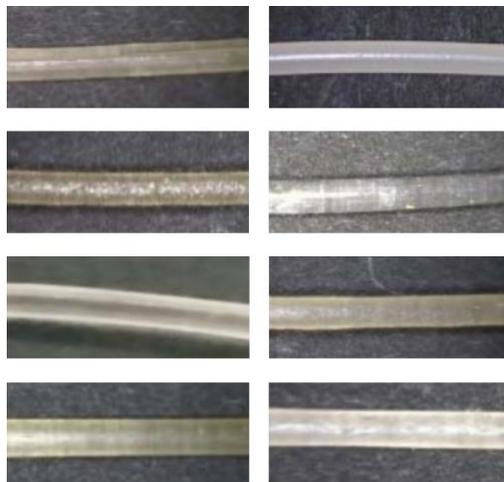




EXTRUSIÓN APLICADA A LA OBTENCIÓN DE FILAMENTOS PARA LA IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



Facultad de Farmacia

Ángela Gil Sánchez-Carrasco



EXTRUSIÓN APLICADA A LA OBTENCIÓN DE FILAMENTOS PARA LA IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS

Trabajo Fin De Grado

Revisión Bibliográfica

Grado en Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutora: Mónica Millán Jiménez

Alumna: Ángela Gil Sánchez-Carrasco

En Sevilla, a 19 de junio de 2020

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Resumen:

La impresión 3D es una de las tecnologías actuales en mayor desarrollo debido a sus múltiples aplicaciones, desde industria hasta alimentación, incluso a nivel farmacéutico en el desarrollo de nuevos sistemas farmacéuticos.

Una de las técnicas más utilizadas de impresión 3D es la FDM (*Fused Deposition Modeling*) debido a las numerosas ventajas que presenta como su bajo coste, sencillez y versatilidad. La FDM consiste en la deposición de un filamento que se va depositando capa a capa hasta formar un modelo previamente diseñado digitalmente. Para la elaboración de sistemas farmacéuticos estos filamentos pueden ser cargados previamente con fármaco mediante la técnica de *Hot Melt Extrusion* (HME), combinando así los excipientes con el principio activo dentro de dicho filamento.

Se pueden diseñar filamentos con numerosas propiedades dependiendo de los excipientes que se utilicen ya que, según cuales sean, este va a tener unas propiedades características que le permitirán crear sistemas que con técnicas convencionales no sería posible. Permite la creación de sistemas de liberación modificada, cambio en propiedades en el fármaco tan importantes a nivel farmacocinético tales como su solubilidad, biodisponibilidad o características organolépticas que proporcionarán mejor aceptación por parte del paciente, además de la eficiencia de trabajo que permite esta técnica.

En este trabajo se demuestra la viabilidad de acoplar las dos técnicas de HME y FDM, lo cual permite obtener formulaciones con un gran abanico de posibilidades, desde el diseño de la forma farmacéutica a la modificación de propiedades que se verían comprometidas con el uso de otras técnicas más convencionales.

Palabras clave:

Hot Melt Extrusion, Fused Deposition Modelling, 3D tablets, Solid dispersion, Controlled-release tablets

Índice:

1. Introducción:	1
1.1 Fused Deposition Modelling:	2
1.2 Hot Melt Extrusion:	3
1.2.1 Equipamiento:	4
1.2.1.1 Tipos de extrusores de tornillo:	4
1.2.2 Principales aplicaciones farmacéuticas:.....	6
1.2.3 Acoplamiento de Hot Melt Extrusion con Fused Deposition Modelling:	6
2. Objetivos:	7
3. Metodología:	8
4. Resultados y discusión:	9
4.1 Composición del filamento:	9
4.1.1 Excipientes:.....	9
4.1.1.1 Agentes formadores de la matriz:.....	9
4.1.1.2 Plastificantes:	11
4.1.1.3 Lubrificantes:.....	13
4.1.2 Fármaco:.....	13
4.1.2.1 Liberación del fármaco:.....	13
4.1.2.2 Cambio en propiedades del fármaco:	15
4.1.2.3 Estabilidad del fármaco:.....	18
4.2 Ensayos:.....	19
4.2.1 Ensayos de las características del filamento:	20
4.2.2 Ensayos del comprimido o forma farmacéutica final:.....	24
5. Conclusiones:	26
6. Bibliografía:	27

1. Introducción:

A diferencia de la tecnología tradicional de desarrollo de medicamentos, la impresión en tres dimensiones, también conocida como *Additive Manufacturing* (AM), forma sucesivas capas mediante deposición, unión o polimerización de diferentes materiales hasta lograr completar un producto final, previamente diseñado (Lim et al., 2018). La idea de la utilización de este método de impresión incluye un amplio espectro de diferentes tipos de tecnología, aunque en la industria farmacéutica haya tenido especial éxito la *Fused deposition modelling* (FDM) (Ilyés et al., 2019). La FDM entra dentro de la categoría de *Material Extrusion* (ME) que se caracteriza por extruir un filamento de polímero a través de un cabezal calefactado y depositarlo capa a capa sobre una placa. Además de *Material Extrusion*, encontramos otras utilizadas en diferentes ámbitos como *Material Jetting* (MJ), *Binder Jetting* (BJ), *Sheet Lamination* (SL), *Vat photo Polymerization* (VP), *Powder Bed Fusion* (PBF), *Directed Energy Deposition* (DED); cada una de ellas con mecanismos diferentes de impresión (Daminabo et al., 2020).

Aunque la impresión 3D fue desarrollada en los años 80, no fue hasta bien entrado el siglo XXI, cerca del año 2010, cuando se comercializó. Al principio, tan solo se utilizaba para crear productos que fueran rentables en relación coste-efectividad y que supusiera un tiempo de producción de corta duración. A medida que fueron avanzando los años, se mejoraron las técnicas de impresión y el abanico de aplicaciones en las que podía utilizarse aumentó notablemente (Tan et al., 2018).

La relativa libertad en cuanto a utilización de materiales ha permitido que la impresión 3D pueda ser aplicada en una gran variedad de disciplinas, entre ellas, la industria farmacéutica. El uso de la tecnología de la impresión 3D en el ámbito farmacéutico ha supuesto múltiples avances, tales como la mejora de los efectos terapéuticos o una personalización de la terapia.

Tal y como ya se ha expuesto anteriormente, la FDM es, de entre todas las categorías, la más utilizada en la industria farmacéutica. Esto se debe a que posiblemente, esta sea la que garantice la fabricación de medicamentos 3D con mayor eficiencia con respecto a las demás (Goyanes et al., 2017).

1.1 Fused Deposition Modelling:

Esta técnica es una de las más utilizadas y comercializadas para aplicaciones farmacéuticas debido a su eficiencia, accesibilidad, su relación coste/efectividad así como su compatibilidad con los polímeros utilizados a nivel farmacéutico (Giri et al., 2020). El objeto a imprimir se irá formando capa a capa, por deposición de una fina hebra, hasta lograr la forma deseada. Cuando se termine de formar cada capa, la plataforma donde se construye se desplazará y se comenzará a formar la siguiente capa. Estos pasos se irán repitiendo una y otra vez hasta que finalmente se obtenga el objeto final (Goyanes et al., 2017)

Generalmente, la FDM implica el uso de filamentos termoplásticos como materia prima, los cuales son obtenidos por una técnica denominada *Hot Melt Extrusion* (Melocchi et al., 2016). Estos filamentos son incluidos en la impresora FDM, la cual mediante un proceso de calentamiento los va a fundir y va a hacer que el material salga a través del orificio de un inyector de unas medidas específicas, que irá desplazándose en el plano construyendo la estructura 3D cuya forma habrá sido definida previamente (Ilyés et al., 2019) (Fig. 1). La utilización de esta técnica supone una serie de ventajas tanto a niveles de diseño del producto como en cuestiones farmacocinéticas y de personalización de la terapia. En cuanto al diseño, el uso de impresoras 3D permite una gran libertad, al poderse crear el producto final de diferentes formas y tamaños. Este diseño influirá también en la forma de dosificación, pues el fármaco puede estar distribuido en el sistema del modo que se quiera, permitiendo también cambiar algunas propiedades de este e, incluso, utilizar un amplio espectro de principios activos (Goyanes et al., 2015).

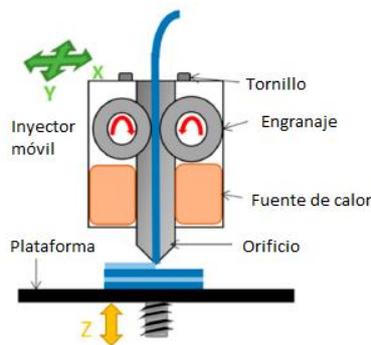


Figura 1. Mecanismo del inyector de la Fused Deposition Modelling. Se observa el movimiento en el plano del inyector (X,Y) y el movimiento descendente de la plataforma en donde se va construyendo el producto (Z). Imagen modificada (Tan et al., 2018).

Además, las características con las que se trabajen en el momento de la impresión (como por ejemplo, la temperatura, la velocidad de impresión o el tiempo que dura el proceso) deberán ir adaptadas en función del comportamiento térmico y mecánico del material que se utilice, es decir, se han de conocer las propiedades de los excipientes y del principio activo que conformen los filamentos, no solo para el momento de crearlos a partir de la HME, sino también a la hora de utilizarlos como materia prima en la impresión de la forma farmacéutica.

Cuando se utiliza la impresora FDM para la producción de formas farmacéuticas a partir de impresión 3D, esta va a ir asociada a un ordenador en el cual se realizará el diseño del producto a desarrollar. Para el diseño 3D se utilizan programas específicos para ello tales como Autocad® (Melocchi et al., 2016).

1.2 Hot Melt Extrusion:

La extrusión consiste en cambiar las propiedades físicas de una sustancia forzándola a pasar a través de un orificio, en determinadas condiciones. El tamaño de este orificio será determinante en el grosor que posea el filamento que se obtendrá tras el proceso de extrusión. En la tecnología *Hot Melt Extrusion* (HME) diferentes componentes sólidos se someten a un proceso de fundición, una vez estos se hayan mezclado homogéneamente. La pasta obtenida será la que formará el filamento al pasar a través del orificio de salida (Patil et al., 2016). Estos filamentos que se obtienen a través de la HME podrán ser utilizados como materia prima en la *Fused Deposition Modelling* (Fig. 4). La combinación de ambas técnicas ha ganado mucho interés especialmente en la producción de formas de dosificación orales y sistemas de liberación modificada (Tan et al., 2018).

El hecho de utilizar esta técnica aplicada a nivel de industria farmacéutica se remonta a los años 70 donde ya se utilizaba para distintos fines, entre ellos la formulación y desarrollo de productos farmacéuticos. Esto se debe a las numerosas ventajas que presenta esta técnica al ser un proceso continuo de alto rendimiento. Además, la HME permite no utilizar solventes y aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles. También es de gran utilidad en APIs (*Active Pharmaceutical Ingredient* o fármaco) con bajo índice de compresibilidad, lo cual supone una ventaja ya que estos no se podrían utilizar para la elaboración de comprimidos convencionales. La HME garantiza una estabilidad termodinámica y exposición limitada al oxígeno, lo cual resulta ventajoso a la hora de utilizar compuestos que se oxiden con facilidad. Son numerosas las ventajas frente a las escasas limitaciones (Tabla 1) que esta técnica presenta

y es por ello su uso extendido dentro del desarrollo de medicamentos en la industria farmacéutica.

Ventajas	Limitaciones
Proceso continuo	No apto para compuestos termolábiles
Alto rendimiento de producción	Número de polímeros termoestables limitado
Técnica exenta de solventes	Necesaria alta intensidad de corriente eléctrica
Aumenta solubilidad y biodisponibilidad APIs poco hidrosolubles	Requiere materiales puros con buenas propiedades reológicas
No requiere etapas posteriores	
Amplia aplicación en industria farmacéutica	
Útil para fármacos con bajo índice de compresibilidad	
Estabilidad termodinámica	
Entrada de oxígeno limitada	

Tabla 1. Ventajas y limitaciones de la Hot Melt Extrusion (HME). Tabla modificada (Patil et al., 2016).

1.2.1 Equipamiento:

El equipamiento de la *Hot Melt Extrusion* puede ser de diferentes tipos, diferenciándose tres grandes categorías que incluyen la extrusión por empuje, por pantalla radial y la extrusión a partir de tornillos (Kleinebudde and Lindner, 1993). Entre estas categorías, los extrusores compuestos por tornillos (Fig. 2) destacan en el ámbito farmacéutico ya que permiten una conversión continua de los compuestos introducidos a formas finales, tales como filamentos de distintos tamaños, tubos o cintas. La rotación de estos tornillos hará que los compuestos avancen hacia el final del extrusor, concretamente hacia el orificio de salida. Las sustancias en el interior, debido al calor producido por la fricción de los tornillos u otras fuentes de calor como las resistencias o las camisas calefactadas, comenzarán a reblandecerse y a adoptar un estado viscoso que podrá ser forzado a pasar a través del orificio y, además, a ser moldeado de la forma que se desee (Patil et al., 2016).

1.2.1.1 Tipos de extrusores de tornillo:

Los extrusores de tornillo aplicados a la industria farmacéutica se diseñan basándose en el objetivo final deseado. Antes de ser utilizados, por tanto, se debe conocer las características estándares que va a tener el filamento y, por ende, la forma farmacéutica final. Estos se clasifican como se observa a continuación:

- *Single-screw extruders (SSEs)*: constan de un único tornillo que puede tener la superficie lisa o estriada. Se trata de uno de los extrusores más utilizados debido a su simplicidad en cuanto a funcionamiento, pues ha sufrido cambios muy leves desde su invención en 1897 (Luker, 2012) (Fig. 2).

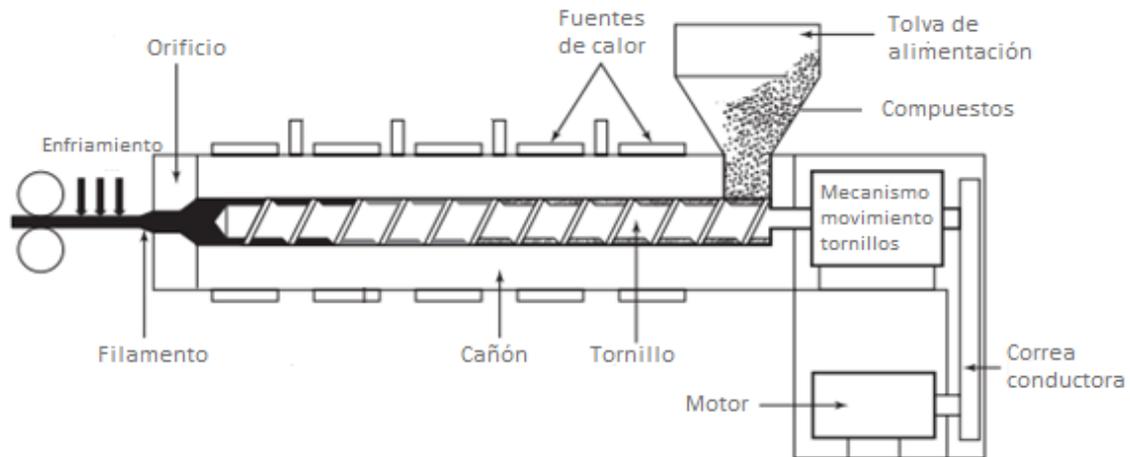


Figura 2. Esquema del mecanismo del extrusor single-screw extruder. Imagen modificada (Luker, 2012).

- *Twin-screw extruders (TSEs)*: poseen dos tornillos que pueden rotar en el mismo o en sentido contrario y que, además, pueden estar encajados o no estarlo el uno con el otro (Fig. 3). El uso de dos tornillos permite crear diferentes condiciones en las zonas del extrusor (Crowley et al., 2007). Por lo tanto, hay muchos tipos de TSEs disponibles, los cuales poseen cada uno distintos mecanismos de funcionamiento y diferentes aplicaciones según cómo funcionen (Patil et al., 2016).

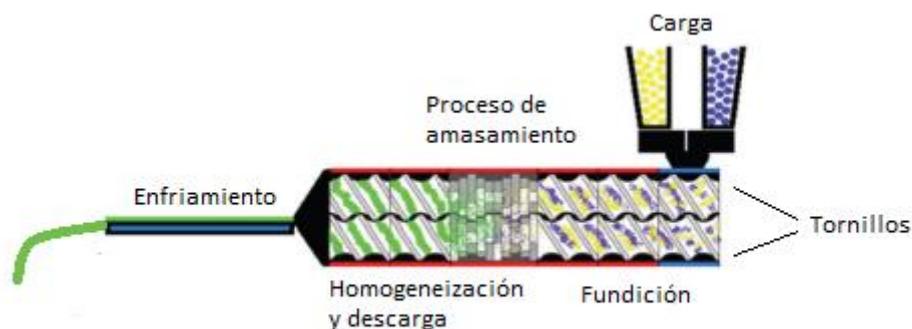


Figura 3. Disposición esquemática de los tornillos del extrusor TSE. Imagen modificada (Maniruzzaman et al., 2012).

- *Multi-screw extruders (MSEs)*: están constituidos por más de dos tornillos. Dependiendo del número de tornillos que este tipo de extrusor posea, el montaje y disposición de estos va a variar. En el caso de que haya seis u ocho tornillos, estos se organizarán formando una circunferencia. Por otro lado, si el extrusor posee tres o

cinco tornillos estos se verán dispuestos de manera lineal y, si tuviera cuatro, uno de ellos llevaría el control y los otros tres dependerían de este (Patil et al., 2016).

1.2.2 Principales aplicaciones farmacéuticas:

Sin duda alguna, la causa del éxito de la tecnología HME en la industria farmacéutica se debe a las numerosas aplicaciones que posee.

Entre las aplicaciones se encuentra la mejora de propiedades del propio fármaco incluido en el medicamento. Se mejoran propiedades tan importantes como son la solubilidad o la biodisponibilidad del principio activo mediante el uso de dispersiones sólidas. Además, la HME también permite mejorar propiedades organolépticas como es el sabor desagradable de algunos fármacos. A nivel farmacocinético, esto puede parecer poco relevante, sin embargo, es una característica de gran importancia pues supondrá una mayor aceptación por parte del paciente que tenga prescrito este medicamento (Hurley et al., 2020).

Otra de las cuestiones extendidas en el uso de la HME es que permite un control en la liberación del principio activo (Zhang et al., 2017) creando sistemas en los que la liberación va a estar controlada en tiempo y en lugar. Se pueden formular medicamentos que garanticen que el fármaco se va a ir liberando poco a poco o que lo haga en un lugar en concreto. Esto se realiza mediante el desarrollo de sistemas específicamente diseñados que permitirán maximizar el efecto terapéutico.

1.2.3 Acoplamiento de Hot Melt Extrusion con Fused Deposition Modelling:

Debido a todas las ventajas que presenta la unión de ambos métodos, la HME-FDM se considerará como un solo proceso continuo que constará de una serie de pasos (Fig. 4). En primer lugar, se diseñará la forma de dosificación de forma virtual transformando el diseño a un formato que pueda ser legible por la impresora 3D. Seguidamente, se preparará la mezcla con los componentes (fármaco y excipientes) que conformarán el filamento antes de introducirlos en el extrusor. Una vez se haya obtenido el filamento a través de la HME, este será utilizado en la FDM y se producirá la forma de dosificación mediante impresión 3D (Zhang et al., 2017). Cuando el filamento sea introducido en la impresora, este va a estar sometido a diversas tensiones y a temperaturas para que pueda ser fundido, de ahí que el filamento deba poseer unas propiedades que le garanticen soportar dichas condiciones externas. Estas propiedades deberán ser estudiadas en ensayos que el filamento debe superar antes de ser utilizado en la FDM (Sadia et al., 2016). Si el filamento no consigue superar los ensayos porque,

por ejemplo, no posea las características adecuadas de rigidez no podrá ser usado como materia prima en la *Fused Deposition Modelling*.

La combinación de la HME y la FDM ha demostrado tener numerosas ventajas y aplicaciones en la industria farmacéutica, de manera que los estudios e investigaciones de ambas técnicas en conjunto han ido creciendo en los últimos años hasta el punto de considerarlas como un único proceso complejo y continuo. Combinar estos procesos garantiza la creación de nuevas formas de dosificación con una mejor relación coste-efectividad y eficiencia (Tan et al., 2018). En la Figura 4 observamos esquemáticamente cómo se acoplan estas técnicas.

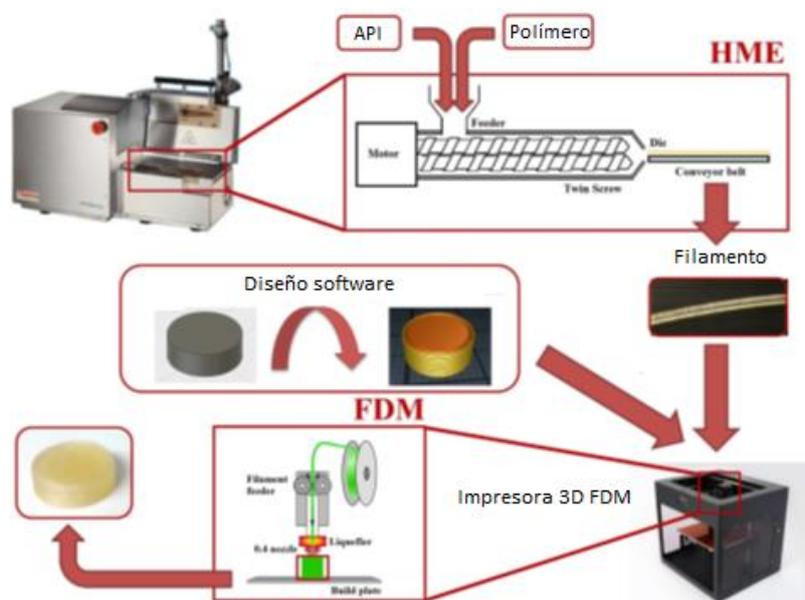


Figura 4. Ritmo de trabajo de *Fused Deposition Modelling* (FDM) con *Hot Melt Extrusion* (HME) en la producción de comprimidos impresos con tecnología 3D. Imagen modificada (Ilyés et al., 2019).

2. Objetivos:

El propósito de este trabajo ha sido realizar un estudio del método de extrusión (*Hot Melt Extrusion*) para la elaboración de filamentos utilizados en la impresión 3D de medicamentos.

Se pretende conocer el mecanismo de las técnicas *Hot Melt Extrusion* y *Fused Deposition Modelling*, con el fin de mejorar la capacidad de los procesos y sus productos.

A su vez, se estudiarán las características que deben tener excipientes y fármacos para desarrollar medicamentos a través de la combinación de ambas tecnologías, así como las aplicaciones a nivel de la industria farmacéutica que tienen dicho acoplamiento.

Además, se estudiarán los ensayos necesarios para la validación de los filamentos obtenidos por HME y de las formas de dosificación creadas por impresión 3D. Estos ensayos permitirán saber si, tanto el filamento como el medicamento, cumple con los fines para los cuales han sido producidos.

3. Metodología:

En este proyecto se realizaron búsquedas para la revisión bibliográfica en diferentes bases de datos. Las fuentes que se utilizaron fundamentalmente fueron 'Pubmed', 'ScienceDirect' y 'Google Scholar'. Se emplearon para ello diferentes palabras clave que de manera general facilitaron la búsqueda de artículos relacionados con el tema a tratar, siendo alguna de ellas *Hot-Melt Extrusion, Fused Deposition Modelling, Fused filament o 3D tablets*.

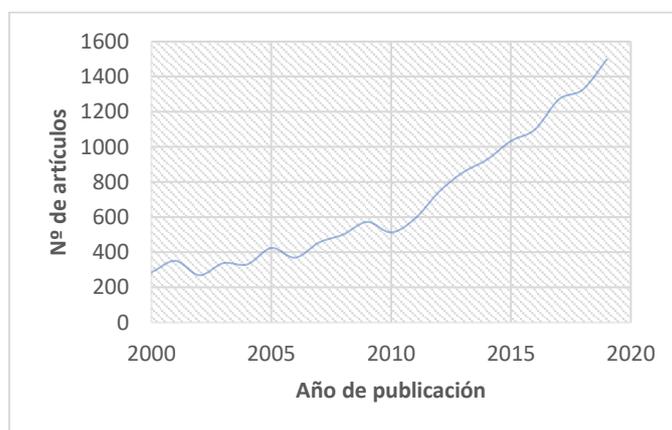


Figura 5. Comparativa del número de artículos que tratan de la Hot Melt Extrusion publicados en función del año de publicación en la base de datos ScienceDirect

También se tuvo en cuenta para llevar a cabo la búsqueda de información la fecha de publicación de cada uno de los artículos (Fig. 5), dándoles preferencia a aquellos que fueron publicados recientemente. Al ser un tema muy actual, la mayoría de los datos recogidos en el trabajo se encuentran en artículos que datan de los últimos años, salvo algunas excepciones de artículos más antiguos. Se ha visto un aumento claro en el número de artículos publicados sobre HME en los últimos años. El crecimiento notable a partir de 2010 se puede correlacionar con el comienzo de la comercialización de las impresoras 3D. Esto indica que la utilización de los filamentos obtenidos por HME aumentó al usarse como materia prima de impresión, de ahí el aumento en el número de artículos en los últimos diez años y, por ende, un crecimiento en investigación.

4. Resultados y discusión:

4.1 Composición del filamento:

4.1.1 Excipientes:

En el ámbito farmacéutico, la HME necesita una mezcla compleja de excipientes con funciones específicas y los compuestos activos de la formulación. Esta mezcla deberá cumplir con una serie de características (Crowley et al., 2007; Repka et al., 2012):

- Los niveles de pureza y seguridad han de ser iguales que los existentes en formas farmacéuticas convencionales.
- Capacidad de deformarse en el extrusor y solidificar fuera de este.
- Mantener estabilidad física y química durante el proceso de la HME, así como poseer termoestabilidad.
- Los ensayos *in vitro* e *in vivo* deberán ser superados por el producto final.

Como ya se ha mencionado, estos excipientes tendrán funciones diferentes que permitirán clasificarlos. Entre estos encontramos formadores de la matriz, agentes modificadores de la liberación, diluyentes, agentes estabilizadores, lubricantes, plastificantes, antioxidantes y otros aditivos. Es importante la selección de estos componentes ya que supondrán la aportación de propiedades específicas al filamento y, por ende, al producto final. Estas características deben ser similares a las que poseen las formas de dosificación convencionales (Patil et al., 2016).

4.1.1.1 Agentes formadores de la matriz:

La HME puede ser utilizada para elaborar sistemas de liberación del principio activo donde este se encuentra incluido. Este sistema está normalmente compuesto por una o más sustancias con capacidad para fundirse y otros excipientes. Esta sustancia que puede fundirse suele ser un polímero o una cera con bajo punto de fusión. La selección de los excipientes dependerá de factores como la miscibilidad y estabilidad del polímero, así como de la función que tendrá la forma de dosificación final. Además, es importante seleccionar polímeros que puedan ser tratados a bajas temperaturas ya que en numerosas ocasiones se utilizan fármacos termolábiles. Cuando se utilizan agentes formadores de la matriz que no tengan la capacidad de disolverse en agua como la etilcelulosa o ceras como la de carnauba, se garantiza que la liberación del fármaco en el sistema va a ser controlada de alguna manera. El uso de ceras y materiales derivados posee también la gran ventaja de

que estos compuestos no interaccionarán con otros debido a que son relativamente inertes (Patil et al., 2016). Por tanto, en función de las características que posean cada uno de los excipientes, el sistema de liberación del fármaco será distinto y, por ende, el hecho de elegir uno u otro va a ser determinante en la forma farmacéutica final. Son numerosos los polímeros que se pueden utilizar en la HME (tabla 2) que, según cómo se combinen en la formulación, esta tendrá unas determinadas características tales como la flexibilidad del filamento o el aspecto del producto final (tabla 3).

Agente Formador Matriz	Nombre comercial
Ácido poliláctico (PLA)	MakerBot®
Etilcelulosa (EC)	Ethocel™
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	Klucel®
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Affinisol®
Acetato succinato de HPMC (HPMCAS)	AQUOT-LG®
Copolímero de ácido metacrílico	Eudragit®
Óxido de polietileno (PEO)	Sentry Polyox™
Alcohol polivinílico (PVA)	Gohsenol®
Copolímero de alcohol-polietilenglicol polivinílico (KIR)	Kollicoat®
Copolímero de acetato-polietilenglicol caprolactámico polivinílico (SLP)	Soluplus®
Glicerol (GLY)	
Polietilenglicoles 400 y 8000	
Trietil citrato (TEC)	
Furosemida (FUR)	

Tabla 2. Excipientes utilizados como formadores de la matriz. Tabla adaptada (Melocchi et al., 2016).

Formulación	HME			Producto 5 mm	FDM		
	T (°C)	Vel. tornillo (rpm)	Torsión (N x cm)		T (°C)	Producto 10 mm	x10 aumento
KIR + 12% GLY	160	100	80		180		
PEO	65	100	100		160		
HPMC + 5% PEG 400	160	70	70		200		
HPC	165	80	40		180		
PVA + 5% GLY	190	70	80		225		
SLP + 10% PEG 400	120	80	80		200		
HPMCAS + 5% PEG 8000	180	100	100		200		
EDR L + 20% TEC	160	80	120		160		
EDR RL + 15% TEC	120	95	60		160		
EC + 10% TEC	160	100	100		200		

Tabla 3. Imágenes del aspecto de filamentos y comprimidos obtenidos por HME y FDM respectivamente en función de las características de los polímeros utilizados (Melocchi et al., 2016)

4.1.1.2 Plastificantes:

Los plastificantes son excipientes de gran utilidad en la HME ya que pueden ablandar polímeros para aportarle características como una mayor flexibilidad y o que necesiten menor temperatura para ser procesados en esta técnica. Esto último es de gran interés ya que permite que se utilicen fármacos termolábiles. Otra de las características que aportan al filamento final es que pueden modular la liberación del fármaco (Patil et al., 2016) confiriéndole al excipiente una doble función, como ocurre en el caso del trietil citrato y ácido cítrico en el estudio de Bruce *et al.* (Bruce et al., 2005).

<i>Plastificantes tradicionales</i>
<i>Triacetín</i>
<i>Éster citrato</i>
<i>Succinato de vitamina E D-α-tocoferol</i>
<i>PEG (TPGS)</i>
<i>Surfactantes</i>
<i>Polietilenglicoles de bajo peso molecular</i>

Tabla 4. Principales plastificantes tradicionales. Tabla adaptada (Patil et al., 2016).

Dentro del grupo de estos excipientes se diferencian distintas clases: plastificantes tradicionales (Tabla 4) que son los más comúnmente utilizados, plastificantes no tradicionales y plastificantes especiales (Repka et al., 1999). Por un lado, los no tradicionales se incluyen en formulaciones con el fin de brindarle otras funciones a esta como, por ejemplo, variar la temperatura de cristalización (Selmin et al., 2015). Además, suelen ser materiales de bajo peso molecular como el propio principio activo (Brabander et al., 2002; Six et al., 2003). Por el otro lado, los plastificantes especiales también son compuestos con un peso molecular bajo que ejercerán su función ante los agentes formadores de la matriz dependiendo del estado físico en que se encuentren estos. Dentro de esta última categoría se incluye el CO₂ presurizado que posee la característica de que, si es inyectado durante el proceso de la HME va a actuar además como espumante y disminuyendo la temperatura de diversos polímeros (Verreck et al., 2006).

Los plastificantes además tienen especial interés ya que son excipientes que, además de aportarles flexibilidad al filamento, pueden ser la solución a algún problema que se dé durante el proceso de extrusión. El filamento, antes de poder ser introducido en la impresora FDM, debe cumplir unas características que lo hagan viable para ser utilizado. Una de estas características a considerar es la fragilidad. Si el filamento que se obtiene en la HME es demasiado frágil, cuando se introduzca en la impresora o en el proceso de impresión se acabará rompiendo y no se podrá llevar a cabo. Por ello, se utilizan plastificantes para solventar este tipo de problema. Por ejemplo, en el estudio de Prasad y Smyth se utilizó trietil acetato como plastificante que permitía trabajar a temperaturas más bajas (Prasad and Smyth, 2016).

4.1.1.3 Lubrificantes:

Estos excipientes no solo son utilizados en la elaboración de medicamentos obtenidos 3D, sino que también tienen un papel crucial para el desarrollo del resto de formas farmacéuticas habituales.

Durante el proceso de extrusión, las fuerzas de cizalla son generadas por la fricción que crean los tornillos al girar que, además, también generan calor lo cual puede hacer que existan fluctuaciones en la temperatura durante el proceso. Para evitar este problema se utilizan agentes lubricante o antifricción que van a permitir que estas fuerzas de rozamiento que normalmente se produzcan se vean reducidas (Jani and Patel, 2014).

En el estudio de Cilurzo *et al.* (Cilurzo et al., 2008), se utilizó la tecnología *Hot Melt Extrusion* para el desarrollo de formas de dosificación. Llegó a la conclusión de que uno de los excipientes que utilizaron, la celulosa microcristalina (MCC) además de hacer que la superficie del producto obtenido sea lisa, permitía una lubricación durante el proceso de extrusión resultando una reducción en la fricción con los tornillos del extrusor y, por ende, una disminución en la temperatura durante el proceso (Cilurzo et al., 2008).

Otro de los lubricantes más utilizados es el estearato de magnesio. Este excipiente garantizará una reducción en la fricción entre la mezcla y los tornillos que harán que la salida del filamento a través del orificio se realice de manera ininterrumpida (Awad et al., 2018).

4.1.2 Fármaco:

Como ya se ha comentado, es de vital importancia que los excipientes sean elegidos de la mejor manera posible. Sin embargo, de nada sirve tener la mejor selección de excipientes para el preparado final si no es un sistema idóneo para que el API cumpla sus funciones. El sistema tiene que ir en concordancia con las propias características del principio activo. Además, la tecnología HME nos permite mejorar estas características mediante la formulación de dispersiones sólidas. Todos los aspectos relacionados con el fármaco que se pueden ver mejorados de alguna manera con la HME-FDM, se van a exponer a continuación.

4.1.2.1 Liberación del fármaco:

Una de las aplicaciones de la HME es la creación de sistemas de liberación modificada. Estos sistemas permiten que el principio activo sea liberado del sistema de dosificación en un lugar concreto del tracto digestivo, con todas las ventajas que esto supone. Una ventaja a

destacar es que determinados sistemas de liberación controlada permiten el uso de fármacos que puedan verse degradados a nivel del gástrico, ya que este sistema le va a permitir que la liberación no se produzca hasta que el medicamento no alcance el intestino. Otra ventaja interesante del control de la liberación del fármaco es que hace posible un efecto local, por ejemplo, a nivel de distintas afecciones del colon. Existen otros casos en los que la liberación controlada se realiza de forma que el principio activo va a ir liberándose poco a poco en el tiempo lo cual es beneficioso ya que supone un control de la concentración del fármaco en sangre, manteniendo niveles terapéuticos, al contrario que ocurriría si se liberara toda la dosis de una vez. La mayoría de los nuevos medicamentos que están saliendo al mercado se tratan de sistemas de liberación controlada, especialmente aquellos que están destinados a tratamientos crónicos o prolongados. En este tipo de tratamientos se persigue reducir el número de tomas de la administración, manteniendo los niveles plasmáticos de fármaco (Park, 2014).

A la hora de la preparación del filamento a partir de la HME, están disponibles una gran variedad de polímeros que, según cuál se elija, tendrán distintas aplicaciones en la liberación. Se estudia el uso de los que son rápidamente solubles (KIR, PEO), los que son solubles a nivel entérico (HPMCAS, EDR® L), hinchables o erosionables (HPC, HPMC, PVA, SLP) o los que son directamente insolubles (EC, EDR® RL) (Melocchi et al., 2016).

La utilización de agentes formadores que se disuelvan con rapidez no será de mucha utilidad para modular la liberación ya que en el momento en el que alcancen el estómago se van a ir disolviendo y el fármaco se liberará con mayor rapidez. En cambio, si utilizamos otros como son los que son solubles a nivel entérico, los hinchables o erosionables o los que no son solubles en ningún punto del tracto digestivo se va a permitir la modulación de la salida del sistema por parte del principio activo. Si tenemos un excipiente solo soluble a nivel intestinal, hasta que no se alcance esta zona del tubo digestivo, no va a comenzarse a liberar el fármaco lo cual supone numerosas ventajas ya mencionadas. Los polímeros que sean hinchables o erosionables permitirán crear un sistema en el que la liberación sea continuada en el tiempo y a lo largo de todo el recorrido a través del tubo digestivo. Si en cambio se utiliza un excipiente que no sea soluble, se tendrá que diseñar un sistema matricial que garantice que la liberación del principio activo sea en función de la estructura interna que este sistema posea. Esta estructura suele ser un entramado de filamentos que se puede crear con relativa facilidad a través de la impresión 3D con FDM.

Por ejemplo, en el estudio de Bruce *et al.* (Bruce et al., 2005) se desarrolló un sistema en el que la liberación del fármaco (ácido 5-aminosalicílico) se producía a nivel colónico. Se utilizó como agente formador de la matriz Eudragit® S 100 y se añadieron dos plastificantes (trietil citrato y ácido cítrico) para ver cómo influían en el filamento obtenido por HME. El trietil citrato reducía la temperatura del proceso y afectaba a nivel de la liberación del principio activo. Por su parte, el ácido cítrico provocaba una ralentización en la liberación porque hacía que disminuyera el pH en el comprimido de manera que se reducía la ionización del polímero influyendo esta modificación en la liberación (Bruce et al., 2005).

En otro estudio, mediante la combinación en una dispersión sólida de Carbopol® y Eudragit® L 100-55 se estudió la mejora de la absorción de itraconazol a nivel intestinal con otro sistema de liberación controlada obtenido por *Hot Melt Extrusion*. La evaluación *in vivo* del sistema afirmó que este sistema creado por HME garantizaba una liberación intestinal del principio activo (Miller et al., 2008).

4.1.2.2 Cambio en propiedades del fármaco:

En la *Fused Deposition Modelling* se utilizan dispersiones sólidas ya que estas permiten modificar propiedades en el fármaco. Entre estas modificaciones encontramos algunas tan importantes como son cambios en la solubilidad y en la biodisponibilidad. Con el uso de dispersiones sólidas, estructuras cristalinas del fármaco se transforman en estructuras amorfas, que serán mucho más fáciles de disolver. Para el desarrollo de estos sistemas es empleada la HME ya que va a permitir que no haya que utilizarse disolventes (Patil et al., 2016).

Hulsmann *et al.* (Hülsmann et al., 2000) estudiaron cómo influía la utilización de la HME en la solubilidad de un preparado de hemihidrato de 17 β -estradiol, fármaco que posee una notable lipofilia. Utilizaron diferentes excipientes como PEG 6000, PVP o copolímero de vinil-vinilpirrolidona acetato y otros aditivos y compararon la solubilidad de una dispersión sólida con el fármaco por sí solo y con otra mezcla. Observaron que estas aumentaban significativamente la solubilidad del 17 β -estradiol (Fig. 6). Además, tras convertir esta dispersión sólida en comprimido, la mejora de la solubilidad también se mantuvo (Hülsmann et al., 2000).

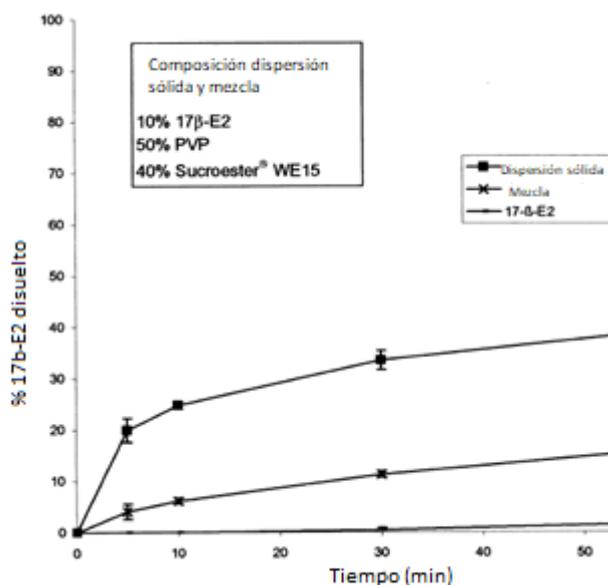


Figura 6. Comparativa de la curva de solubilidad de una dispersión sólida, una mezcla y 17β-estradiol puro. Imagen modificada (Hülsmann et al., 2000).

Se demostró también la importancia que tiene la forma en la que estén dispuestos los tornillos en la extrusora en la formulación de dispersiones sólidas. La forma en la que los tornillos amasan la formulación dentro de la extrusora influye, tanto positiva como negativamente, en las propiedades fisicoquímicas del material con el que se esté trabajando. Esto se debe a que se someten a periodos de cizallamiento intenso. De igual forma influye la cantidad de agua que se utilice o la velocidad de los tornillos (Nakamichi et al., 2002). La cantidad de agua afecta en la viscosidad de la masa dentro de la extrusora y, posteriormente, en la flexibilidad del filamento. Además, esto será un factor limitante si se están utilizando componentes hidrófobos en la formulación. El proceso puede suponerse más rápido si se aumenta la velocidad a la que roten los tornillos, pero esto puede suponer que aumente la temperatura dentro de la extrusora y alterar las propiedades de los compuestos.

Thakkar *et al.* (Thakkar et al., 2020) describieron las ventajas y desventajas que podía tener un aumento o disminución en la viscosidad de la formulación. En la viscosidad influyen también características moleculares de los componentes como su peso molecular, el número de ramificaciones que tengan o el tamaño de la molécula, así como la temperatura. Si tenía una viscosidad alta, la formación del filamento se veía favorecida y la obtención y almacenamiento de este era más sencilla. Sin embargo, una alta viscosidad hace que el proceso de mezclado se vea dificultado y que, por tanto, el principio activo no se encuentre

distribuido por la formulación de manera uniforme. Si por el contrario la preparación tiene una menor viscosidad, la mezcla se realizará más fácilmente, al igual que las fuerzas necesarias serán menores. Aun así, el filamento debe tener cierta viscosidad que le garantice su viabilidad (Thakkar et al., 2020).

En estudio de Ilyés *et al.* (Ilyés et al., 2019) se observó cómo influía el aumento en la velocidad de giro de los tornillos de la extrusora y se puede ver cómo al aumentarla, también lo hacía la temperatura. Según la naturaleza de los componentes de la preparación, la temperatura que estos podían soportar durante el proceso también variaba (Ilyés et al., 2019).

La formulación de dispersiones sólidas a través de HME garantiza que en estas los componentes, tanto el fármaco como los polímeros, sean miscibles entre ellos. Se pudo observar dicho suceso sometiendo al extrusionado a técnicas de diferencial de barrido (DSC) o difracción de rayos X (XRD) con las cuales se confirmó el estado amorfo del filamento obtenido (Sathigari et al., 2012).

También la formulación de dispersiones sólidas va a permitir la mejora la biodisponibilidad de los preparados tal y como se demostró en el estudio de He *et al.* (He et al., 2010) en el que se observó tanto *in vitro* como *in vivo* cómo influía en la biodisponibilidad del fenofibrato el uso de Eudragit® E100 y el copolímero de PVP vinil acetato. Los estudios de biodisponibilidad se realizaron en perros de raza Beagle comparando la dispersión sólida con otra forma farmacéutica de composición similar pero obtenida con otra técnica, observando un aumento de la biodisponibilidad de la dispersión sólida de un 177,1% (He et al., 2010).

Incluso se ha demostrado que las diferentes interacciones entre los polímeros que conforman la dispersión sólida también van a influir en la solubilidad y estabilidad de la formulación, tal y como lo hizo Alshahrani *et al.* (Alshahrani et al., 2015) en sus investigaciones sobre cómo influyen dichos excipientes. En estas investigaciones también se observó que el tamaño de los polímeros afecta en los perfiles de velocidad de extrusión y disolución (Alshahrani et al., 2015).

El hecho de poder aumentar la biodisponibilidad de fármacos a través de esta tecnología supone numerosos beneficios a la industria farmacéutica, ya que existen numerosos principios activos útiles para el tratamiento de alguna patología pero que, si carecen de una buena biodisponibilidad, de nada van a servir pues no alcanzarán los niveles plasmáticos

necesarios. De hecho, la producción de dispersiones sólidas de productos a través de la HME está siendo una técnica prometedora en la industria debido a las características que puede aportar a los preparados (Wang et al., 2015).

Sin lugar a duda y como se ha ido observando en numerosos estudios, la formación de dispersiones sólidas a través de la *Hot Melt Extrusion* permite mejorar propiedades tan importantes de un principio activo en Tecnología Farmacéutica como son la solubilidad y la biodisponibilidad.

Por otro lado, en el uso de dispersiones sólidas se encuentra otra utilidad de gran importancia como es el enmascaramiento del sabor utilizando polímeros que permitan este suceso. Este tipo de excipiente lo que hace es impedir la liberación del principio activo en contacto con la saliva lo cual va a suponer que el sabor desagradable, generalmente amargo, de numerosos fármacos no se perciba por las papilas gustativas pues este no se va a encontrar disuelto en dicho fluido (Witzleb et al., 2011). Lo que permite que no se libere el fármaco en la cavidad bucal son las interacciones entre el polímero específico y el principio activo. Estas interacciones, por supuesto, han de poder ser vencidas en otros puntos del tubo digestivo para que pueda darse la liberación (Douroumis, 2007).

4.1.2.3 Estabilidad del fármaco:

Durante la *Hot Melt Extrusion*, los componentes presentes en la mezcla (entre ellos, el fármaco) van a ser sometidos a diferentes cambios de temperatura, así como de su viscoelasticidad. Esto no puede ignorarse ya que puede influir de manera negativa en la estabilidad de los componentes y del fármaco. Los cambios de temperatura durante el proceso pueden suponer la degradación del principio activo, de manera que este puede perder su actividad, y de otros componentes. Por su parte, las alteraciones en la viscoelasticidad pueden comprometer el proceso de extrusión y hacerlo inviable. Las propias propiedades fisicoquímicas del fármaco como son su temperatura de fusión y degradación, punto de cristalización, su miscibilidad o solubilidad en los agentes formadores de la matriz, deben estar especialmente controladas desde el inicio de la extrusión hasta el final del proceso (Almutairi et al., 2019).

La razón por la que se mejora la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos en estas formulaciones es que el principio activo, al estar en su estado amorfo, tiene una mayor solubilidad que en su forma cristalina. Para disolver una estructura cristalina habría que romper los enlaces que la conforman mientras que un amorfo no posee estos enlaces, de

ahí que necesiten una menor energía para ser disueltos. Por tanto, se debe garantizar que en el proceso de HME el fármaco no adquiera su conformación cristalina para que no se vea comprometida la solubilidad y biodisponibilidad del mismo (Kyeremateng et al., 2014). Existen filamentos obtenidos por HME que sí poseen el fármaco en su forma cristalina. Esto es debido a que esta forma permite crear un sistema de liberación controlada si se usa el polímero adecuado. Pero, aunque las formas cristalinas sean más estables termodinámicamente que las amorfas, sigue siendo importante conocer los posibles cambios polimórficos que pueden sufrir durante el proceso de extrusión para asegurar la estabilidad del producto (Patil et al., 2016). En el estudio de Hancock (Hancock and Zografi, 1997) se observó que la temperatura de cristalización debía ser al menos 50°C superior a la temperatura de almacenamiento para asegurar que el medicamento final permanezca estable (Hancock and Zografi, 1997).

El principio activo, además de poder verse comprometido por la temperatura, puede interactuar con los diferentes componentes que se encuentren presentes en la formulación de manera que estos pierdan funcionalidad. Por ejemplo, se comprobó que el fenopropeno cálcico afectaba a la solidificación de la matriz formada por celulosa microcristalina y polietilenglicol resultando un producto inservible (Cuff and Raouf, 1998). En otro estudio similar se vio que el oxprenolol hidrocloreuro fundía a una temperatura menor que a la del proceso de HME lo que provocaba una disminución en la viscosidad del filamento confiriéndole propiedades poco manejable (Follonier et al., 1994).

4.2 Ensayos:

Dentro de la tecnología farmacéutica es de vital importancia comprobar la calidad y la efectividad de los productos que se han elaborado. Por ello, de igual manera dentro de la HME y la FDM es fundamental comprobar que las formulaciones cumplan con los objetivos que se quieren alcanzar con ellas. El filamento obtenido por la *Hot Melt Extrusion* deberá cumplir una serie de características tanto físicas como farmacéuticas, al igual que las debe cumplir la forma farmacéutica final. De nada sirve que se haya conseguido un comprimido por tecnología 3D con buenas propiedades físicas si después dentro del organismo no cumple con su cometido de liberar adecuadamente el fármaco ni alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas.

Los ensayos que las formulaciones han de cumplir en cada uno de los pasos del desarrollo de medicamentos 3D se van a describir a continuación de manera detallada.

4.2.1 Ensayos de las características del filamento:

Estos ensayos se realizarán después de haber obtenido por HME el filamento que va a ser utilizado en la FDM. Es el filamento la materia prima a utilizar para la impresión por FDM del comprimido como tal y por ello es crucial que supere dichos ensayos.

En el estudio de Dumpa *et al.* (Dumpa et al., 2020) se detallaron las características mecánicas que poseía el filamento que obtuvieron por HME. Debían cumplir ensayos de flexibilidad, ductilidad y fragilidad para garantizar que fueran aptos para utilizarlos posteriormente en la impresora 3D FDM. Para saber si cumplían o no dichas propiedades, se utilizó un texturómetro modelo TA-XT2i. Para ello, se cortaron las muestras los filamentos en trozos de 5 mm de longitud y se depositaron en la superficie de la placa del analizador en donde una hoja penetraría ligeramente (0,6 mm) en el filamento provocando una deformación del 35% en el mismo (Fig. 7). La fuerza requerida para esta deformación se midió a través del software Exponent versión 6.1.5.0 y esta estaba correlacionada con la que el filamento se verá sometido durante la FDM de forma que se podría saber si el filamento era válido para utilizarlo como “tinta” para la impresora FDM (Dumpa et al., 2020).

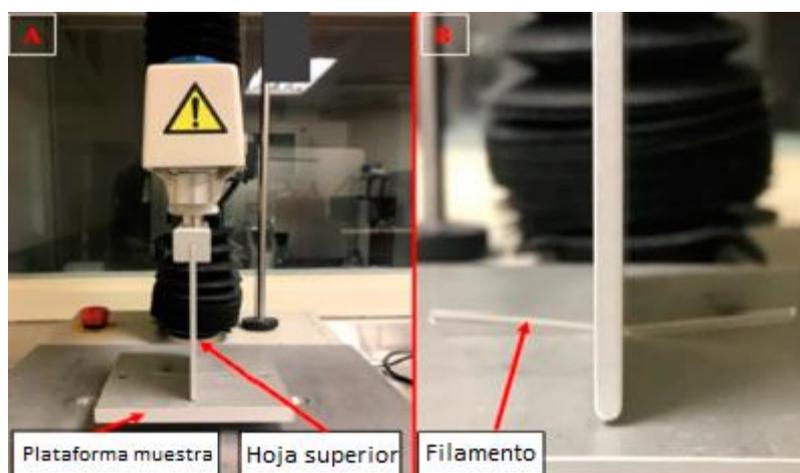


Figura 7. Montaje del texturómetro (A) y test de rigidez del filamento extruido (B). Imagen modificada (Dumpa et al., 2020).

En el estudio de Zhang *et al.* (Zhang et al., 2017) se consideró también la fragilidad como un punto a estudiar en las características del filamento. La fragilidad es la capacidad que tiene una estructura con baja ductilidad, es decir, que tiene poca capacidad para deformarse sin romperse. Si uno de los filamentos es demasiado frágil, cuando sea sometido a algún tipo de deformación durante el proceso de impresión, puede acabar quebrándose (Fig. 8). En función

del comportamiento que tenga frente a estas fuerzas de deformación, se podrán clasificar según su fragilidad o ductilidad (Zhang et al., 2017).

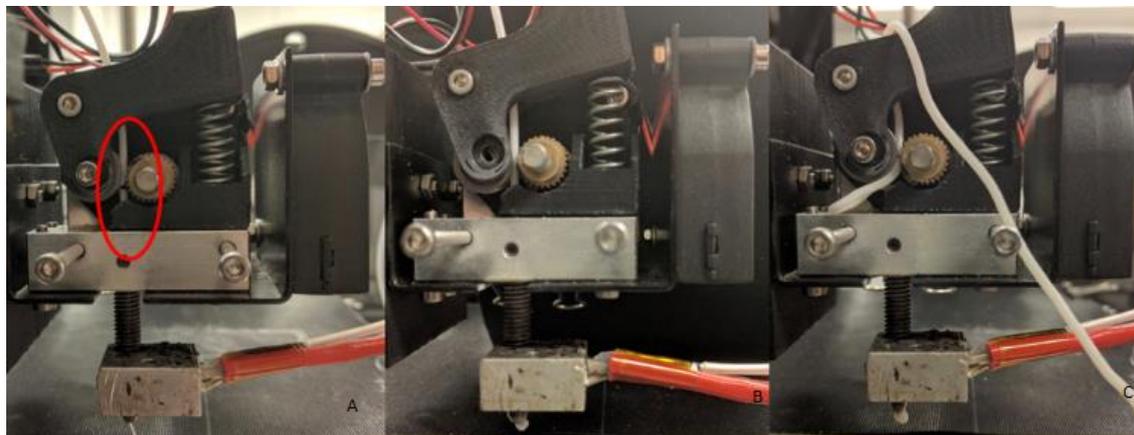


Figura 8. Filamentos con distintas propiedades durante el proceso de impresión. (A) Filamento demasiado frágil. (B) Filamento adecuado para la impresión. (C) Filamento demasiado blando. Imagen modificada (Zhang et al., 2017).

De igual forma, Ilyés et al. (Ilyés et al., 2019) estudiaron el comportamiento del filamento una vez introducido en la impresora FDM. Observaron cómo el filamento si no cumplía con unas propiedades adecuadas era incompatible con el mecanismo de la impresora (Fig. 9) y, por tanto, no apto en el desarrollo de medicamentos 3D. El filamento debe tener una flexibilidad adecuada que le permita avanzar a través del mecanismo de la impresora sin romperse ni atascarse en este para así poder ser utilizado como materia prima en la impresión del medicamento. Los problemas de fragilidad se solucionaron mediante el uso de Kolliphor TPGS como plastificante que le aportaron al filamento la flexibilidad adecuada para circular a través de la impresora (Ilyés et al., 2019).

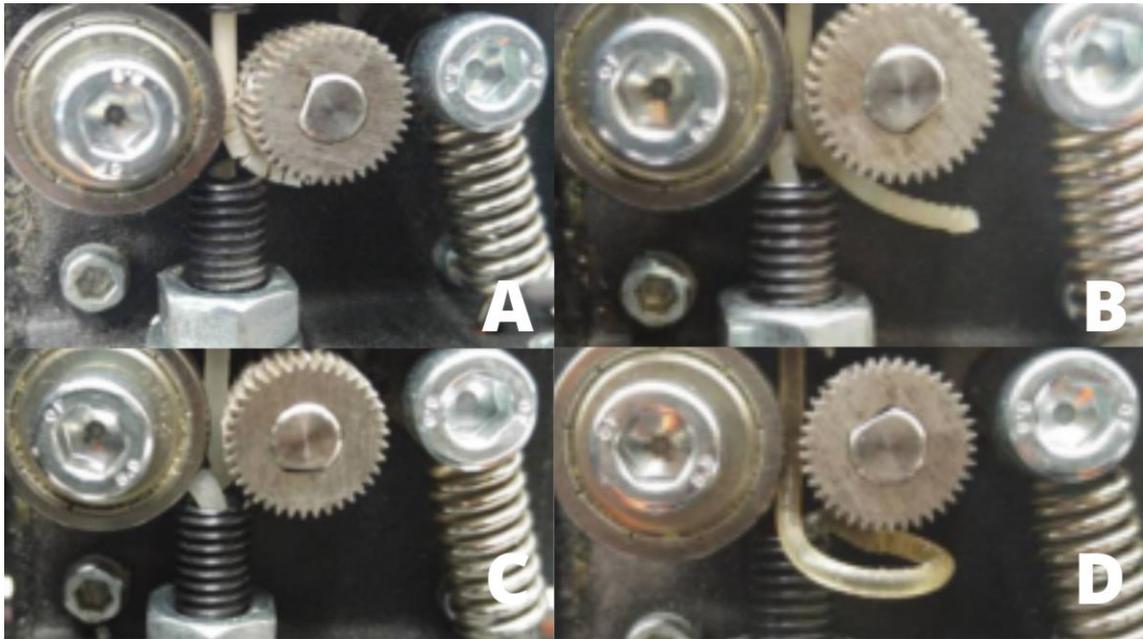


Figura 9. Comportamiento del filamento en contacto con parte del mecanismo de la FDM. (A) Fragmentación del filamento por gran fragilidad. (B) Filamento desviado y roto debido a condiciones de impresión no correlacionadas y fragilidad. (C) Filamento atascado por alta viscosidad. (D) Filamento desviado por condiciones incorrectas de impresión. Imagen modificada (Ilyés et al., 2019).

La superficie y forma del filamento también es importante estudiarla. Giri *et al.* (Giri et al., 2020) estudiaron estas características mediante microscopía electrónica. Con esta técnica (Fig. 10), vieron si existe alguna alteración en la superficie del filamento, así como la apariencia externa del corte transversal del mismo. Si se observan alteraciones en la superficie o en el corte transversal puede ser indicativo de la existencia de bolsas de aire u oquedades en el filamento. Además, si el filamento es demasiado rugoso puede provocar un incorrecto movimiento dentro de la impresora. De igual forma, esta microscopía es útil para observar los comprimidos ya impresos. (Giri et al., 2020).

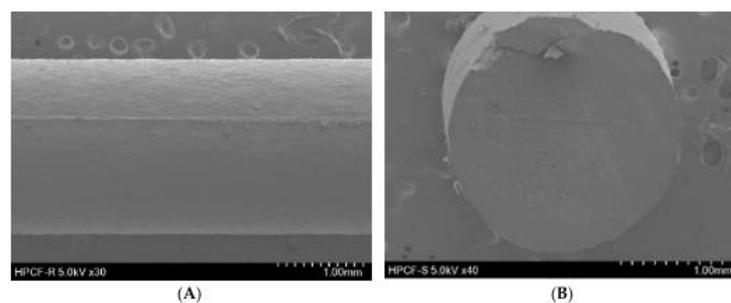


Figura 10. Imagen obtenida por microscopía electrónica de la superficie externa (A) y del corte transversal (B) de un filamento obtenido por HME (Giri et al., 2020).

No solo deben ser estudiadas con rigurosidad las propiedades que ha de tener el filamento obtenido por HME, sino que también se deben controlar las condiciones a las que se van a trabajar en la impresora. Entre ellas se encuentran características como la temperatura, la velocidad de impresión o el tiempo que tarda durante el proceso. Todas ellas pueden influir de alguna manera u otra en el proceso de impresión e incluso, estar relacionadas entre ellas. Por ejemplo, la velocidad de impresión con el tiempo requerido para ello o la temperatura con la máxima velocidad que la impresora pueda alcanzar (Fig. 11). Además, las propiedades del filamento deberán ser acordes con los parámetros que va a tener la impresora (Ilyés et al., 2019). Se pudo comprobar que en función de los componentes que conformarán cada filamento, este podría soportar en mayor o menor medida una mayor temperatura o velocidad de impresión. Si un filamento debido a su composición no soporta una alta velocidad de impresión, lógicamente necesitará que el proceso sea más lento.

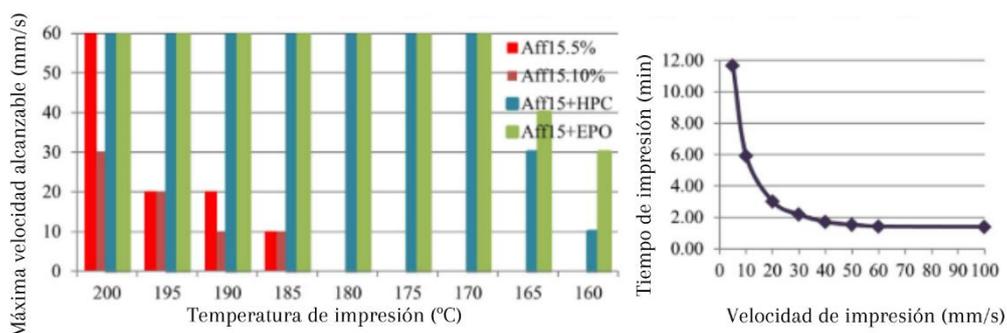


Figura 11. Comparativas de temperatura y velocidad de impresión soportadas dependiendo de la composición del filamento (Ilyés et al., 2019).

Existen otras propiedades que se han de estudiar en el filamento (Tabla 5). Entre ellas encontramos, aparte de la rigidez o flexibilidad del filamento, el diámetro de este. Si no es el adecuado o bien si la distribución de tamaño en los filamentos obtenidos por HME no es uniforme, existe el riesgo de que no puedan ser introducidos en algunas impresoras. Para solucionar este problema, se ha de seleccionar previamente un orificio de salida en la *Hot Melt Extrusion*, teniendo un papel importante el uso de lubricantes, ya que permiten que durante la HME la mezcla de componentes fluya correctamente y garanticen una uniformidad en cuanto a tamaño del diámetro del filamento (Jani and Patel, 2014). El uso de los excipientes adecuados, por tanto, va a tener un papel importante en el hecho de que el filamento tenga las propiedades necesarias para que puedan ser utilizado en la *Fused Deposition Modelling*. Al igual que los lubricantes ayudan que el tamaño del filamento sea correcto, características

como la fragilidad o la flexibilidad del mismo estarán condicionadas por la cantidad de plastificante que se haya utilizado (Awad et al., 2018).

Propiedad	Riesgo que supone que no sea adecuada	Soluciones propuestas
<i>Diámetro</i>	<i>Incapacidad de introducirlo en la impresora</i>	<i>Seleccionar un orificio de salida de tamaño adecuado</i>
<i>Uniformidad de diámetro</i>	<i>Variación en la producción</i> <i>Fallo en impresión</i>	<i>Uso de lubricantes</i>
<i>Rigidez</i>	<i>Incapacidad de enrollar el filamento</i> <i>Imposibilidad de salida del material en la impresora</i>	<i>Uso de combinación de polímeros</i>
<i>Fragilidad</i>	<i>Rotura durante el proceso</i>	<i>Uso de plastificantes</i>
<i>Flexibilidad</i>	<i>Compresión y colapso entre engranajes del mecanismo de la impresora</i>	<i>Reducir cantidad de plastificantes</i>

Tabla 5. Criterios para considerar si un filamento es adecuado para el proceso de Fused Deposition Modelling. Tabla modificada (Awad et al., 2018).

4.2.2 Ensayos del comprimido o forma farmacéutica final:

De nada sirve crear un filamento adecuado a través de la *Hot Melt Extrusion* y con buenas propiedades que le permitan ser compatibles con la impresora 3D FDM si después la forma farmacéutica final no va a alcanzar el éxito terapéutico. Por ello, se han de realizar estudios *in vitro* para observar si mediante el sistema que se ha diseñado se consigue la liberación del fármaco.

Es importante tener en cuenta, que tanto la composición del medicamento como la estructura que se diseñe, va a ser determinante en la forma en la que se libere el principio activo. Giri et al. (Giri et al., 2020) simularon las condiciones de un medio gástrico, utilizando una disolución de ácido clorhídrico 0,1 N, a un pH de 1,2 y ensayaron diferentes comprimidos gastrorretentivos obtenidos por FDM, cada uno con un diseño diferente (Fig. 12).

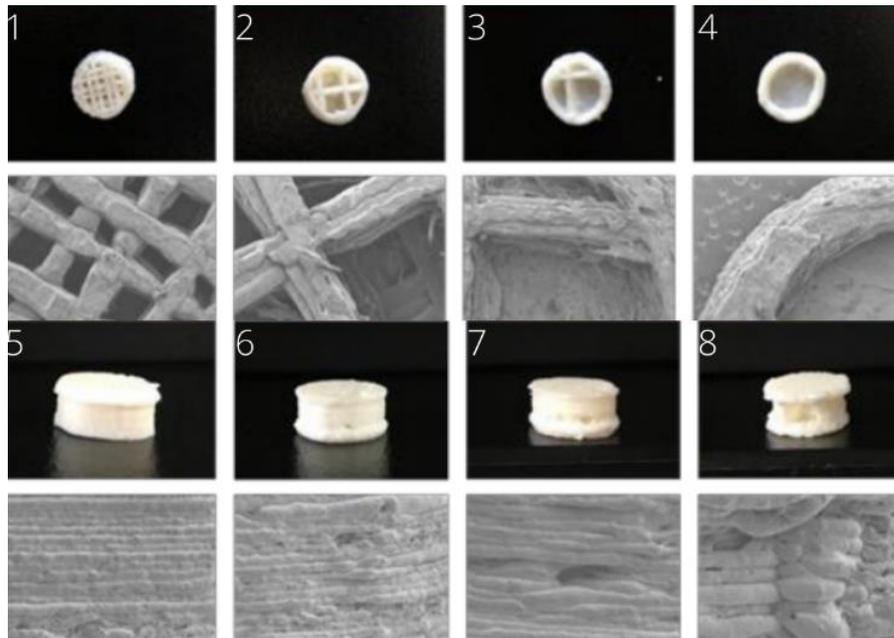


Figura 12. Fotografía de diferentes comprimidos obtenidos por FDM e imágenes de la superficie de estos obtenidas por microscopía electrónica. Imagen modificada (Giri et al., 2020).

En la figura 12 se observa diferente estructura interna (comprimidos 1, 2, 3 y 4) y diferentes grosores de las capas que conforman la estructura final (comprimidos 5, 6, 7 y 8). Cuando cada uno de estos comprimidos se pusieron en contacto con la solución ácida que simulaba condiciones gástricas, como varían en cuanto a diseño, las curvas de liberación del fármaco que se obtuvieron también fueron distintas (Fig. 13). Se pudo comprobar que la liberación del fármaco se veía reducida si la estructura interna del comprimido estaba más compacta (comprimido 1) que en los casos en los que el entramado de la estructura no se encuentra tan compacto (comprimido 4). A su vez, cuanto menor sea el grosor de la capa del comprimido como es el caso del comprimido 7, la liberación del fármaco se producirá de forma más rápida (Giri et al., 2020).

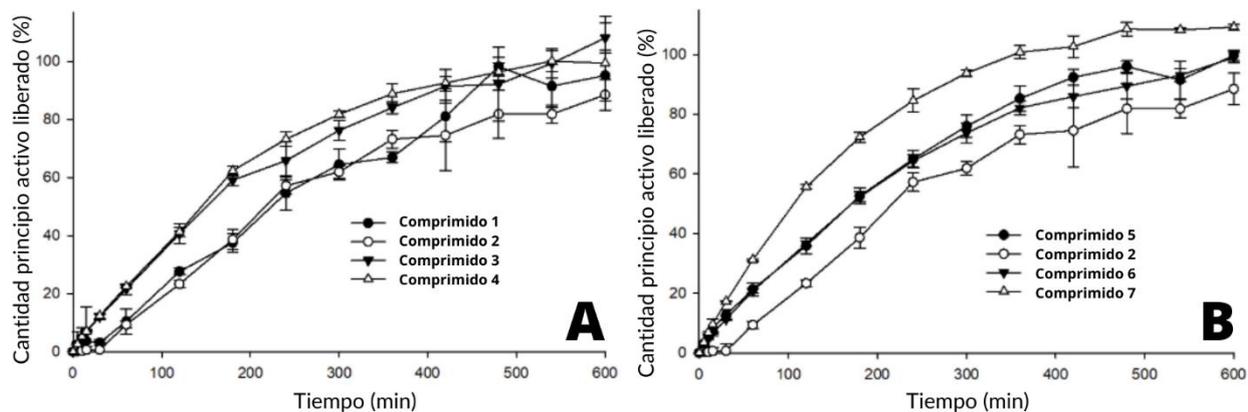


Figura 13. (A) Comparativa de cómo varía la curva de liberación en comprimidos con diferente estructura interna. (B) Comparativa de cómo varía la curva de liberación del fármaco en comprimidos con diferente grosor de superficie. Imagen modificada (Giri et al., 2020)

5. Conclusiones:

Tras el trabajo de investigación realizado en esta revisión bibliográfica se ha llegado a una serie de conclusiones que se van a exponer a continuación:

1. La combinación de las técnicas *Hot Melt Extrusion* y *Fused Deposition Modelling* como proceso único y continuo puede ser considerada como un método de producción alternativo en el ámbito de la industria farmacéutica por sus numerosas aplicaciones.
2. El conocimiento exhaustivo el mecanismo y los puntos críticos de esta técnica tales como la composición que debe tener el filamento y las condiciones a las que se debe trabajar garantizará el éxito a nivel de desarrollo de medicamentos 3D.
3. Los materiales usados para conformar el filamento se podrán combinar de manera que, eligiendo unos u otros y en diferentes proporciones, harán que dicho filamento posea unas características adecuadas en cuanto a diámetro, composición y propiedades físicas para poder ser utilizado en la FDM y, por tanto, en la impresión de medicamentos 3D.
4. Descubrir las ventajas actuales que supone el uso de la HME-FDM como son la mejora de propiedades del fármaco o la creación de formas de dosificación que permiten una individualización del tratamiento, implica poner el punto de mira en el futuro y plantear nuevas aplicaciones en las que podría estar implicada esta técnica con vistas a la mejora de la calidad del tratamiento de los pacientes.
5. La hasta ahora novedosa técnica HME-FDM ha sido utilizada dentro de la tecnología farmacéutica únicamente a nivel de investigación e industrial y quizá no esté del todo lejos ampliar estas fronteras. El hecho de que permita gran libertad de creación en

medicamentos, así como la individualización de las formas de dosificación, podría suponer en perspectiva de futuro la implantación de nuevos sistemas de producción usando esta tecnología donde hasta ahora no se había realizado. Podría ser de gran utilidad situar dichos sistemas de producción en oficinas de farmacia u hospitales de manera que se le haga llegar al paciente un tratamiento individualizado y a medida que, junto con las formas de dosificación que ya se formulan actualmente en estos lugares, completen un cada vez mayor abanico de posibilidades en cuanto a maneras de diseñar un tratamiento en busca siempre del máximo bienestar y de la salud del paciente.

6. Bibliografía:

Almutairi M, Almutairy B, Sarabu S, Almutairy A, Ashour E, Bandari S, et al. Processability of AquaSolve™ LG polymer by hot-melt extrusion: Effects of pressurized CO₂ on physicochemical properties and API stability. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;52:165–76. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.029>.

Alshahrani SM, Lu W, Park JB, Morott JT, Alsulays BB, Majumdar S, et al. Stability-enhanced Hot-melt Extruded Amorphous Solid Dispersions via Combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF. *AAPS PharmSciTech* 2015;16:824–34. <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0269-6>.

Awad A, Trenfield SJ, Gaisford S, Basit AW. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare. *Int J Pharm* 2018;548:586–96. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.024>.

Brabander C de, den Mooter G van, Vervaet C, Remon JP. Characterization of Ibuprofen as a Nontraditional Plasticizer of Ethyl Cellulose. *J Pharm Sci* 2002;91:1678–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jps.10159>.

Bruce LD, Shah NH, Waseem Malick A, Infeld MH, McGinity JW. Properties of hot-melt extruded tablet formulations for the colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *Eur J Pharm Biopharm* 2005;59:85–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.06.007>.

Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F, Montanari L. Fast dissolving films made of maltodextrins. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;70:895–900. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.06.032>.

Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, et al. Pharmaceutical

applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Dev Ind Pharm* 2007;33:909–26. <https://doi.org/10.1080/03639040701498759>.

Cuff G, Raouf F. A preliminary evaluation of injection molding as a technology to produce tablets. *Pharm Technol* 1998;22:6–96.

Daminabo SC, Goel S, Grammatikos SA, Nezhad HY, Thakur VK. Fused deposition modeling-based additive manufacturing (3D printing): techniques for polymer material systems. *Mater Today Chem* 2020;16:100248. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100248>.

Douroumis D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:417–26. <https://doi.org/10.1517/17425247.4.4.417>.

Dumpa NR, Bandari S, Repka MA. Novel gastroretentive floating pulsatile drug delivery system produced via hot-melt extrusion and fused deposition modeling 3D printing. *Pharmaceutics* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010052>.

Follonier N, Doelker E, Cole ET. Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. *Drug Dev Ind Pharm* 1994;20:1323–39. <https://doi.org/10.3109/03639049409038373>.

Giri BR, Song ES, Kwon J, Lee JH, Park JB, Kim DW. Fabrication of intragastric floating, controlled release 3D printed theophylline tablets using hot-melt extrusion and fused deposition modeling. *Pharmaceutics* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010077>.

Goyanes A, Fina F, Martorana A, Sedough D, Gaisford S, Basit AW. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *Int J Pharm* 2017;527:21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.021>.

Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm* 2015;494:657–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

Hancock BC, Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J Pharm Sci* 1997;86:1–12. <https://doi.org/10.1021/js9601896>.

He H, Yang R, Tang X. In vitro and in vivo evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm* 2010;36:681–7.

<https://doi.org/10.3109/03639040903449720>.

Hülsmann S, Backensfeld T, Keitel S, Bodmeier R. Melt extrusion - An alternative method for enhancing the dissolution rate of 17 β -estradiol hemihydrate. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;49:237–42. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00077-1).

Hurley D, Davis M, Walker GM, Lyons JG, Higginbotham CL. The effect of cooling on the degree of crystallinity, solid-state properties, and dissolution rate of multi-component hot-melt extruded solid dispersions. *Pharmaceutics* 2020;12:1–24. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030212>.

Ilyés K, Kovács NK, Balogh A, Borbás E, Farkas B, Casian T, et al. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations–printability–process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. *Eur J Pharm Sci* 2019;129:110–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.12.019>.

Jani R, Patel D. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film. *Asian J Pharm Sci* 2014;10:292–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.03.002>.

Kleinebudde P, Lindner H. Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation/extrusion process. *Int J Pharm* 1993;94:49–58. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90008-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90008-4).

Kyeremateng SO, Pudlas M, Woehrle GH. A fast and reliable empirical approach for estimating solubility of crystalline drugs in polymers for hot melt extrusion formulations. *J Pharm Sci* 2014;103:2847–58. <https://doi.org/10.1002/jps.23941>.

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. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.05.006>.

Luker K. *Single-screw Extrusion : Principles* CO 2012.

Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. *ISRN Pharm* 2012;2012:1–9. <https://doi.org/10.5402/2012/436763>.

Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments

based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm* 2016;509:255–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.036>.

Miller DA, DiNunzio JC, Yang W, McGinity JW, Williams RO 3rd. Targeted intestinal delivery of supersaturated itraconazole for improved oral absorption. *Pharm Res* 2008;25:1450–9. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9543-1>.

Nakamichi K, Nakano T, Yasuura H, Izumi S, Kawashima Y. The role of the kneading paddle and the effects of screw revolution speed and water content on the preparation of solid dispersions using a twin-screw extruder. *Int J Pharm* 2002;241:203–11. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00134-5).

Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *J Control Release* 2014;190:3–8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.054>.

Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech* 2016;17:20–42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>.

Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm* 2016;42:1019–31. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1120743>.

Repka MA, Gerding TG, Repka SL, McGinity JW. Influence of Plasticizers and Drugs on the Physical-Mechanical Properties of Hydroxypropylcellulose Films Prepared by Hot Melt Extrusion. *Drug Dev Ind Pharm* 1999;25:625–33. <https://doi.org/10.1081/DDC-100102218>.

Repka MA, Shah S, Lu J, Maddineni S, Morott J, Patwardhan K, et al. Melt extrusion: process to product. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:105–25. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.642365>.

Sadia M, Sośnicka A, Arafat B, Isreb A, Ahmed W, Kellarakis A, et al. Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets. *Int J Pharm* 2016;513:659–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.050>.

Sathigari SK, Radhakrishnan VK, Davis VA, Parsons DL, Babu RJ. Amorphous-state characterization of efavirenz-polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. *J Pharm Sci* 2012;101:3456–64. <https://doi.org/10.1002/jps.23125>.

Selmin F, Franceschini I, Cupone IE, Minghetti P, Cilurzo F. Aminoacids as non-traditional plasticizers of maltodextrins fast-dissolving films. *Carbohydr Polym* 2015;115:613–6.

<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.09.023>.

Six K, Berghmans H, Leuner C, Dressman J, Van Werde K, Mullens J, et al. Characterization of Solid Dispersions of Itraconazole and Hydroxypropylmethylcellulose Prepared by Melt Extrusion, Part II. *Pharm Res* 2003;20:1047–54. <https://doi.org/10.1023/A:1024414423779>.

Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>.

Thakkar Rishi, Thakkar Ruchi, Pillai A, Ashour EA, Repka MA. Systematic screening of pharmaceutical polymers for hot melt extrusion processing: a comprehensive review. *Int J Pharm* 2020;576:118989. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118989>.

Verreck G, Decorte A, Li H, Tomasko D, Arien A, Peeters J, et al. The effect of pressurized carbon dioxide as a plasticizer and foaming agent on the hot melt extrusion process and extrudate properties of pharmaceutical polymers. *J Supercrit Fluids* 2006;38:383–91. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2005.11.022>.

Wang W, Kang Q, Liu N, Zhang Q, Zhang Y, Li H, et al. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion. *Fitoterapia* 2015;102:189–97. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.10.004>.

Witzleb R, Kanikanti VR, Hamann HJ, Kleinebudde P. Solid lipid extrusion with small die diameters - Electrostatic charging, taste masking and continuous production. *Eur J Pharm Biopharm* 2011;77:170–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.10.002>.

Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm* 2017;519:186–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>.