido para ser administrado de forma inmediata. Por este motivo, en este estudio se evaluó el uso de la impresión 3D en un entorno hospitalario, para preparar terapias personalizadas de suplementos de isoleucina para pacientes pediátricos con MSUD y así mejorar su seguridad y aceptabilidad²⁵.

Los objetivos del estudio fueron los siguientes²⁵:

- Evaluar los niveles de isoleucina en sangre después de seis meses de tratamiento con dos tipos de terapias, las cápsulas convencionales y las formulaciones masticables personalizadas obtenidas por impresión 3D.
- Evaluar la aceptabilidad por parte de los pacientes de las formulaciones 3D.

El estudio se llevó a cabo durante 6 meses, participaron 4 pacientes (2 mujeres y 2 hombres) de entre 3 y 16 años, y hubo dos fases²⁵:

- 1) Durante los tres primeros meses, los pacientes tomaron su medicación habitual, cápsulas con las dosis de isoleucina requeridas que se prepararon en el hospital.
- 2) En los tres siguientes meses, se les administraron comprimidos masticables de isoleucina obtenidos por extrusión semisólida 3DP. La dosis de cada comprimido se ajustó modificando el modelo 3D del ordenador. Se imprimieron seis tipos de comprimidos de diferentes sabores y colores que se le daba a cada paciente cada dos semanas. Se imprimieron comprimidos con 4 dosis de isoleucina (*Fig. 11*). La mayoría de los pacientes recibieron la misma dosis durante el estudio, salvo el paciente 4 que tuvo que aumentarla de 100 mg a 150 mg.



Figura 11. Comprimidos masticables de diferentes sabores y colores. De izquierda a derecha: amarillo-limón, negro-coco, verde claro-plátano, naranja-naranja, azul claro-frambuesa y rojo-fresa. De arriba abajo: 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg²⁵.

Después de los análisis realizados, se observó que todos los niveles de isoleucina, en los pacientes, oscilaron entre 50 y 400 μM , independientemente de que el tratamiento se hubiera realizado con los comprimidos impresos o con las cápsulas estándar. A partir del análisis de sangre seca (*dried blood spot* - DBS) se obtuvieron las concentraciones sanguíneas de isoleucina en los pacientes, y los datos de las dos formulaciones eran comparables. Los pacientes enviaban desde sus domicilios las muestras de DBS cada dos semanas y se hizo un análisis cuantitativo de isoleucina por MS/MS a partir de estas. La media y la mediana obtenidas a partir de ese análisis eran 214,77 μM y 205,83 μM para el comprimido 3D y las de las cápsulas de 181,64 μM y 175,34 μM . Por lo que las de impresión 3D estaban dentro

del objetivo (200-400 μM) y las cápsulas, sin embargo, no. Además, el rango intercuartílico era menor en los comprimidos de impresión 3D. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de isoleucina de los pacientes tratados con las cápsulas tradicionales y los comprimidos 3D (Fig. 12)²⁵.

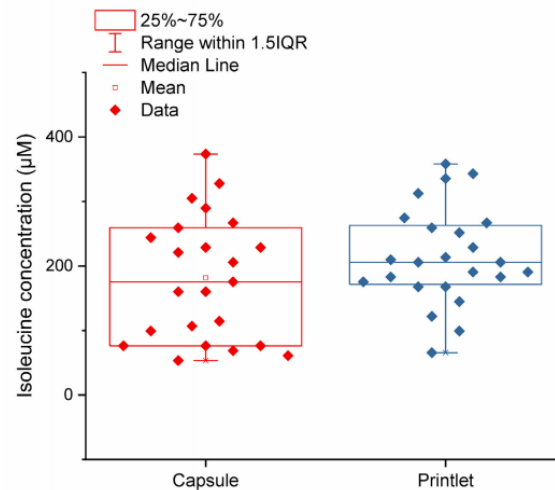


Figura 12. Niveles de isoleucina en sangre y medias de las cápsulas y los comprimidos masticables obtenidos mediante impresión 3D (Printlet)²⁵.

Con este estudio se concluyó que la impresión 3D era una técnica útil para la obtención de comprimidos masticables de isoleucina para el tratamiento de MSUD. Los niveles de isoleucina en sangre estaban dentro del rango esperado, y, además, hubo una buena aceptabilidad por parte de los pacientes. Asimismo, mediante esta técnica se consigue una mayor calidad del preparado, en cuanto a que hay menor variación de la dosis, hay mayor seguridad, ya que hay un seguimiento de todo el proceso de fabricación, y es un proceso rápido que permite imprimir comprimidos suficientes para un mes en aproximadamente 8 minutos. En conclusión, el método 3D resultó más eficiente, rápido y simple que el procedimiento tradicional²⁵.

3.5. Ventajas y desventajas de la impresión 3D

A lo largo de este trabajo se han presentado las diversas aplicaciones de la impresión 3D, y se han podido comprobar algunas de sus ventajas.

Existe un estudio realizado con personal sanitario de un hospital, donde se recoge su percepción de los fármacos 3D administrados por vía oral en pacientes pediátricos. Algunos de los beneficios que mencionaron fueron los siguientes²⁶:

- Capacidad de fabricar medicamentos con una dosis precisa y específica para cada paciente.
- Posibilidad de obtener nuevos medicamentos desde la farmacia del hospital en el caso de que se cambie la dosis de algún paciente.
- El diseño “adaptable” del tamaño y forma de los medicamentos, sobre todo, en pacientes pediátricos para aumentar su aceptabilidad.
- Aumentan la seguridad de los medicamentos, ya que se podrían disminuir los errores de dispensación si los medicamentos se imprimiesen a demanda.
- La obtención de sistemas multi-fármacos, “polipíldoras”, que mejoran la adherencia al tratamiento.
- Posibilidad de reducir costes, asociado a las tareas / horas de trabajo.

Sin embargo, también presentaron algunas preocupaciones²⁶:

- Se cuestionaban la seguridad del medicamento, si la dosis estaba bien distribuida, o si era exacta, qué semivida tendrían los fármacos incluidos en este tipo de medicamentos y si se podían almacenar a temperatura ambiente.
- Les interesaba saber cuál sería el tamaño de las formas farmacéuticas, ya que si fuesen muy grandes podría haber problemas de administración.
- Se preguntaban cuál sería el coste de los medicamentos 3D y si valdrían la pena.

En conclusión, los profesionales sanitarios vieron bastantes puntos positivos de la impresión 3D, especialmente para medicamentos pediátricos, con la obtención de “polipíldoras” y de medicamentos de pequeño tamaño que faciliten la administración, entre otros. Las dudas que les surgieron fueron también valoradas positivamente para tenerlas en cuenta en futuras investigaciones sobre la impresión 3D²⁶.

En resumen, la impresión 3D ofrece versatilidad y flexibilidad. Así, da la posibilidad de personalizar los medicamentos, pudiendo modificar la dosis, asociar más de un principio activo en una forma farmacéutica, controlar la liberación de los fármacos y crear nuevas geometrías y diseños. Además, reduce costes, es rápido y tiene mucho potencial²⁷.

Sin embargo, también tiene sus limitaciones. Por ejemplo, algunas técnicas de impresión 3D, como la SLA, utilizan materiales que no se conoce el efecto que pueden tener en la salud. Hay algunas resinas poliméricas que pueden presentar riesgos carcinogénicos, por lo que esto limita su uso. Además, hay técnicas (SLA, SLS o FDM) que necesitan láseres, fuentes de alta energía o calor, que pueden degradar los fármacos. En ocasiones, los medicamentos

requieren etapas de post-procesado, lo que alarga el proceso. Finalmente, una limitación importante es la escasa normativa y aspectos regulatorios, que complica los procesos de fabricación^{1,9,27}.

3.6. Aspectos regulatorios de la impresión 3D

Todavía hay muy poca normativa regulatoria en la impresión 3D de medicamentos. La existencia de un marco legal y regulatorio es un aspecto importante para que haya un mayor desarrollo de esta tecnología.

En 2017, la FDA publicó la primera directriz que se centra en los productos sanitarios obtenidos por impresión 3D. La guía aborda dos temas, las consideraciones técnicas sobre el diseño y la fabricación, y las consideraciones sobre los ensayos²⁸.

Esta guía recoge una serie de recomendaciones, no pretende abordar de manera exhaustiva todos los requisitos reglamentarios para establecer un sistema de calidad a la hora de fabricar un dispositivo. Por ello, el fabricante se podrá desviar de esta guía siempre que cumpla con la normativa de calidad aplicable a ese producto. Así que, tanto el proceso de fabricación como la puesta en el mercado están determinados por la normativa regulatoria del producto²⁸.

Este documento es una “guía de transición”, que representa las ideas iniciales de la agencia sobre esta tecnología emergente que puede tener un papel importante para la salud pública. Por ello, estas recomendaciones pueden cambiar a medida que se vaya desarrollando esta tecnología y se obtenga más información²⁸.

Ahora mismo la única norma disponible es la ISO/ASTM, que recoge algunos aspectos generales sobre la fabricación aditiva. Las normas principales son:

- Fabricación aditiva. Principios generales. Terminología (ISO/ASTM 52900:2015)
- Fabricación aditiva. Principios Generales. Parte 2: Visión general de categorías de procesos y de materias primas (ISO 17296-2:2015)
- Fabricación aditiva. Principios generales. Parte 3: Características principales y métodos de ensayo correspondientes (ISO 17296-3:2014)
- Fabricación aditiva. Principios generales. Parte 4: Visión general del intercambio de datos (ISO 17296-4:2014)

La EMA tiene como objetivo para 2025 conseguir la integración de la ciencia y la tecnología en el desarrollo de medicamentos, por lo que se espera que facilite la implementación de la impresión 3D y aborde los aspectos regulatorios²⁹

4. CONCLUSIONES

El avance de esta tecnología durante los últimos años ha supuesto un paso importante para todo tipo de industrias. Sin embargo, la impresión 3D puede suponer un cambio en la industria farmacéutica porque permite el paso de una medicina tradicional a una más especializada y centrada en las necesidades de cada individuo.

Como se ha descrito reiteradamente a lo largo de este trabajo, esta tecnología presenta múltiples beneficios para la industria farmacéutica, asociados a la posibilidad de personalización de los tratamientos. También tiene aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos, tanto en los estudios preclínicos y modelos animales, como en estudios clínicos, ya que permite obtener prototipos de los productos investigados de manera rápida.

Sin embargo, esta tecnología necesita mejorar algunos aspectos tales como los materiales que se utilizan, que deben asegurar la estabilidad del fármaco y ser biocompatibles, investigar la seguridad de los medicamentos obtenidos, y establecer un marco regulatorio específico y bien definido que facilite el registro de estos medicamentos.

Todavía es una tecnología relativamente nueva en el sector farmacéutico, pero la comercialización del Spritam tras su aprobación por la FDA ha motivado a la industria para seguir investigando en este campo. Por eso, cada vez hay más publicaciones sobre sus posibles aplicaciones.

No solo la industria está interesada en la impresión 3D de medicamentos. También puede resultar útil en hospitales y oficinas de farmacia, para fabricar medicamentos personalizados a los pacientes de manera más rápida, segura y precisa que la que se usa actualmente.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Basit A. Recent innovations in 3D-printed personalized medicines: an interview with Abdul Basit. *Journal of 3D Printing in Medicine*. 2020; 4(1): 5-7.
2. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017; 108(1): 39-50.
3. Sculpteo. The History of 3D Printing: 3D Printing Technologies from the 80s to Today. [Internet]. [Consultado 8 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.sculpteo.com/en/3d-learning-hub/basics-of-3d-printing/the-history-of-3d-printing/>
4. Impresoras 3D. Breve Historia de la Impresión 3D. [Internet]. 2018. [Consultado 8 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.impresoras3d.com/breve-historia-de-la-impresion-3d/>
5. Jakus AE. Chapter 1 - An Introduction to 3D Printing - Past, Present, and Future Promise. En: Dipaola M, Wodajo FM, editors. *3D Printing in Orthopaedic Surgery*. Elsevier; 2019. p. 1-15.
6. Sánchez JD, Pérez de Perceval M, Moreno ML. Aplicabilidad Biosanitaria de la Impresión en Tres Dimensiones (3D). *Panorama Actual del Medicamento*. 2016; 40(398): 1068-1071.
7. Prada M, Serrano DR (dir). *Impresión 3D de Medicamentos: Principales Técnicas y Perspectivas de Futuro [Trabajo Fin de Grado]*. [Madrid]: Universidad Complutense; 2019.
8. Uziel A, Shpigel T, Goldin N, Lewitus DY. Three-Dimensional Printing for Drug Delivery Devices: A State-of-the-Art Survey. *Journal of 3D Printing in Medicine*. 2019; 3(2): 95-109.
9. Goole J, Amighi K. 3D Printing in Pharmaceuticals: A New Tool for Designing Customized Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 499(1-2): 376-394.
10. Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 109(12): 3535-3550.
11. Konta AA, García-Piña M, Serrano DR. Personalised 3D Printed Medicines: Which Techniques and Polymers Are More Successful? *Bioengineering*. 2017; 4(4): 79.
12. Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Md Badruddoza A, Md. Hossain S, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials-Process Perspective. En: Lamprou DA, editor. *3D Printing of Pharmaceuticals and Drug Delivery Devices*. Suiza: MDPI; 2020. p. 357-360.

13. Algahtani MS, Mohammed AA, Ahmad J. Extrusion-Based 3D Printing for Pharmaceuticals: Contemporary Research and Applications. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24(42): 4991-5008.
14. Pandey M, Choudhury H, Fern JLC, Kee ATK, Kou J, Jing JLJ, et al. 3D Printing for Oral Drug Delivery: A New Tool to Customize Drug Delivery. *Drug Delivery and Translational Research*. 2020; 10(4): 986-1001.
15. Zhu X, Li H, Huang L, Zhang M, Fan W, Cui L. 3D Printing Promotes the Development of Drugs. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020; 131: 110644.
16. Tan YJN, Yong WP, Kochhar JS, Khanolkar J, Yao X, Sun Y, et al. On-Demand Fully Customizable Drug Tablets Via 3D Printing Technology for Personalized Medicine. *Journal of Controlled Release*. 2020; 322: 42-52.
17. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intragastric Floating Delivery of Domperidone. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 2829.
18. Aprelia Pharmaceutical Company. Zipdose Technology - The World's First 3DP Dosage Form. [Internet]. [Consultado 24 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.aprelia.com/technology/zipdose>.
19. Wetherhold D, Beach L, Caputo K. Redefining Fast Melt for Pharma: Achieving High Drug Load with Rapid Dispersion Using 3D Printing. [Libro Blanco]. Aprelia Pharmaceutical. 2014.
20. Aprelia Pharmaceuticals. Spritam. [Internet]. 2021. [Consultado 25 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.spritam.com/#/hcp>.
21. Li Q, Wen H, Jia D, Guan X, Pan H, Yang Y, et al. Preparation and Investigation of Controlled-Release Glipizide Novel Oral Device with Three-Dimensional Printing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 525(1): 5-11.
22. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D Printing of Tablets Containing Multiple Drugs with Defined Release Profiles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 494(2): 643-650.
23. Gioumouxouzis CI, Baklavaridis A, Katsamenis OL, Markopoulou CK, Bouropoulos N, Tzetzis D, et al. A 3D Printed Bilayer Oral Solid Dosage Form Combining Metformin for Prolonged and Glimepiride for Immediate Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018; 120: 40-52.
24. NHS England, Medical Directorate, Medicines, Diagnostics and Personalised Medicine Unit, Ellen Graham. Improving Outcomes Through Personalised Medicine. 2016. p. 7.
25. Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, et al. Automated Therapy Preparation of Isoleucine Formulations Using 3D

- Printing for the Treatment of MSUD: First Single-Centre, Prospective, Crossover Study in Patients. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019; 567: 118497.
26. Rautamo M, Kvarnström K, Sivén M, Airaksinen M, Lahdenne P, Sandler N. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study Among Healthcare Professionals. *Pharmaceutics*. 2020; 12(3): 229.
27. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan K, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2016; 33(8): 1817-1832.
28. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. [Internet]. 2017. [Consultado 1 May 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices>
29. Prof. Guido Rasi. EMA Regulatory Science to 2025: Strategic reflection. [Internet]. Amsterdam: 2020. [Consultado 1 May 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf