



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS OBTENIDOS POR IMPRESIÓN 3D. MECANISMOS DE LIBERACIÓN Y FACTORES QUE INFLUYEN



ALBERTO MUÑOZ CARACUEL



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO. GRADO EN FARMACIA

Revisión bibliográfica

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS OBTENIDOS POR IMPRESIÓN 3D. MECANISMOS DE LIBERACIÓN Y FACTORES QUE INFLUYEN

Alumno: Alberto Muñoz Caracuel

Tutor: Carmen Ferrero Rodríguez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Sevilla, Septiembre de 2020

RESUMEN

Los sistemas de liberación controlada son formas de dosificación que permiten la liberación del fármaco a una velocidad y/o en una localización determinadas, para conseguir valores adecuados de biodisponibilidad y garantizar un correcto efecto farmacoterapéutico en el paciente. Los métodos convencionales utilizados para fabricar estos sistemas están siendo superados por técnicas más competitivas e innovadoras como, por ejemplo, la impresión 3D, que permite fabricar geometrías complejas que amplían las posibilidades de control sobre la liberación del fármaco. La comercialización del primer medicamento fabricado por impresión 3D (SPRITAM®) en 2015 ha aumentado considerablemente el interés por esta técnica. Las tecnologías de impresión 3D con mayor aplicación farmacéutica son: estereolitografía (SLA), sinterización selectiva por láser (SLS), impresión por deposición de aglutinante (BJ), extrusión por jeringa (SE) y modelado por deposición fundida (FDM), siendo esta última la más recurrente en la fabricación de sistemas de liberación controlada.

A lo largo de este trabajo se analizan diferentes sistemas de liberación controlada obtenidos por algunas de las tecnologías mencionadas, y se evalúa cómo influyen las variables de formulación y/o parámetros de impresión en el comportamiento de liberación del fármaco.

El uso de polímeros formadores de sistemas matriciales inertes (como ácido poliláctico o etilcelulosa) y/o hidrosolubles (como alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa), así como la ratio fármaco/polímero, son aspectos clave a tener en cuenta en la formulación de estos sistemas.

Entre los parámetros de impresión, la geometría del sistema y el área expuesta al medio de disolución influyen en la velocidad de liberación del fármaco, existiendo una relación lineal entre el área superficial y la velocidad de disolución. El patrón y densidad de relleno son fundamentales para el control de la flotación del sistema y de la liberación del fármaco. Por último, el diseño de sistemas multicompartimentales, que combinan distintos mecanismos de liberación, demuestra el carácter versátil de las técnicas de impresión 3D.

Palabras clave: Liberación controlada, impresión 3D, formulación, parámetros de impresión.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	11
2.1. OBJETIVO GENERAL	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. METODOLOGÍA	12
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. INFLUENCIA DE LA FORMULACIÓN EN EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN	14
4.2. INFLUENCIA DEL DISEÑO ESTRUCTURAL EN EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN	17
4.2.1. <i>SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA</i>	17
4.2.1.1. ÁREA	17
4.2.1.2. GEOMETRÍA.....	18
4.2.1.3. PATRÓN Y/O DENSIDAD DE RELLENO	20
4.2.1.4. SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALES	21
4.2.1.4.1. <i>DUOTABLET</i>	21
4.2.1.4.2. <i>POLYPILL</i>	22
4.2.2. <i>SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DIRIGIDA</i>	25
4.2.2.1. PATRÓN Y/O DENSIDAD DE RELLENO	26
4.2.2.2. SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALES	31
4.2.2.2.1. <i>TiD</i>	31
5. CONCLUSIONES	34
6. REFERENCIAS	35

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de liberación controlada son formas de dosificación que liberan un fármaco a una velocidad y/o en una localización determinada en función de las necesidades de un organismo durante un periodo de tiempo específico. Tienen como objetivo mantener constantes los niveles plasmáticos del fármaco durante un período de tiempo, consiguiendo alcanzar el efecto terapéutico deseado de forma eficaz y segura.

La tecnología convencional utilizada para la producción de sistemas de liberación inmediata (por ejemplo, la compresión directa) ha evolucionado progresivamente hacia tecnologías de fabricación multietapa, tales como los procesos de granulación, extrusión o recubrimiento, para desarrollar sistemas de liberación controlada (Goole and Amighi, 2016).

Hoy en día, debido a los recientes avances en bioterapia y medicina personalizada, se han introducido nuevos conceptos de formulación así como métodos de fabricación más sofisticados. Entre ellos se incluye la impresión tridimensional (3DP), una tecnología que surgió a mediados de la década de 1980 para el desarrollo rápido de prototipos en áreas como la industria automotriz, electrónica o médica. A diferencia de la fabricación tradicional, la 3DP produce estructuras gracias a la deposición, unión o polimerización de materiales en capas sucesivas, utilizando para ello datos tridimensionales de diseño asistido por ordenador (CAD) (Goole and Amighi, 2016; Lim et al., 2018).

En comparación con otros procesos farmacéuticos, la impresión 3D permite fabricar geometrías complejas que abren posibilidades en el control de liberación del fármaco. Además, facilita la personalización de los tratamientos, ajustando la dosis a las necesidades de cada paciente y mejorando la adherencia. Por último, con la fabricación de lotes pequeños e individualizados se consigue un ahorro de costes y la posibilidad de fabricar bajo demanda a nivel hospitalario o, por ejemplo, en situaciones de emergencia (Norman et al., 2017).

En 1986 Charles Hull desarrolló la primera impresora 3D mediante la tecnología de estereolitografía (*Stereolithography Apparatus*, SLA). Esta impresora permite la creación rápida de prototipos mediante la fotopolimerización de polímeros líquidos sensibles a la

luz por irradiación de una fuente de láser ultravioleta (UV). Posteriormente, surgieron muchas otras tecnologías (Lim et al., 2018), como se describe más adelante.

Sería el 3 de agosto de 2015 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la comercialización de SPRITAM®, un producto antiepiléptico (levetiracetam) bucodispersable desarrollado por impresión 3D (Goole and Amighi, 2016). La estructura porosa creada por el proceso de impresión 3D mediante la unión de polvo sin compresión permite la disgregación inmediata del medicamento cuando se administra con un sorbo de agua (Norman et al., 2017).

El registro de búsquedas con los términos “three-dimensional printing”, “controlled release” y “tablet” realizadas en la base de datos Scopus desde el 2000 hasta la actualidad demuestra el interés creciente de esta tecnología, tal y como se puede comprobar en la Figura 1.

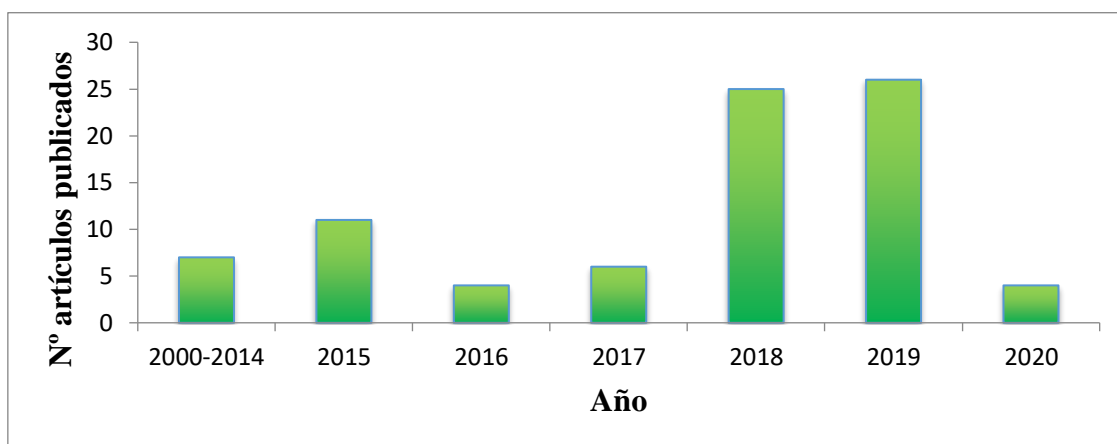


Figura 1. Artículos publicados entre 2000 y 2020 en la base de datos Scopus usando las palabras clave “three-dimensional printing”, “controlled release” y “tablet”.

Como se ha comentado anteriormente, dentro del término impresión tridimensional se engloban diferentes tecnologías, entre las cuales existen diferencias que nos permitirán el desarrollo de unos productos u otros. Las tecnologías 3D actuales se pueden clasificar en cinco grandes categorías, en función del tipo de tecnología de base, el tipo de máquina y la física de transformación del material. Cada categoría presenta unos principios de funcionamiento que limitan el tipo de material a utilizar (Lim et al., 2018).

En la Tabla 1 se recogen dichas categorías y, dentro de cada una de ellas, se señalan en negrita aquellas con mayor aplicación farmacéutica.

Tabla 1. Clasificación de las tecnologías de impresión 3D (basado en Lim et al., 2018).

TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D	TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D CON APLICACIÓN FARMACÉUTICA
Polimerización líquida (VP)	Estereolitografía (SLA) Procesamiento digital de luz (DLP) 2-Fotón polimerización (2PP) Producción continua de interfaz líquida (CLIP)
Fusión de lecho de polvo (PBF)	Sinterización selectiva por láser (SLS)
Extrusión de material (ME)	Modelado por deposición fundida (FDM) Extrusión por jeringa (SE)
Moldeo por inyección (MJ)	Inyección de material (MJ) Deposición de aglutinante (BJ)
Deposición directa de energía (DED)	---

Gran parte de los artículos consultados en este estudio utilizan como método de impresión el **modelado por deposición fundida (FDM)**, ya que el vencimiento de las patentes de esta tecnología permitiría la producción de dispositivos por impresión 3D a un coste relativamente bajo. Esta tecnología (Figura 2) permite la fabricación de dispositivos por la deposición capa a capa de filamentos poliméricos termoplásticos de alto punto de fusión que, al pasar por una boquilla a alta temperatura, adquieren una consistencia semi-líquida. El filamento se deposita sobre una plataforma, que también puede calentarse, en las dimensiones x-y, creando una capa del objeto a imprimir. A continuación, la plataforma baja en el eje z y se deposita la siguiente capa. De esta manera, un objeto puede fabricarse en tres dimensiones y en cuestión de minutos (Goyanes et al., 2015b; Skowrya et al., 2015). El fármaco puede dosificarse mediante difusión pasiva, sumergiendo el filamento polimérico en una solución saturada del fármaco (Skowrya et al., 2015), o extruyendo conjuntamente el fármaco y el polímero en un único filamento mediante la técnica de extrusión por fusión en caliente (HME). HME es una técnica ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, en la que las

materias primas son extruidas a través de un tornillo giratorio a temperaturas elevadas produciendo filamentos uniformes (Goyanes et al., 2015b). La principal desventaja de la tecnología FDM radica en el uso de calor, que no es adecuado para fármacos y excipientes termolábiles (Lim et al., 2018).

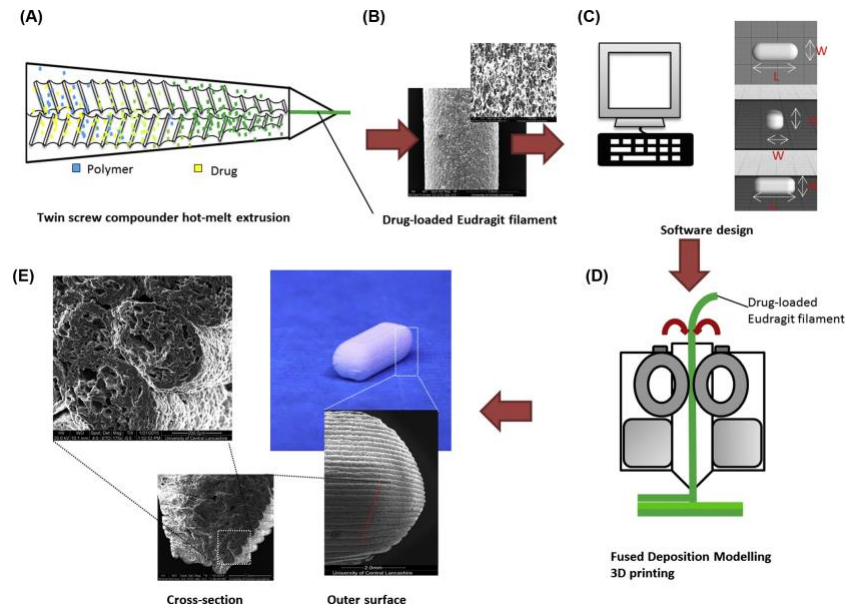


Fig. 2. Esquema de la fabricación de sistemas de liberación controlada por FDM. (A y B) producción de filamentos de polímero y fármaco mediante HME, (C y D) diseño tridimensional e impresión, (E) visualización de los imprimidos por SEM (Pietrzak et al., 2015).

La **extrusión por jeringa (SE)**, a diferencia de la tecnología FDM, crea imprimidos sin aplicación de calor, mediante la presión ejercida por un pistón sobre una pasta o gel termolábil, que es extruida por la boquilla de una jeringa en el orden de picolitros (Figura 3). Las extrusiones a menudo usan sólo una pequeña cantidad de muestra, en el rango de 3 a 5 ml, en comparación con unos pocos cientos de gramos para otras tecnologías. Esta técnica proporciona una alta resolución espacial y facilita la codeposición simultánea de múltiples tintas, permitiendo la fabricación de imprimidos con distribuciones de diferentes fármacos en localizaciones concretas. Es una de las técnicas más biocompatibles para imprimir materiales celulares, ya que no requiere el uso de temperaturas elevadas (Kyobula et al., 2017; Lim et al., 2018).

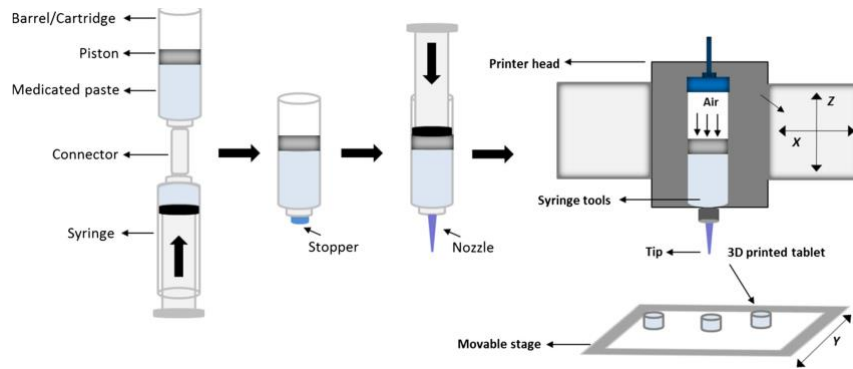


Fig 3. Ilustración esquemática del proceso de extrusión por jeringa (Khaled et al., 2018).

Dentro de las tecnologías de inyección, la **impresión por deposición de aglutinante (BJ)** permite la creación de estructuras con alta porosidad destinadas a la fabricación de formas de dosificación de liberación rápida. Un lecho de polvo no unido formado por fármaco y excipientes sirve como material de soporte sobre el cual se rocía el líquido aglutinante en pequeñas gotas a velocidades, movimientos y tamaños precisos (Figura 4). Esta tecnología se asemeja a técnicas convencionales como la granulación, permitiendo procesar una amplia gama de materias primas (Norman et al., 2017). Otra de las ventajas de esta técnica es que puede adaptarse mejor a la fabricación de formas de dosificación en comparación con la tecnología FDM, ya que los materiales de partida (polvos y soluciones aglutinantes) se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica. Sin embargo, tiene como inconveniente el proceso adicional de secado para eliminar el solvente residual y la necesidad de mejorar la resistencia física de la estructura (Shi et al., 2019).

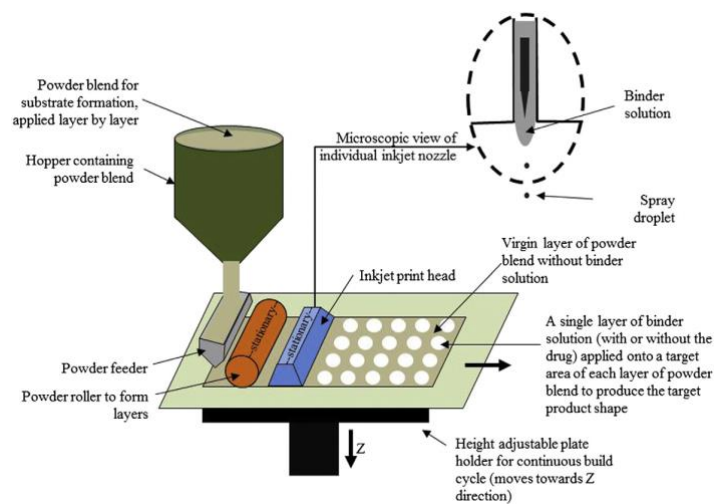


Fig 4. Esquema del proceso de impresión por deposición de aglutinante (Norman et al., 2017).

Dentro de las técnicas de polimerización líquida, la **estereolitografía (SLA)** consiste en la fabricación de dispositivos a partir de polímeros líquidos que polimerizan entre sí por la irradiación con fuentes de luz de alta energía como la ultravioleta (Figura 5). La principal limitación de esta técnica es la baja disponibilidad de materias primas fotopolimerizables. También pueden producir genotoxicidad por la formación de estructuras tóxicas resultantes de la modificación química tras la irradiación (Norman et al., 2017). Como ventajas destaca la rapidez de fabricación y la alta resolución. Además, es una técnica muy versátil, puesto que el fármaco puede mezclarse con el fotopolímero antes de la impresión. Una ventaja adicional es que el calor localizado es mínimo durante la impresión, ofreciendo una alternativa para la fabricación de dispositivos con materiales termolábiles, una de las limitaciones de la tecnología FDM (Wang et al., 2016).

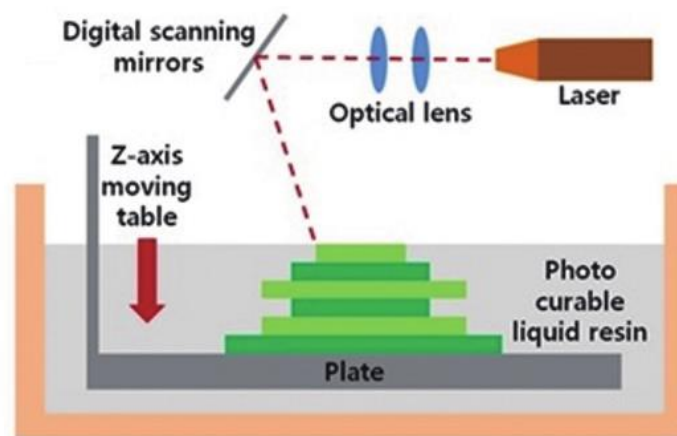


Fig 5. Esquema del proceso de impresión por SLA (Ahn et al., 2016).

Dentro de las técnicas de fusión de lecho de polvo, la **sinterización selectiva por láser (SLS)** es una tecnología relativamente nueva que funciona uniendo selectivamente partículas de alto punto de fusión con aglutinantes de bajo punto de fusión en un lecho de polvo. El calor irradiado proviene de fuentes de luz de alta energía como la ultravioleta (Figura 6), permitiendo la fabricación de estructuras con alta resolución (Norman et al., 2017). El polvo no sinterizado permanece suelto y podría reutilizarse, minimizando el desperdicio de material y promoviendo el reciclaje de la materia prima. Además, se trata de una tecnología más compleja que las anteriores, pero también más

rentable en términos de coste-eficiencia. En comparación con las tecnologías descritas anteriormente, SLS es más económica que FDM, BJ y SLA (Fina et al., 2018).

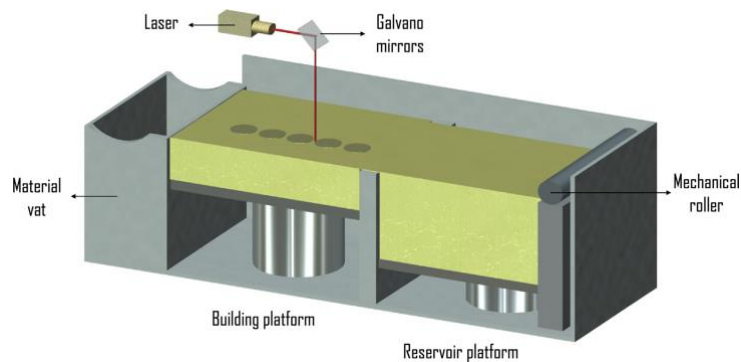


Fig 6. Ilustración gráfica de una impresora 3D con técnica de impresión SLS (Awad et al., 2020).

Independientemente de la tecnología seleccionada, la impresión tridimensional permite desarrollar sistemas que modifiquen la biodisponibilidad de principios activos mediante la obtención de formas geométricas complejas, la fabricación de dispositivos multicompartimentales con varios fármacos y diferentes cinéticas de liberación, la distribución precisa de los diferentes componentes en el propio dispositivo enfocados a una liberación concreta, etc. Todo ello lleva a ofrecer una vía muy interesante hacia la personalización, mejorando la adherencia del paciente al tratamiento, así como la eficacia terapéutica, y disminuyendo las reacciones adversas (Lim et al., 2018).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo central del trabajo es evaluar el efecto de las variables de formulación y/o impresión en el comportamiento de liberación del fármaco a partir de sistemas de liberación controlada obtenidos por impresión 3D.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar los tipos de sistemas de liberación controlada desarrollados por impresión 3D y las tecnologías empleadas.
- Analizar la metodología de los estudios *in vitro* de liberación del fármaco a partir de estos sistemas.
- Evaluar la influencia de las variables de formulación y/o impresión en el comportamiento de liberación del fármaco.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura relacionada con las tecnologías de impresión 3D dirigidas a la obtención de sistemas de liberación controlada de fármacos en la base de datos Scopus. Se trata de una base de datos bibliográfica de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas que abarca aproximadamente 18.000 títulos de más de 5.000 editores internacionales, incluyendo la cobertura de 16.500 revistas revisadas por pares de las áreas de ciencias, tecnología, medicina y ciencias sociales, incluyendo artes y humanidades. Gracias al convenio que la Universidad de Sevilla tiene con esta base de datos, hay una gran disponibilidad de acceso a los artículos completos.

Para la búsqueda bibliográfica se combinaron las palabras clave “three-dimensional printing”, “controlled release” y “tablet”, desde el 2000 hasta el 2020, obteniéndose un total de resultados de 83. Durante el proceso de filtrado, primeramente se seleccionaron los artículos en función de sus títulos y resúmenes, en un segundo paso se llevó a cabo la descarga de los mismos y, finalmente, su lectura completa desde un punto de vista crítico.

Criterios generales de selección: que el idioma empleado fuera el inglés, que los artículos tuvieran como fenómeno de interés los sistemas de liberación controlada para vía oral obtenidos por impresión 3D, que evaluaran la influencia de la formulación y/o tecnología de impresión en el comportamiento *in vitro* de liberación del fármaco.

Criterios generales de exclusión: artículos centrados en sistemas de liberación inmediata obtenidos por impresión 3D y aquellos de los que no se tiene acceso al artículo completo.

Se realizó asimismo una clasificación de los artículos en función del grado de coincidencia de éstos con los objetivos de la revisión (Tabla 2).

Tabla 2. Grado de coincidencia de los artículos revisados con los objetivos propuestos.

GRADO	Nº DE ARTÍCULOS
Alto	30
Medio	41
Bajo	12

De los 30 artículos de interés alto, no se pudo tener acceso a 6, por lo que el número total de artículos descargados para revisar fue de 24. De estos 24, 3 de ellos fueron de revisión y los 21 restantes empíricos. De los artículos de interés medio, se seleccionaron 4, siendo el total de artículos revisados de 28.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se describen aspectos de formulación y tecnológicos de aquellos sistemas de liberación controlada obtenidos por técnicas de impresión 3D revisados. Se presta especial atención a la metodología de los estudios *in vitro* de liberación del fármaco y a los factores que influyen en el comportamiento de liberación de los mismos.

4.1. INFLUENCIA DE LA FORMULACIÓN EN EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN

En la bibliografía consultada se describen sistemas de liberación controlada obtenidos a partir de dispersiones sólidas del fármaco con polímeros formadores de sistemas matriciales. Estos polímeros pueden dar lugar a sistemas matriciales inertes, como es el caso del ácido poliláctico (PLA), etilcelulosa o copolímeros metacrílicos (Eudragit® RS), o a sistemas matriciales hidrófilos, como en el caso de la hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) o el alcohol polivinílico (PVA). También es posible encontrar una combinación de ambos tipos.

En sistemas matriciales inertes, el mecanismo de liberación fundamental es la difusión del fármaco a través de los pequeños canales tortuosos creados por el polímero insoluble. En sistemas matriciales hidrófilos, los mecanismos que rigen la liberación del fármaco vienen dados por la suma de las contribuciones de la difusión del fármaco desde la matriz hacia el medio de disolución, y por la erosión de las capas superficiales del dispositivo, es decir, la disolución del polímero matricial. El predominio de uno u otro mecanismo depende de diferentes factores como la solubilidad del fármaco y la naturaleza de los excipientes (Goyanes et al., 2015a).

Fina et al. (2018) elaboraron sistemas cilíndricos (Figura 7) mediante sinterización selectiva por láser (SLS) usando paracetamol como fármaco modelo (5% p/p) y diferentes polímeros farmacéuticos (óxido de polietileno, Eudragit® L100-55, etilcelulosa, Eudragit® RL).

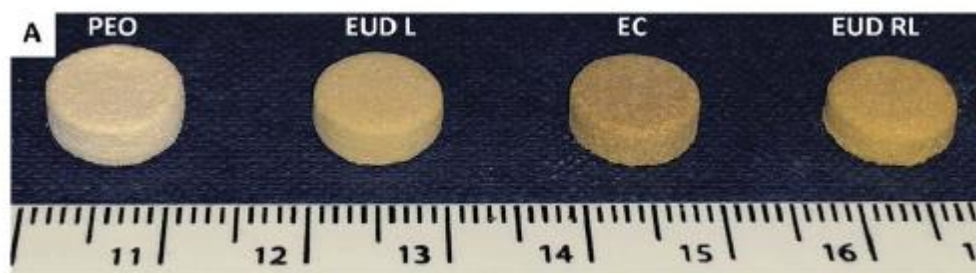


Fig 7. Sistemas cilíndricos de diferente formulación obtenidos por SLS (Fina et al., 2018).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en un aparato de disolución USP II a 50 rpm en medios de disolución que simulan el ambiente gástrico, intestinal y colónico. En lo que se refiere al efecto del tipo de polímero (Figura 8), los sistemas elaborados con óxido de polietileno fueron los que mostraron el perfil más rápido de liberación del fármaco, seguidos de aquellos elaborados con Eudragit® RL, un polímero insoluble en agua pero muy permeable. Debido a las características entéricas de Eudragit® L100-55, la liberación del fármaco fue lenta en las primeras 2h a pH gástrico y se aceleró a pH 5.5. La liberación más lenta se obtuvo a partir de los imprimidos de etilcelulosa, un polímero insoluble en agua.

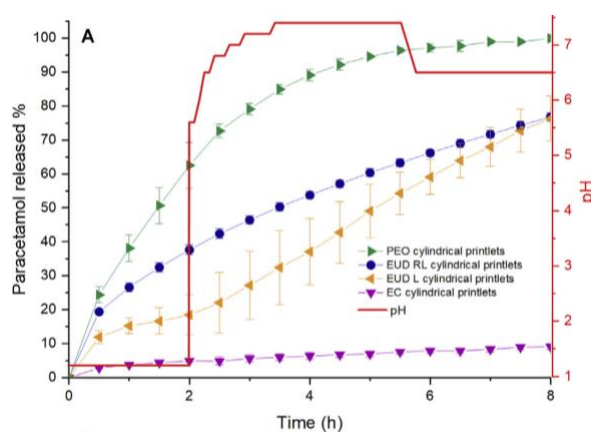


Figura 8. Perfiles de disolución del fármaco a partir de sistemas cilíndricos obtenidos por SLS. La línea roja muestra los valores de pH del medio ácido durante las primeras 2h, seguido de la exposición a pH básico en un test de disolución dinámico (Fina et al., 2018).

Goyanes et al. (2015b) fabricaron *DuoCaplets* (dispositivos con forma de cápsula) con PVA y paracetamol y cafeína como fármacos modelo, usando una combinación de las tecnologías HME y FDM dual (con doble boquilla). Elaboraron cuatro filamentos con

diferente composición y proporción (paracetamol al 4.3 y 8.2 % p/p y cafeína al 4.7% y 9.5 % p/p) con los que obtuvieron cuatro *DuoCaplets*, dos de alta dosis y dos de baja dosis, formando el compartimento interior con paracetamol y el exterior con cafeína, y al revés (Figura 9).

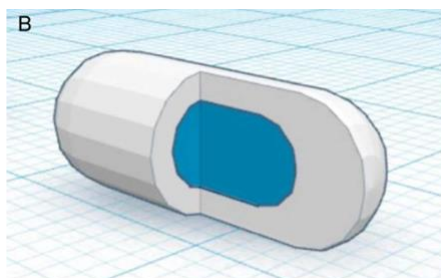


Figura 9. Representación de *DuoCaplet* (Goyanes et al., 2015b).

Los estudios de liberación *in vitro* se llevaron a cabo en un aparato de disolución USP-II, simulando las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal en ayunas, y a una velocidad de agitación de 50 rpm. Los *DuoCaplets* con menor dosis de fármacos dieron lugar a velocidades de liberación menores (Figura 10). La mayor proporción de polímero matricial supone una mayor barrera de difusión y, por tanto, una menor cantidad de moléculas de fármaco que entran en disolución por unidad de tiempo. Por otro lado, a igualdad de proporción de polímero matricial, los resultados de velocidad de disolución fueron mayores cuando la cafeína se localiza en la capa externa. Este hecho se explica por las interacciones existentes entre el paracetamol y el PVA. Los datos de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) muestran que la temperatura de transición vítrea del PVA aumenta al interaccionar con el paracetamol, lo que indica que existe una buena dispersión sólida dentro de la matriz polimérica. Esta interacción es la responsable de que el paracetamol exista en forma amorfa, mientras que la cafeína está en forma cristalina. El PVA presenta un grupo hidroxilo en su estructura, que puede formar puentes de hidrógeno con el paracetamol, que tiene más de una posición posible para su formación; sin embargo, la cafeína presenta grupos metilo, que impiden estéricamente la formación de puentes de hidrógeno con los grupos carbonilo. Este estudio demuestra, por tanto, que es posible modificar la liberación de los fármacos mediante la disposición de los mismos en los compartimentos y la proporción de PVA, puesto que la liberación desde la capa interna no se inicia hasta que la capa externa está

prácticamente disuelta, lo que indica que el mecanismo de liberación preferente es la erosión del polímero.

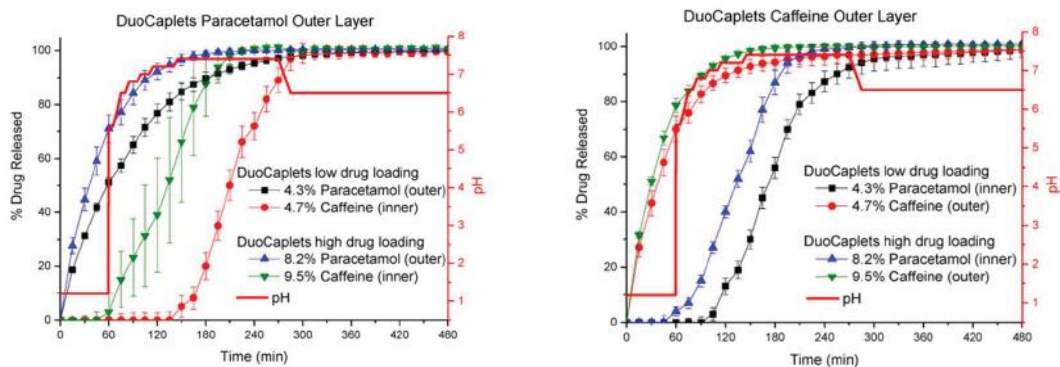


Figura 10. Perfiles de disolución del fármaco a partir de *DuoCaplets* (Goyanes et al., 2015b).

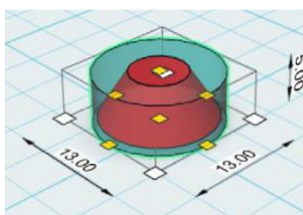
4.2. INFLUENCIA DEL DISEÑO ESTRUCTURAL EN EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN

4.2.1. SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

4.2.1.1. ÁREA

La impresión 3D permite, mediante el diseño por ordenador, la modificación del perfil de liberación de los dispositivos gracias al control del área expuesta al medio de disolución. Tagami et al. (2018) fabricaron, mediante la técnica FDM con doble boquilla, diferentes tipos de dispositivos con distintos compartimentos compuestos por calceína-PVA/PVA y calceína-PVA/PLA. El alcohol polivinílico (PVA) se utiliza como excipiente soluble en agua y el ácido poliláctico (PLA) como excipiente insoluble en agua que degrada lentamente. Los filamentos de PVA dosificados con fármaco se obtienen por extrusión por fusión en caliente (HME). Los dispositivos se diseñaron para estudiar la influencia del área superficial expuesta del compartimento con fármaco en su velocidad de disolución (Figura 11).

Tablet with increasing SA



Tablet with decreasing SA

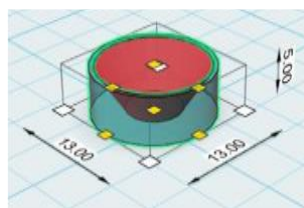


Figura 11. Dispositivos de calceína-PVA/PLA diseñados con aumento o disminución del área superficial expuesta del componente con fármaco (Tagami et al., 2018).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en agua con una alta velocidad de agitación (250 rpm) para favorecer la disolución del imprimido en todas direcciones y disminuir el tiempo de medida. Los resultados mostraron que la velocidad de disolución del fármaco se correlacionaba linealmente con la variación del área, de forma que la velocidad de disolución del fármaco aumentaba linealmente para un imprimido cuya área superficial se incrementaba linealmente y disminuía linealmente para el imprimido con una disminución lineal del área (Figura 12).

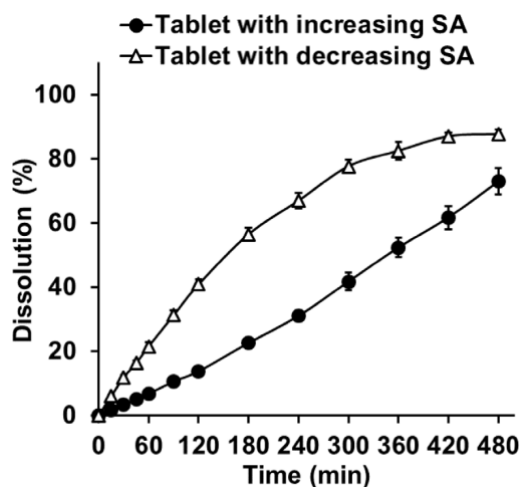


Figura 12. Perfiles de disolución de dispositivos de calceína-PVA/PLA con áreas de liberación variables (Tagami et al., 2018).

4.2.1.2. GEOMETRÍA

Goyanes et al. (2015a) diseñaron cinco sistemas a partir de PVA, con diferentes valores de superficie/volumen y un contenido de paracetamol de, aproximadamente, 4% p/p.

Los filamentos dosificados con fármaco se obtuvieron por HME y se imprimieron cinco geometrías distintas (cúbica, piramidal, cilíndrica, esférica y toroide) con iguales valores de área expuesta mediante la técnica FDM (Figura 13).

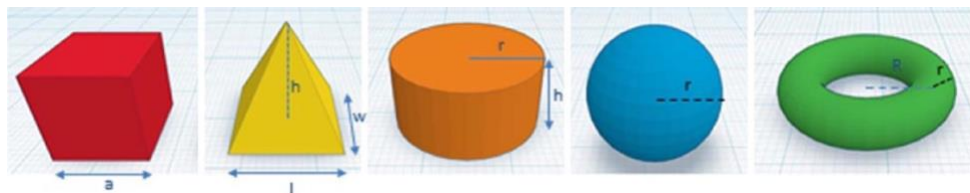


Figura 13. Geometrías impresas en 3D (de izquierda a derecha: cúbica, piramidal, cilíndrica, esférica y toroide) (Goyanes et al., 2015a).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en un aparato de disolución USP II a 50 rpm, usando como medio de disolución tampón fosfato a pH 6.8. En la Figura 14 se representan las diferentes velocidades de disolución para cada dispositivo. Los valores más bajos de porcentaje de fármaco disuelto se obtuvieron a partir de las formas cilíndrica y esférica, aquellas que poseen los valores más bajos de área superficial/volumen. Los resultados de este estudio demuestran que la impresión 3D permite modificar la cinética de liberación de sistemas matriciales regidos por procesos de erosión como mecanismo de liberación, diseñando estructuras con valores de superficie/volumen concretos.

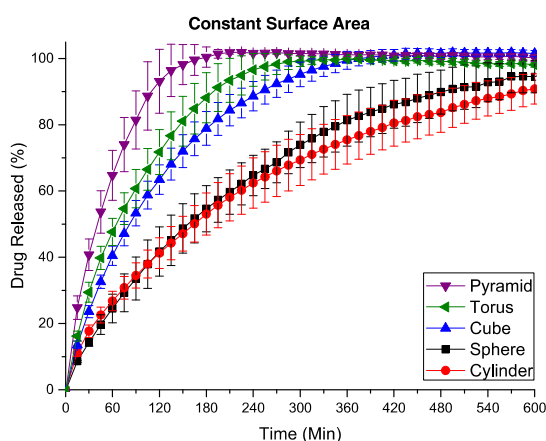


Figura 14. Perfiles de disolución de paracetamol a partir de impresos con distintas geometrías y área superficial constante (275 mm²) (Goyanes et al., 2015a).

4.2.1.3. PATRÓN Y/O DENSIDAD DE RELLENO

Un factor de impresión que puede influir en la velocidad de liberación es el porcentaje de relleno, que depende del volumen no impreso de los sistemas o porosidad, que a su vez se determina por la suma de las aberturas diseñadas previamente y los volúmenes de los poros formados durante el proceso de impresión. La porosidad depende tanto de la formulación como de la tecnología de impresión.

Jamróz et al. (2020) diseñaron sistemas bicompartimentales de bicalutamida con un compartimento de liberación inmediata (100% filamento fármaco-Kollicoat® IR) y prolongada (75% filamento fármaco-Kollicoat® IR y 25% PLA). Como tecnología de impresión se usó la técnica FDM con un sistema dual que permite la co-extrusión de ambos tipos de filamentos. Se ensayó un patrón de relleno rectilíneo con densidades de relleno de 100 y 50% y un patrón hexagonal con densidad de relleno del 25% (Figura 15).



Figura 15. Sistemas bicompartimentales con porcentajes de relleno de 100, 50 y 25%, respectivamente (Jamróz et al., 2020).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en condiciones *sink* en un aparato de disolución de paletas, usando como medio de disolución solución acuosa de lauril sulfato sódico al 1% y una velocidad de agitación de 50 rpm. La capacidad que posee el medio de disolución para penetrar en los compartimentos se relaciona directamente con el patrón de impresión y la densidad de relleno. Los resultados revelaron que, al aplicar un patrón de relleno rectilíneo, la densidad de relleno aumentó, disminuyendo la penetración del disolvente, dificultando la disolución del fármaco y disminuyendo la velocidad de liberación.

Goyanes et al. (2014) también analizaron el efecto del porcentaje de relleno en las características de liberación de sistemas impresos en 3D por FDM a partir de PVA y con fluoresceína como fármaco modelo. El ensayo de liberación se realizó en un aparato

USP-II a 50 rpm y usando tampón bicarbonato a pH 6.8 como medio de disolución. Los resultados mostraron que, a mayor porcentaje de relleno, menor velocidad de disolución de los dispositivos, por lo que este factor permite el control de la velocidad de liberación del fármaco (Figura 16).

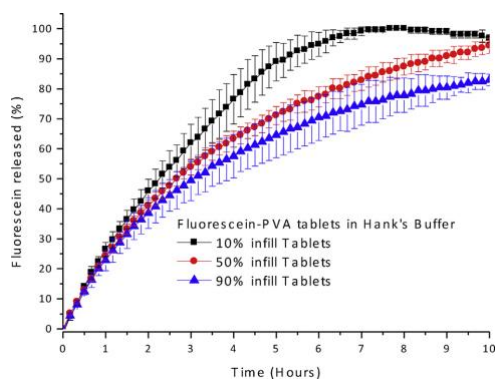


Figura 16. Perfiles de disolución de imprimidos con porcentajes de relleno de 90, 50 y 10% (Goyanes et al., 2014).

4.2.1.4. SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALES

4.2.1.4.1. DUOTABLET

La impresión 3D se diferencia de otros métodos convencionales para fabricar sistemas matriciales en que es capaz de combinar uno o más tipos de filamentos dispuestos espacialmente de forma concreta, creando compartimentos con diferentes proporciones de polímeros que permiten la liberación modificada del principio activo. Así, Li et al. (2017) diseñaron *DuoTablets* de PVA dosificados con glipizida. Se trata de dispositivos de doble cámara compuestos por un imprimido con una dosis de glipizida del 4.8% p/p dentro de otro con una dosis del 2.2% p/p (Figura 17). Los filamentos dosificados con fármaco se obtuvieron por HME y las *DuoTablets* se imprimieron usando la técnica FDM con doble boquilla.

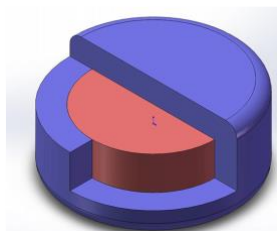


Figura 17. Representación de una *DuoTablet* (corte transversal) (Li et al., 2017).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo usando un aparato de disolución USP-II a 50 rpm y tampón fosfato pH 6.8 como medio de disolución. Aproximadamente, el 90% del fármaco de la capa externa se liberó en las dos primeras horas, mientras que la capa interna presentó un tiempo de latencia de 85 min, no iniciándose la liberación del fármaco hasta que la capa externa estuvo prácticamente disuelta (Figura 18). El análisis cinético del perfil de liberación reveló que la difusión a través de la capa de gel de PVA y la erosión fueron los mecanismos predominantes de liberación. Como se ha comentado anteriormente, las *DuoTablets* permiten obtener una liberación sostenida del fármaco. El compartimento exterior actúa liberando una cantidad suficiente y necesaria para conseguir la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, el compartimento interior libera una cantidad adecuada y constante para mantener los niveles plasmáticos constantes.

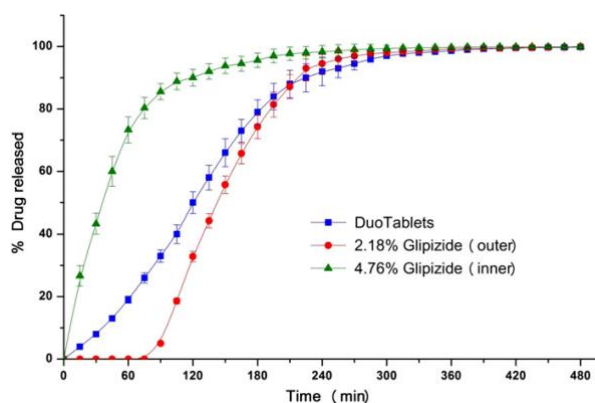


Figura 18. Perfiles de disolución de glipizida a partir de *DuoTablets*: *DuoTablets* con 2.18% de fármaco en la capa externa y 4.76% de fármaco en el núcleo; *DuoTablets* con 2.18% de fármaco en la capa externa y núcleo sin fármaco; *DuoTablets* con capa externa sin fármaco y 4.76% de fármaco en el núcleo (Li et al., 2017).

4.2.1.4.2. POLYPILL

La impresión 3D también permite la formación de dispositivos multicompartimentales que combinan distintos fármacos (*polypills*). Los compartimentos son independientes, están separados por capas de unión y pueden formularse con o sin disgregantes para producir la separación o no de los compartimentos del dispositivo.

Khaled et al. (2015a) desarrollaron este tipo de dispositivos multicompartimentales con hasta cinco fármacos distribuidos entre un compartimento de liberación inmediata con

disgregante y tres compartimentos de liberación prolongada con HPMC, usando la tecnología de extrusión por jeringa (Figura 19).

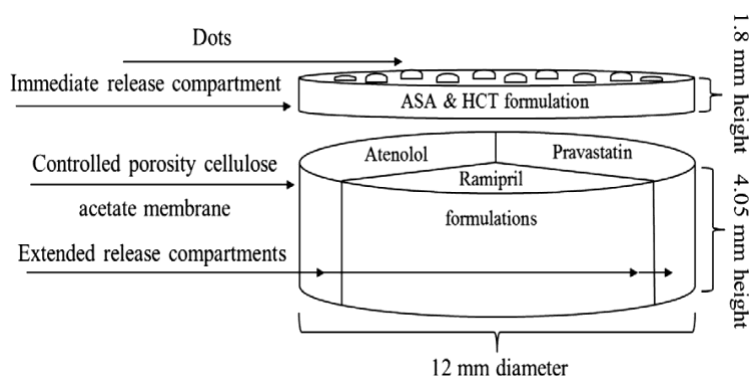


Figura 19. Representación esquemática del diseño *polypill* con compartimentos de liberación inmediata y prolongada (Khaled et al., 2015a).

Los estudios de liberación se llevaron a cabo en un aparato USP tipo I a 50 rpm, usando como medio de disolución tampón fosfato pH 6.8 con 0,5% de Tween 80% v/v. Los resultados (Figura 20) mostraron que más del 75% de la aspirina y la hidroclorotiazida (fármacos en el compartimento de liberación inmediata) se liberaron dentro de los primeros 30 minutos, debido a la inclusión del disgregante, que absorbe agua rápidamente e hincha dando lugar a la rápida disgregación de esta parte del dispositivo. Atenolol, pravastatina y ramipril (fármacos en los compartimentos de liberación prolongada) se liberaron de forma sostenida durante un período de 720 minutos, con porcentajes de liberación del 69%, 81% y 66%, respectivamente. Esto se debe a la rápida hidratación de la HPMC, que gelifica y forma una matriz hidrófila que enlentece la liberación del fármaco.

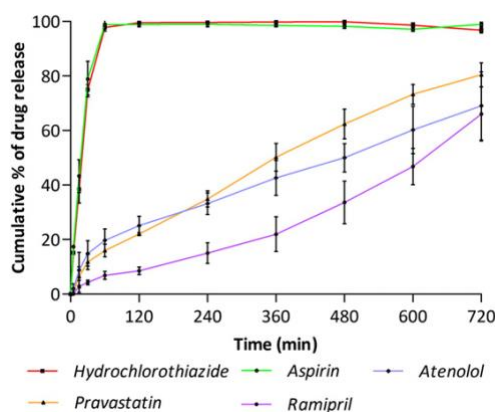


Figura 20. Perfiles de disolución de los fármacos a partir de los distintos compartimentos del diseño *polypill* (Khaled et al., 2015a).

Por medio de la misma tecnología, Khaled et al. (2015b) fabricaron *polypills* con dos compartimentos independientes separados por una capa de unión: un compartimento matricial con nifedipino y glipizida y un compartimento osmótico con captopril. En la formulación de la capa de unión intervienen disgregantes, para así permitir la separación inmediata de ambos compartimentos (Figura 21). El sistema combina, por tanto, dos mecanismos de liberación independientes: mediante difusión a través de la capa de gel y liberación osmótica a través de una capa de porosidad controlada.

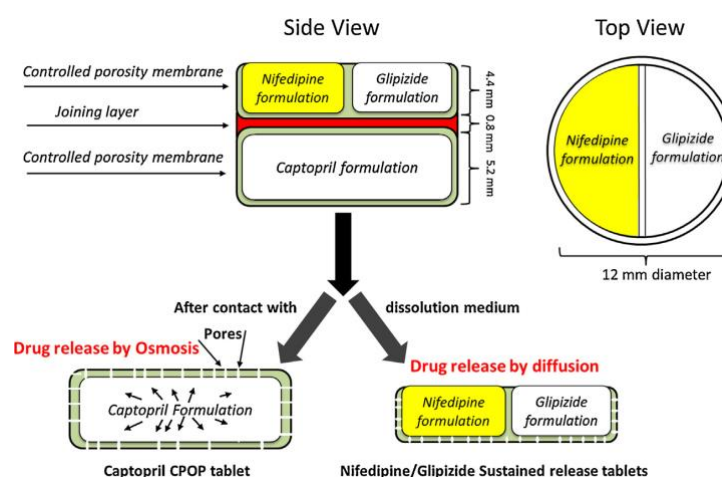


Figura 21. Representación esquemática del diseño *polypill* con compartimentos matriciales y osmótico (Khaled et al., 2015b).

Rowe et al. (2000) utilizaron la tecnología de deposición de aglutinante para elaborar sistemas bicompartimentales con una capa de unión de rápida disolución para producir la separación completa de los compartimentos de liberación prolongada (Figura 22).

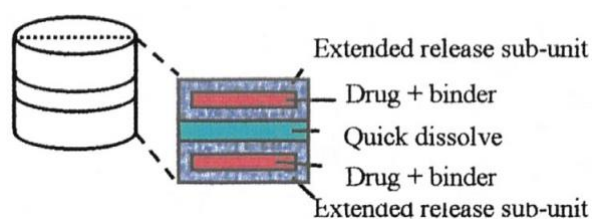


Figura 22. Sistema bicompartimental con región intermedia de rápida disolución (Rowe et al., 2000).

4.2.2. SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y DIRIGIDA

El proceso de absorción es variable en función de las características de la zona del tracto gastrointestinal y propiedades fisicoquímicas de los fármacos. El diseño de sistemas de liberación localizada permite mejorar la biodisponibilidad y el efecto farmacoterapéutico.

Los sistemas gastrorretentivos son apropiados para aumentar la absorción de ácidos débiles, para fármacos insolubles en intestino o colon, o para fármacos que actúan directamente en el estómago como antibióticos contra *H. Pylori* (Chen et al., 2020).

Se conocen diferentes dispositivos diseñados por métodos convencionales como sistemas gastroflotantes, bioadhesivos, hinchables, de alta/baja densidad, etc. Los sistemas gastroflotantes pueden fabricarse por métodos convencionales mediante el uso de agentes efervescentes como carbonato de calcio o bicarbonato de sodio, que producen burbujas de CO₂ que quedan atrapadas en los sistemas matriciales, permitiendo la flotabilidad del sistema. Sin embargo, los sistemas convencionales presentan varios inconvenientes como: requerir una cantidad considerable de jugo gástrico para iniciar la flotación, retraso en el inicio de la flotabilidad, tiempo de retención gástrica variable o velocidad de liberación del fármaco inconsistente. La formulación de sistemas gastroflotantes convencionales y los obtenidos por impresión 3D se basa en polímeros que, al hidratarse, disminuyen la densidad del dispositivo. Sin embargo, en los sistemas convencionales, la flotabilidad se inicia por la producción de burbujas de aire que quedan atrapadas en la matriz, mientras que los obtenidos por impresión 3D flotan desde el inicio al presentar una menor densidad por el diseño con cámaras de aire (Figura 23) (Giri et al., 2020).

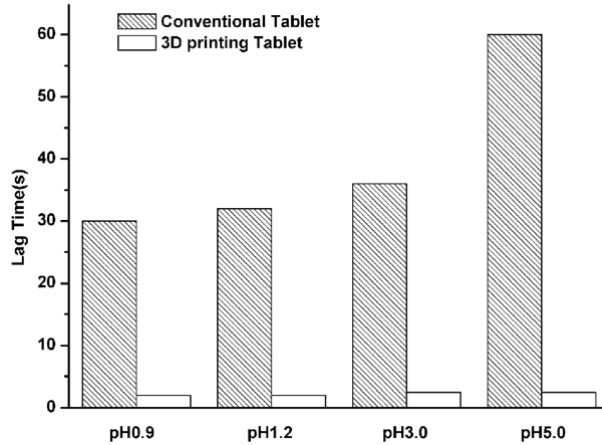


Figura 23. Comparación de los tiempos de latencia de la flotación entre sistemas gastroflotantes convencionales e impresos en 3D, a diferentes valores de pH (Wen et al., 2019).

4.2.2.1. PATRÓN Y/O DENSIDAD DE RELLENO

Lamichhane et al. (2019) fabricaron dispositivos gastroflotantes por FDM a partir de filamentos de succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS), polietilenglicol (PEG 400) y pregabalina como fármaco modelo, y estudiaron la correlación entre el diseño de las capas superior e inferior de los dispositivos y la capacidad flotante. Para ello, diseñaron dispositivos con capas superior e inferior con porcentajes de relleno variables, dando lugar a sistemas cerrados y abiertos. Los estudios de flotación *in vitro* se realizaron utilizando un aparato de disolución USP II a 50 rpm y tampón HCl 0.06 N como medio de disolución. Los sistemas abiertos se hundieron, ya que el medio de disolución ingresaba en el interior reemplazando el aire y aumentando la densidad. Los sistemas cerrados presentaron propiedades flotantes gracias a que el medio de disolución penetraba en el dispositivo a velocidades lentas (Figura 24). Los sistemas abiertos proporcionaron una liberación más rápida del fármaco, debido a la penetración más rápida del medio de disolución en comparación con los impresos cerrados.

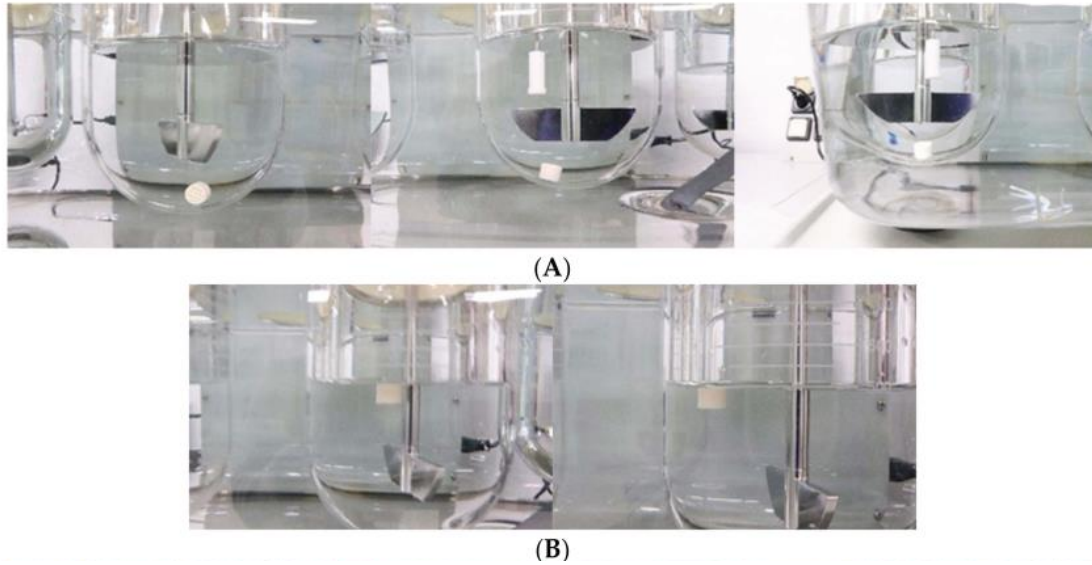


Figura 24. Estudio de flotabilidad en sistemas abiertos (A) y cerrados (B) (Lamichhane et al., 2019).

Por lo tanto, se optimizó el diseño del dispositivo combinando un lado cerrado y otro abierto parcialmente con un porcentaje de relleno del 25% (Figura 25), demostrando un control de la liberación del fármaco con propiedades de flotabilidad. El dispositivo optimizado fue diseñado para imitar las ventajas de los sistemas abiertos y cerrados. La parte inferior cerrada ayudó a la flotabilidad del imprimido y la capa superior parcialmente abierta permitió la entrada del medio de disolución dentro del imprimido de manera controlada, lo que facilitó la liberación completa del fármaco durante un período más largo.



Figura 25. Imagen superior y lateral de la formulación optimizada (Lamichhane et al., 2019).

Chen et al. (2020) realizaron estudios de disolución *in vitro* con dispositivos gastroflotantes de forma elipsoidal fabricados mediante FDM usando filamentos de

PVA y propanolol como fármaco modelo. Se ensayaron porcentajes de relleno del 15% (E-15) y 25% (E-25) (Figura 26).

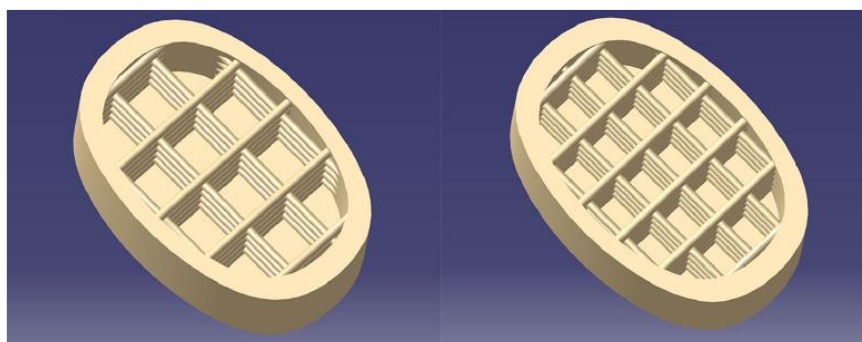


Figura 26. Representación (corte transversal) de dispositivos gastroflotantes con porcentajes de relleno del 15% (izquierda) y 25% (derecha) (Chen et al., 2020).

Los ensayos se realizaron en un aparato de disolución USP I a 100 rpm usando 900 ml de solución HCl 0,1M para simular las condiciones gástricas. Los resultados mostraron tiempos de retención gástrica satisfactorios, con mayores tiempos de flotación para los dispositivos de menor relleno. La velocidad de liberación del fármaco también aumentó a menor porcentaje de relleno (Figura 27).

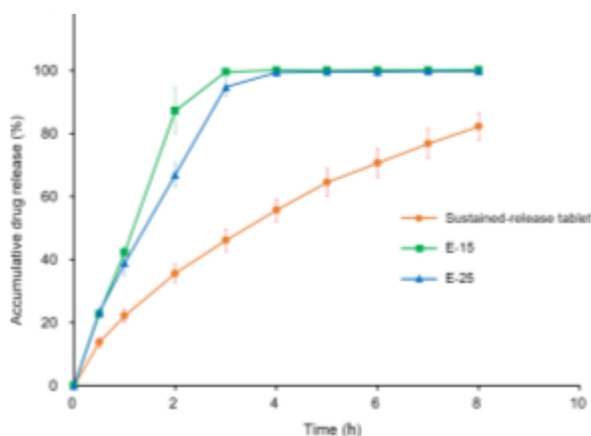


Figura 27. Perfiles de disolución de propanolol al 15 y 25% preparados a partir de PVA (Chen et al., 2020).

La relación entre el porcentaje de relleno y la flotabilidad puede explicarse según la teoría de Arquímedes, según la cual objetos con bajo porcentaje de relleno tendrán menor densidad que el medio de disolución, produciendo un desplazamiento de volumen más pequeño del líquido, es decir, un volumen más pequeño del objeto se

encontrará sumergido, dando lugar a una menor disolución y un tiempo de flotación más largo (Chen et al., 2020).

Huanbutta y Sangnim (2019) diseñaron dispositivos gastroflotantes con distintos volúmenes de aire a partir de un núcleo de metronidazol elaborado por compresión directa, e incluido en una cubierta de PVA obtenida por FDM. Los estudios de liberación *in vitro* se llevaron a cabo en un aparato de disolución USP II a 75 rpm, usando como medio de disolución HCl 0,1M (pH 1,2). Los resultados obtenidos muestran que los dispositivos con menores volúmenes de aire liberaron más rápidamente el fármaco (Figura 28), ya que las fuerzas de flotación fueron menores, sumergiéndose más (Figura 29) y dando lugar a una mayor velocidad de liberación.

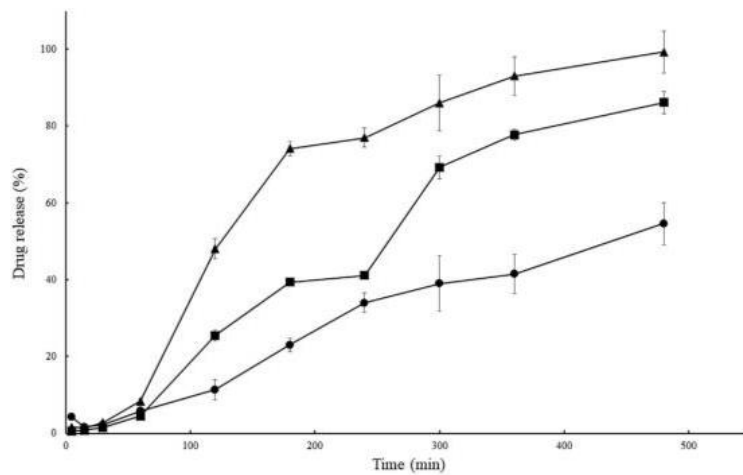


Figura 28. Perfiles de liberación de metronidazol a partir de dispositivos flotantes con volúmenes de aire de (▲) 132, (■) 264 y (●) 369 mm³ preparados a partir de PVA (Huanbutta y Sangnim, 2019).

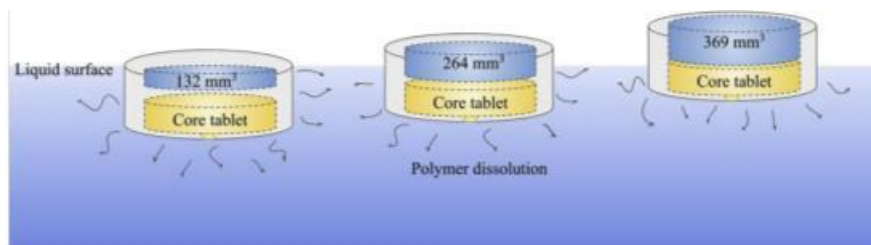


Figura 29. Representación esquemática de imprimidos de metronidazol con distintos volúmenes de aire (Huanbutta y Sangnim, 2019).

Además del porcentaje de relleno, el diseño de la estructura interna también influye en los perfiles de liberación del fármaco. Wen et al. (2019) fabricaron sistemas gastroflotantes mediante extrusión por jeringa de una pasta elaborada con HPMC y ginkgólido como fármaco modelo. Los sistemas se imprimieron con el mismo porcentaje de relleno pero diferente estructura interna, determinada por la diferencia de alineación de líneas internas y ángulos de intersección, que influyó en la distribución y tamaño de las cámaras de aire (Figura 30).

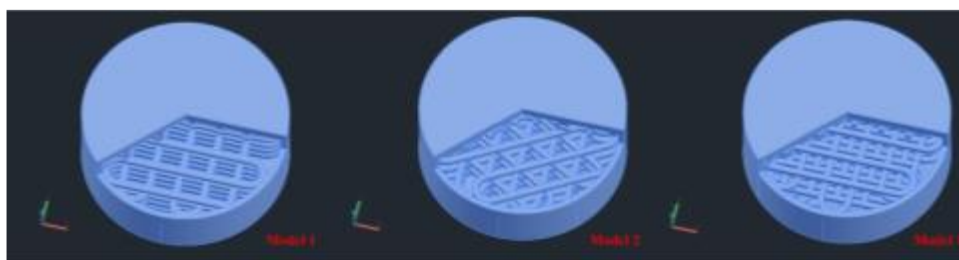


Figura 30. Representación de imprimidos con un corte que muestra los diferentes diseños de estructura interna (modelos 1, 2 y 3) (Wen et al., 2019).

Los resultados obtenidos mediante ensayos de disolución *in vitro* realizados en un aparato USP tipo II (método de paleta) a 100 rpm y usando solución de lauril sulfato sódico al 1% (p/v)/0,1M HCl como medio de disolución, mostraron que los dispositivos con compartimentos de aire más grandes exhibieron mayor velocidad de liberación (Figura 31).

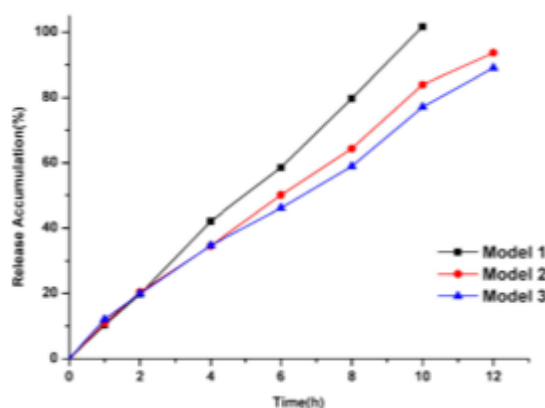


Figura 31. Perfiles de disolución de los imprimidos (modelos 1, 2 y 3) (Wen et al., 2019).

La explicación reside en que, cuando las capas externas se erosionaron, existía un mayor espacio para la disolución del fármaco en el modelo 1, aumentando la

hidratación y la velocidad de disolución. Los modelos 2 y 3, con estructuras más complicadas, debido al mayor número de líneas internas entrelazadas, dificultarían la entrada del medio de disolución, disminuyendo la velocidad de disolución.

Estos resultados coinciden con los de Li et al. (2019), que imprimieron mediante extrusión por jeringa un sistema gastroflotante cilíndrico con patrón interno anular concéntrico, utilizando el polímero HPMC y puerarina como fármaco modelo. El comportamiento flotante del imprimido y la liberación del fármaco se examinó en un aparato de disolución USP II a 100 rpm y con HCl 0,1 M como medio de disolución. Se vio que los imprimidos flotaban inmediatamente y mostraban un largo tiempo de flotación. Además, el diseño de la estructura concéntrica contribuyó a la tortuosidad y al aumento de la longitud de la ruta de difusión a través de la matriz (Figura 32).



Figura 32. Fotografía de imprimido gastroflotante (izquierda) e imagen SEM de su estructura interna (derecha) (Li et al., 2019).

4.2.2.2. SISTEMAS MULTICOMPARTIMENTALES

4.2.2.2.1. *TiD*

Otros estudios desarrollaron sistemas que incluían un comprimido en el interior de un dispositivo impreso en 3D (*TiD*). Fu et al. (2018) diseñaron este tipo de dispositivos por FDM a partir de filamentos de PLA incluyendo cámaras de aire capaces de albergar en su interior formas de dosificación convencionales como comprimidos, proporcionando además características gastroflotantes. Los resultados de los ensayos de disolución *in vitro* realizados en comprimidos de riboflavina formulados con HPMC E5 en *TiD* (Figura 33) mostraron que existió una buena capacidad de flotación pero sin disolución del comprimido.



Fig 33. Ensamblaje del sistema *TiD* con comprimido de riboflavina (A, B, C) (Fu et al., 2018).

Es por ello que se diseñaron redes en las capas superficiales del dispositivo para aumentar el proceso de disolución, las cuales no contactarían con los compartimentos de aire situados de manera independiente para no afectar al proceso de flotación. Estas redes podían estar en la capa superior y/o inferior, dando lugar a dispositivos de red simple o doble (Figura 34).

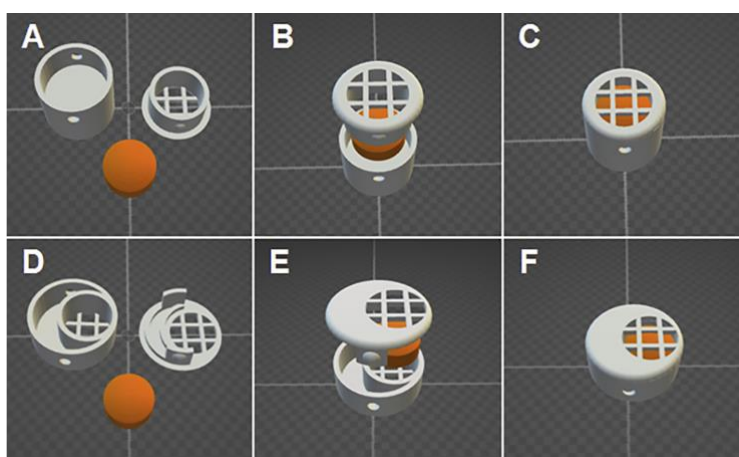


Fig 34. Ensamblaje de los sistemas *TiD* de red simple (A, B, C) y red doble (D, E, F) (Fu et al., 2018).

Los ensayos de disolución se llevaron a cabo en el aparato de disolución de cestillos a 50 rpm y usando HCl 0.1 M como medio de disolución. Los resultados mostraron que los comprimidos simples de riboflavina poseían velocidades de liberación mayores que aquellos incluidos en los sistemas *TiD*, debido al efecto barrera de los dispositivos, al inhibir el hinchamiento del sistema matricial de HPMC y, por tanto, la difusión del fármaco. Los sistemas *TiD* dobles, al tener una mayor área de liberación expuesta al medio de disolución, proporcionaron mayores niveles de liberación de fármaco (Figura 35).

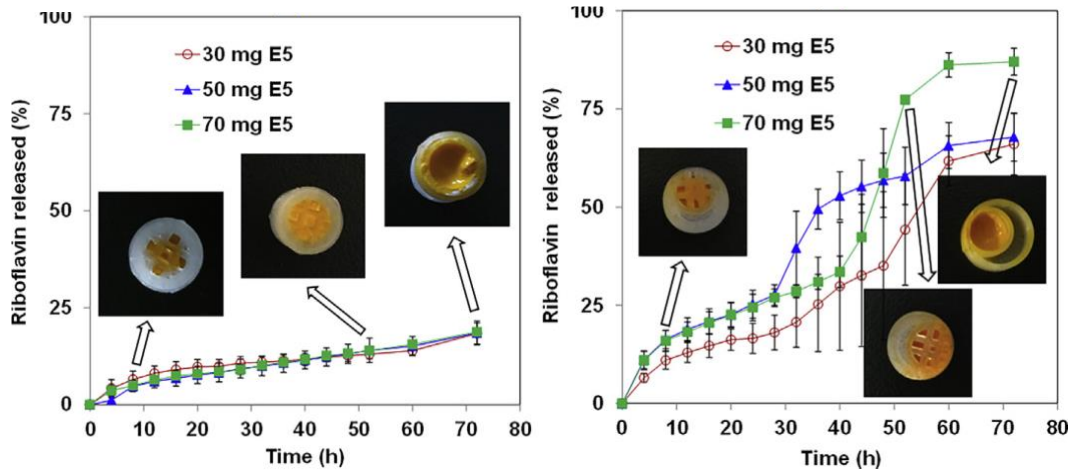


Fig 35. Perfiles de disolución de riboflavina a partir de sistemas *TiD* simple (izquierda) y doble (derecha) con distinto contenido de HPMC E5 (30, 50 y 70 mg) (Fu et al., 2018).

5. CONCLUSIONES

- El desarrollo de sistemas de liberación controlada obtenidos por impresión 3D es un campo de investigación reciente y en continuo progreso, con un gran potencial aplicable tanto en el desarrollo de sistemas orales de liberación prolongada como de aquellos con una liberación dirigida a una zona concreta del tracto gastrointestinal, surgiendo como una alternativa a los tratamientos convencionales.
- Entre las diferentes tecnologías de impresión 3D que permiten la fabricación de imprimidos con patrones de liberación variables, la técnica FDM se postula como la más recurrente, gracias fundamentalmente a su coste relativamente bajo.
- El comportamiento de liberación del fármaco a partir de los sistemas impresos en 3D viene determinado por una combinación de las variables de formulación y parámetros de impresión. El tipo de polímero empleado y la ratio fármaco/polímero son los principales factores de formulación a tener en cuenta. Entre los parámetros de impresión, la geometría del sistema y el área expuesta al medio de disolución, así como el patrón y densidad de relleno o porosidad, condicionan la velocidad de liberación del fármaco.
- La impresión 3D también posee una alta versatilidad para elaborar sistemas de liberación controlada multifuncionales (*DuoCaplet*, *DuoTablet*, *Polypill*, *TiD*, etc.) que permiten combinar en un mismo sistema distintos mecanismos de liberación del fármaco.

6. REFERENCIAS

- Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit, AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 2020; 586(June), 119594.
- Chen D, Xu X-Y, Li R, Zang G-A, Zhang Y, Wang MR et al. Preparation and *In vitro* Evaluation of FDM 3D-Printed Ellipsoid-Shaped Gastric Floating Tablets with Low Infill Percentages. *AAPS PharmSciTech.* 2020; 21: 6.
- Fina F, Goyanes A, Madla CM, Awad A, Trenfield SJ, Kuek JM et al. 3D printing of drug-loaded gyroid lattices using selective laser sintering. *Int. J. Pharm.* 2018; 547(1–2): 44–52.
- Fu J, Yin H, Yu X, Xie C, Jiang H, Jin Y et al. Combination of 3D printing technologies and compressed tablets for preparation of riboflavin floating tablet-in-device (TiD) systems. *Int. J. Pharm.* 2018; 549(1–2): 370–9.
- Giri BR, Song ES, Kwon J, Lee J-H, Park J-B, Kim, DW. Fabrication of intragastric floating, controlled release 3D printed theophylline tablets using hot-melt extrusion and fused deposition modeling. *Pharmaceutics.* 2020; 12(1): 77.
- 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.
- Goyanes A, Buanz ABM, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int. J. Pharm.* 2014; 476(1): 88–92.
- Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int. J. Pharm.* 2015a; 494(2), 657–63.
- Goyanes A, Wang J, Buanz A, Martínez-Pacheco R, Telford R, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Mol. Pharm.* 2015b; 12(11): 4077–84.
- Huanbutta K, Sangnim T. Design and development of zero-order drug release gastroretentive floating tablets fabricated by 3D printing technology. *J. Drug Deliver. Sci. Technol.* 2019; 52(April): 831–7.
- Jamróz W, Kurek M, Szafraniec-Szczęsny J, Czech A, Gawlak K, Knapik-Kowalczuk J et al. Speed it up, slow it down...An issue of bicalutamide release

- from 3D printed tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020; 143: 105169.
- Khaled SA, Alexander MR, Irvine DJ, Wildman RD, Wallace MJ, Sharpe S et al. Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(8): 3403–13.
 - 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.* 2015a; 217: 308–14.
 - Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int. J.Pharm.* (2015b); 494(2): 643–50.
 - Kyobula M, Adedeji A, Alexander MR, Saleh E, Wildman R, Ashcroft I et al. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *J. Control. Release.* 2017; 261(June): 207–15.
 - Lamichhane S, Park J-B, Sohn DH, Lee S. Customized novel design of 3D printed pregabalin tablets for intra-gastric floating and controlled release using fused deposition modeling. *Pharmaceutics.* 2019; 11(11): 564.
 - Li P, Zhang S, Sun W, Cui M, Wen H, Li Q. et al. Flexibility of 3D Extruded Printing for a Novel Controlled-Release Puerarin Gastric Floating Tablet: Design of Internal Structure. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(6): 236.
 - 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. *Int. J. Pharm.* 2017; 525(1): 5–11.
 - 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.
 - Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 108: 39–50.
 - Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 96(August): 380–7.
 - Rowe CW, Katstra WE, Palazzolo RD, Giritlioglu B, Teung P, Cima MJ.

- Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™. *J. Control. Release.* 2000; 66(1): 11–7.
- Shi K, Tan DK, Nokhodchi A, Maniruzzaman M. Drop-On-Powder 3D printing of Tablets with an Anti-Cancer Drug, 5-Fluorouracil. *Pharmaceutics.* 2019; 11(4): 150.
 - Skowryra J, Pietrzak K, Alhnan, MA. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 68: 11–7.
 - Tagami T, Nagata N, Hayashi N, Ogawa E, Fukushige K, Sakai N et al. Defined drug release from 3D-printed composite tablets consisting of drug-loaded polyvinylalcohol and a water-soluble or water-insoluble polymer filler. *Int. J. Pharm.* 2018; 543(1–2), 361–7..
 - Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int. J. Pharm.* 2016; 503(1–2): 207–12.
 - Wen H, He B, Wang H, Chen F, Li P, Cui M et al. Structure-Based Gastro-Retentive and Controlled-Release Drug Delivery with Novel 3D Printing. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(2):68.