



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Medicamentos impresos en 3D.

Aspectos regulatorios

Hugo García Pizarro



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Máster

Máster en Especialización Profesional en Farmacia.

Especialidad Industria Farmacéutica

Medicamentos impresos en 3D.

Aspectos regulatorios

Hugo García Pizarro

Facultad de Farmacia, julio 2021

Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Prof^a Tutora: Carmen Ferrero Rodríguez



Carmen Ferrero Rodríguez, Profesora del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado Medicamentos impresos en 3D. Aspectos regulatorios ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica durante el curso académico 2020/21, constituyendo la memoria que presenta el Ldo. Hugo García Pizarro como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Industria Farmacéutica y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 5 de julio de 2021.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carmen', with a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo.: Carmen Ferrero Rodríguez

VºBº

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Isidoro', with a long horizontal stroke extending to the right.

Fdo.: Isidoro Caraballo Rodríguez

Director del Departamento

RESUMEN:

La impresión en tres dimensiones (3D) es una técnica de producción útil en la fabricación de medicamentos, ya que posibilita adaptar el tratamiento a las necesidades del paciente, esto es, variar la dosis, modificar su liberación o introducir varios principios activos en un único medicamento. Además, permitiría cambiar el modelo productivo de fabricación en masa hacia uno individualizado y descentralizado. La irrupción de esta tecnología comienza a ser una realidad, ya que en 2015 se aprobó por la *Food and Drug Administration* (FDA) el primer medicamento elaborado por esta tecnología, Spritam[®] (levetiracetam). Aunque el marco regulatorio actual sea lo suficientemente amplio como para permitir la aprobación de medicamentos impresos en 3D mediante los procedimientos habituales, los auténticos retos se plantean a nivel de la adopción de esta tecnología en un entorno descentralizado, ya que la legislación en los distintos países no se encuentra unificada, al igual que las leyes de propiedad intelectual, lo que puede suponer una barrera para su implantación. Además, las Agencias Regulatoras no han desarrollado aún un marco regulatorio específico para esta tecnología. Para facilitar este último punto, se debe ampliar el conocimiento del que se dispone acerca de esta tecnología desde un enfoque que tenga en cuenta los puntos críticos, los riesgos y los parámetros que les afectan, para así definir las especificaciones adecuadas para nuestro producto. De esta manera, se allanaría el camino de las Agencias Regulatoras, que se antojan fundamentales para este propósito, ya que el marco regulatorio actual no garantiza que, en un entorno descentralizado, se cumpla con todos los requisitos en materia de seguridad que hoy en día son aplicables a la industria.

Palabras clave: impresión 3D, medicamentos 3D, regulación, propiedad intelectual.

ABSTRACT:

Three-dimensional (3D) printing is an advantageous production technique in the manufacture of medicines since it enables the adaptation of the treatment to the patient's needs that is, varying the dose, modifying its release, or introducing several active substances in a single medicine. In addition, it would allow changing the production model of mass manufacturing towards an individualized and decentralized one. The emergence of this technology is beginning to be a reality, since in 2015, the first drug produced by this technology, Spritam® (levetiracetam), was approved by the Food and Drug Administration (FDA). Although the current regulatory framework is broad enough to allow the approval of 3D printed medicines through the usual procedures, the real challenges arise at the level of the adoption of this technology in a decentralized environment, since the legislation in the different countries is not unified, as are intellectual property laws, which can pose a barrier to its implementation. Furthermore, the Regulatory Agencies have not yet developed a specific regulatory framework for this technology. To facilitate this, more extensive knowledge about this technology must be provided from an approach that takes into consideration the critical points, risks, and parameters involved, to define the appropriate specifications for our product. It would pave the way for the Regulatory Agencies, which seem fundamental for this purpose, since the current regulatory framework does not guarantee that all the security requirements that nowadays apply to the industry, are met in a decentralized environment.

Keywords: 3D printing, 3D drugs, regulation, intellectual property.

ÍNDICE:

1. ANTECEDENTES DEL TEMA:	7
1.1 Interés y oportunidad del trabajo:	15
2. OBJETIVOS:	17
3. METODOLOGÍA:	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	19
4.1. Introducción al marco regulatorio:	19
4.2. Aspectos regulatorios para la producción en masa:	22
4.3. Aspectos regulatorios para la producción personalizada:	23
4.4. Diseño:	26
4.5. Parámetros de la impresora y consideraciones de impresión:	27
4.6. Análisis de riesgo, puntos críticos y optimización:	29
4.7. Materiales de partida e intermedios:	30
4.8. Cartuchos de impresión:	32
4.9. Reutilizado de materiales:	32
4.10. Postratamiento:	33
4.11. Cómo establecer especificaciones:	33
4.12. Quality by Design y tecnologías analíticas de procesos:	34
4.13. Validaciones:	39
4.14. Escalado:	40
4.15. Condiciones ambientales y riesgos laborales:	41
4.16. Instalaciones para la impresión 3D:	43
4.17. Leyes de propiedad intelectual e impresión 3D:	44
4.18. Falsificaciones:	47
4.19. Vacíos regulatorios y perspectivas futuras:	48
5. CONCLUSIONES:	50
6. BIBLIOGRAFÍA:	52

1. ANTECEDENTES DEL TEMA:

La impresión 3D es una técnica novedosa y disruptiva que permite la fabricación de objetos hechos a medida mediante la superposición de múltiples capas de un material de un grosor determinado. Esto nos permite crear objetos de cualquier forma y tamaño mediante programas de diseño 3D por ordenador o técnicas de imagen como la resonancia magnética. Esta técnica tiene aplicación en multitud de campos, como pueden ser el prototipado en ingeniería, la edificación en el sector de la construcción, la fabricación de piezas de coches en el sector de la automoción o, en las Ciencias de la Salud, la fabricación de implantes dentales, órganos, herramientas quirúrgicas, prótesis o medicamentos (Trenfield et al., 2018b).

En cuanto a las diversas tecnologías de impresión 3D, según la clasificación de la *American Society for Testing and Materials* (ASTM), podemos destacar las siguientes con aplicación en el campo farmacéutico:

- Impresión por inyección de aglutinante (*binder jetting*): consiste en el rociado de líquido aglutinante sobre una delgada capa de polvo a lo largo de un eje X-Y, humectando el polvo y dando lugar a la solidificación de la capa. A continuación, la plataforma de impresión se desplaza hacia abajo en el eje Z para añadir una nueva capa de polvo sobre la capa previamente solidificada, repitiéndose el proceso de forma secuencial para fabricar el objeto 3D. Mediante esta técnica se pueden formular imprimidos altamente porosos y de rápida disolución como, por ejemplo, Spritam[®], primer medicamento fabricado mediante impresión 3D aprobado por la FDA. El tipo y concentración de los excipientes usados influye de forma importante en las características del imprimido. Así, aunque a priori los imprimidos producidos de esta manera presentan una baja friabilidad y resistencia mecánica debido a su porosidad, la inclusión de diluyentes hidrosolubles y aglutinantes viscosos aumenta la resistencia mecánica de los imprimidos. Eso sí, de cualquier forma, estos imprimidos precisan de una etapa de secado para evaporar el solvente residual y pasos adicionales para eliminar los excesos de polvo (**Figura 1**) (Madla et al., 2018; Vaz y Kumar, 2021).

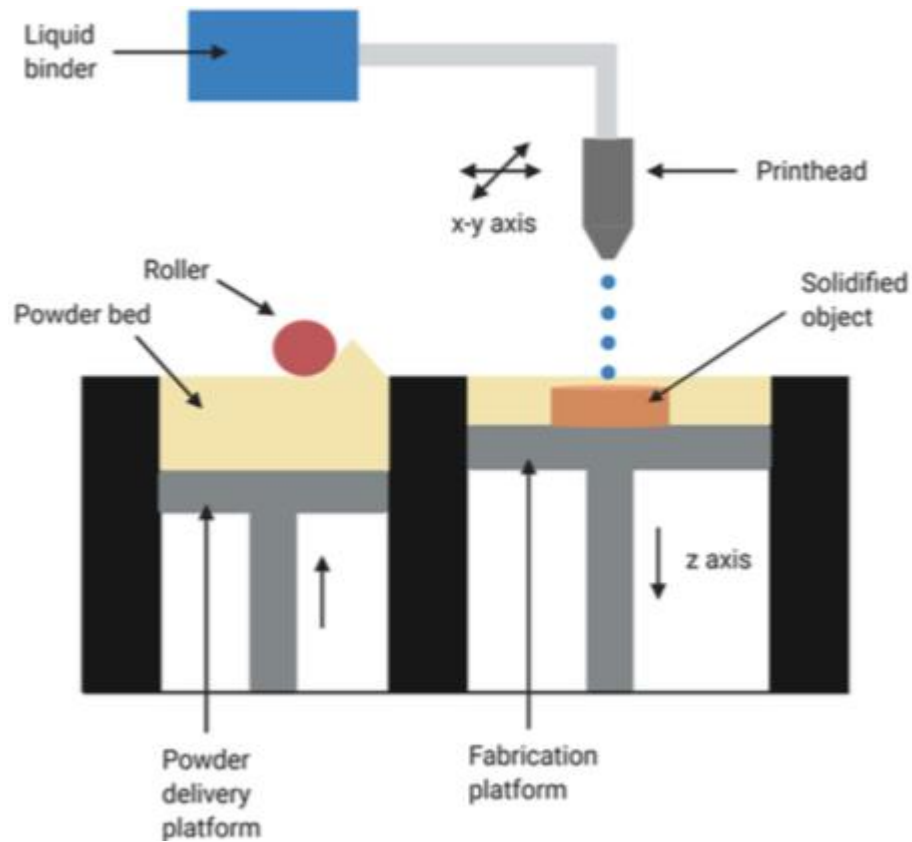


Fig. 1. Dibujo esquemático de una impresora de inyección de aglutinante (Vaz y Kumar, 2021).

- Polimerización en cubeta (*vat polymerisation*): dentro de esta categoría destaca la estereolitografía (SLA) (*stereolithography*) (**Figura 2**), que fue la primera técnica de impresión 3D que se inventó. Consiste en solidificar un fotorpolímero líquido contenido en una cubeta mediante una polimerización activada por una fuente de luz dirigida selectivamente a una profundidad definida. A continuación, la plataforma se desplaza hacia abajo y se añade otra capa de polímero, repitiendo el proceso. El producto obtenido se puede limpiar con alcohol para eliminar los excesos de resina e introducirlo en un horno ultravioleta para aumentar su dureza. Comparada con otras técnicas de impresión 3D, esta técnica puede producir objetos con una mayor resolución (hasta $20\mu\text{m}$) en un rango de temperaturas más bajo (útil para principios activos termolábiles). Esta técnica tiene una aplicación limitada en el sector farmacéutico debido a que existen pocos fotorpolímeros cuyo uso sea seguro. Además,

las resinas utilizadas contienen grupos funcionales que pueden producir citotoxicidad (Madla et al., 2018; Vaz y Kumar, 2021).

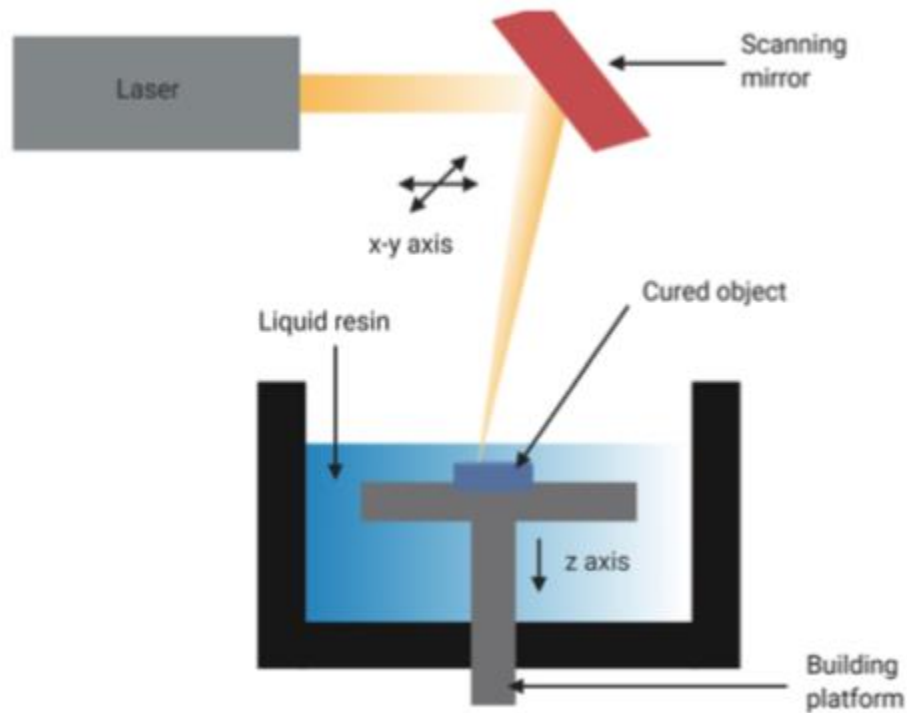


Fig. 2. Dibujo esquemático de un sistema de impresión SLA (Vaz y Kumar, 2021).

- Fusión en lecho de polvo (*powder bed fusion*): dentro de esta categoría destaca la sinterización selectiva por láser (SLS) (*selective laser sintering*) (**Figura 3**). Se trata de aplicar energía térmica mediante un láser para fusionar selectivamente una capa de polvo. Tras esto, un rodillo aplica una nueva capa de polvo. Aunque a priori esta técnica se limitaba al campo de la ingeniería de tejidos, debido a que las altas temperaturas localizadas necesarias para la sinterización podían producir la degradación de principios activos o excipientes, hoy en día se ha conseguido fabricar imprimidos con distintos perfiles de liberación del fármaco y estructuras complejas mediante esta tecnología. Como ventajas de esta técnica podemos destacar su resolución y que no es necesario el uso de solventes como en la impresión por inyección de aglutinante, cuyos pasos de secado se pueden prolongar hasta 48 horas (Madla et al., 2018).

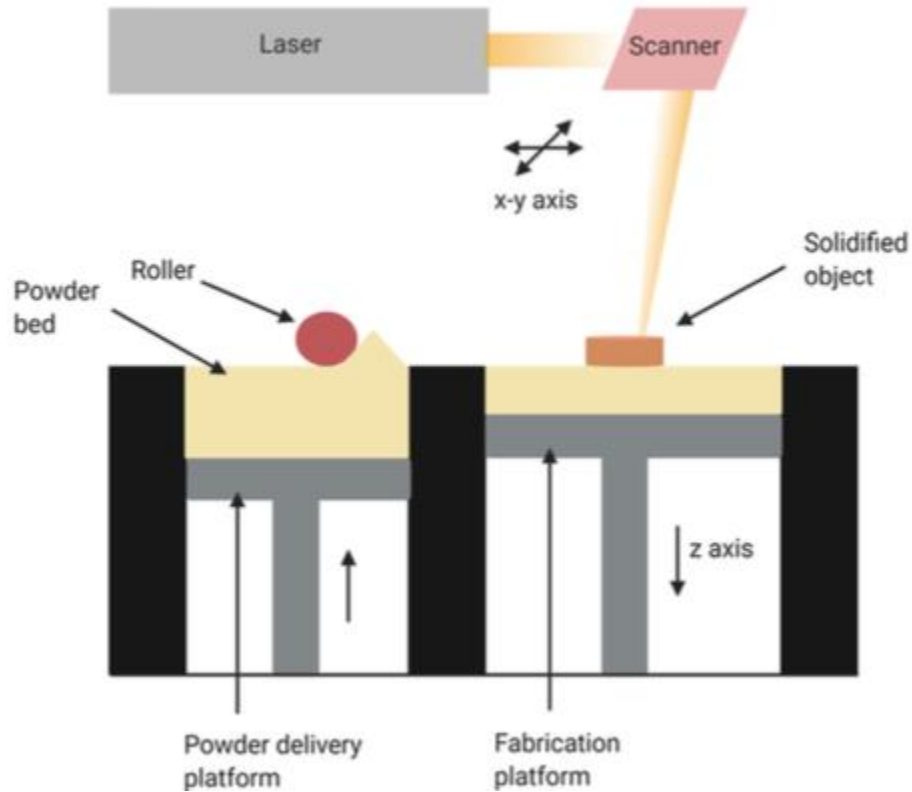


Fig. 3. Dibujo esquemático de un sistema de impresión SLS (Vaz y Kumar, 2021).

- Extrusión de materiales (*material extrusion*): en ella destacan dos técnicas, el modelado por deposición fundida (FDM) (*fused deposition modeling*) y las microjeringas asistidas por presión (PAM) (*pressure-assisted microsyringes*) (**Figura 4**). En la primera técnica, el material en forma de filamento (preparado habitualmente mediante un proceso de extrusión por fusión en caliente) se funde y deposita de forma selectiva mediante una boquilla, creando las diferentes capas de la estructura, que solidifican a temperatura ambiente. Tras esto, se pueden necesitar otros pasos de recubrimiento o pulido. Se trata de la técnica más extendida en la industria farmacéutica debido a su menor coste, facilidad de uso y a la posibilidad de obtener filamentos a partir de polímeros termoplásticos biocompatibles ampliamente conocidos, como el alcohol polivinílico (PVA) y los poliacrilatos (Eudragit®), entre otros. Esta técnica permite además fabricar estructuras rápidamente y con una buena resolución (50-100 μm). Sin embargo, las altas temperaturas aplicadas limitan su uso en el caso de fármacos termosensibles. En cuanto a la tecnología PAM, se utiliza un

cabezal de impresión que libera mediante presión un material que se extruye capa por capa para construir el objeto 3D. Este material puede consistir en una mezcla de polímero, excipientes y solventes, necesitando por tanto, pasos adicionales de secado. La principal ventaja de este proceso es la ausencia de altas temperaturas (Madla et al., 2018; Vaz y Kumar, 2021).

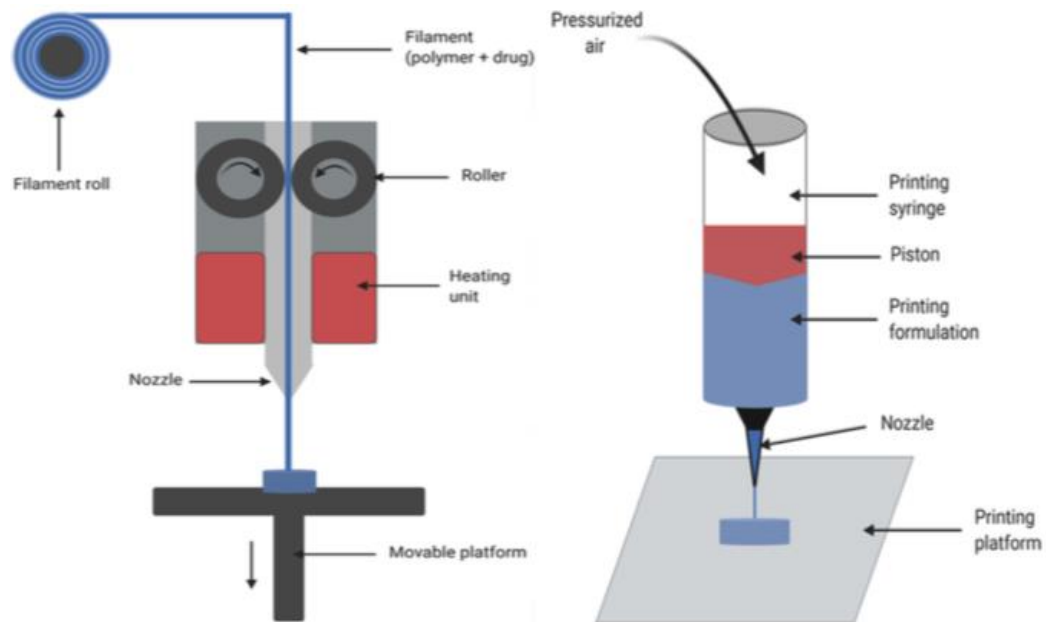


Fig. 4. Dibujos esquemáticos de las técnicas de impresión FDM (izquierda) y PAM (derecha) (Vaz y Kumar, 2021).

- Impresión por inyección de tinta (*inkjet printing*): dentro de esta categoría destaca la inyección de material (*material jetting*), en la que se depositan gotas de una mezcla líquida del fármaco y excipientes adecuados sobre un sustrato (fotopolímeros acrílicos o elastómeros, materiales céreos). Según la frecuencia de depósito de las gotas, las impresoras que operan bajo esta tecnología se pueden clasificar en continuas (menor resolución y mantenimiento más costoso, aunque más productivas) o de depósito bajo demanda (alta resolución y bajo coste). Estas últimas, a su vez, se clasifican según el estímulo que desencadene la expulsión del líquido a través de la boquilla, distinguiendo entre impresoras térmicas (no aptas para principios activos termolábiles) o piezoeléctricas (operan a temperatura ambiente y con fluidos menos volátiles) (**Figura 5**). Gracias a esta tecnología se han obtenido películas

bucodispersables de una o varias capas que liberan el fármaco rápidamente en la boca, formando una solución o dispersión con la saliva sin necesidad de masticar o ingerir agua (Madla et al., 2018; Vaz y Kumar, 2021).

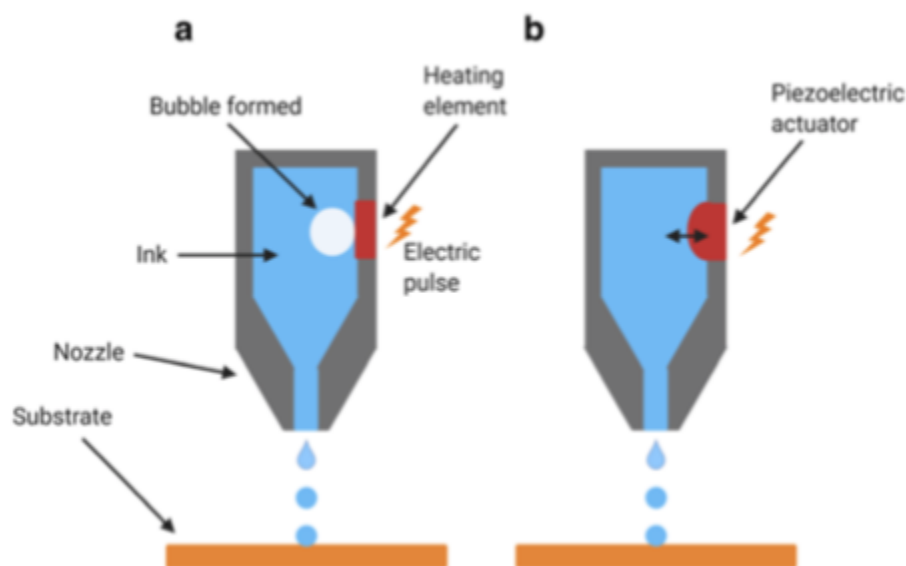


Fig. 5. Dibujo esquemático de un cabezal de impresión térmico (a) y piezoeléctrico (b) (Vaz y Kumar, 2021).

La farmacología clásica se basa en un enfoque según el cual “una sola talla vale para todos”, es decir, los medicamentos se fabrican para un pequeño rango de dosis seleccionado en las primeras fases de los ensayos clínicos y representan la dosis requerida para un efecto seguro y terapéutico en la mayoría de la población. Sin embargo, es evidente que una misma dosis puede no ser adecuada para todos los individuos, dado que las necesidades pueden variar según el perfil genético del paciente, su sexo, edad, peso, enfermedades concomitantes, etc. Desde la implantación de la *Precision Medicines Initiative* en Estados Unidos en 2015, se está intentando transformar el enfoque clásico hacia uno personalizado. Las técnicas de impresión 3D posibilitarían individualizar las dosis, los perfiles de liberación e incorporar múltiples fármacos en un dispositivo multicompartimental, adaptando el tratamiento al paciente en función de sus características y necesidades durante todas las fases del tratamiento (prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento) (The White House, 2015; Trenfield et al., 2018b; Vaz y Kumar, 2021).

Gracias a estos avances, es posible adecuar las dosis a niños o ancianos, cuya farmacocinética y atributos físicos son distintos de los de la población adulta. Esto es especialmente importante en el caso de ciertos fármacos cuyos estrechos márgenes terapéuticos aumentan la posibilidad de sufrir reacciones adversas, disminuyendo su seguridad y eficacia. En este sentido, cabe destacar que el 75-85% de los efectos adversos que se producen durante el tratamiento se deben a una inadecuada dosificación. Otro avance que permite la impresión 3D es el de mejorar la adherencia en al tratamiento en pacientes polimedcados, como pueden ser los ancianos o quienes sufren de tuberculosis o de SIDA, cuyos tratamientos contienen complejos regímenes posológicos y una gran cantidad de medicamentos, aumentando los errores en su administración y dificultando la adherencia al tratamiento. Otra ventaja de la impresión 3D es que permite obtener medicamentos con perfiles de liberación modificados simplemente cambiando los parámetros de formulación e impresión y la geometría de los imprimidos (Alhnan et al., 2016; Trenfield et al., 2018b; Vaz y Kumar, 2021).

La impresión 3D también puede suponer una revolución en la forma en la que se fabrican los medicamentos, al permitir una deslocalización de su producción y posibilitar su acercamiento al entorno clínico. Esto supondría un cambio de paradigma, al pasar de un sistema de producción en masa hacia uno bajo demanda. Sería posible, por ejemplo, fabricar medicamentos en los propios hospitales, ampliando el catálogo de fórmulas magistrales que pudiesen desarrollar, al alcanzar un nivel de complejidad equivalente al de la industria. Esta deslocalización en la producción también sería de utilidad en ensayos clínicos, al facilitar la producción tanto de placebos como de los propios medicamentos en investigación en el mismo lugar del estudio. Además, podría ser útil para paliar los periodos de desabastecimiento por roturas de stock o en situaciones de conflictos armados, catástrofes naturales o incluso en el espacio (Annereau et al., 2021; Trenfield et al., 2018b; Vaz y Kumar, 2021).

En las fases del desarrollo preclínico, las tasas de fracaso en el desarrollo de medicamentos son altas, por lo que resulta crucial identificar las formulaciones válidas de manera rápida y a un bajo coste económico (Trenfield et al., 2018a). Los avances en

bioimpresión 3D permiten desarrollar tejidos humanos cultivables que mimetizan los procesos que se dan en los órganos de forma natural, lo cual ayudaría a comprender mejor las respuestas del organismo al fármaco mediante pruebas *in vitro* para obtener respuestas tanto a nivel toxicológico como de efectividad, disminuyendo el uso de animales de experimentación. También se han fabricado impresoras 3D que permiten crear recipientes de reacción (“reaction vessel”) para la síntesis de diferentes moléculas a pequeña escala, lo cual posibilita reducir costes y mejorar problemas de estabilidad, y facilita el conocimiento de las diferentes rutas de síntesis, así como sus condiciones de reacción (Awad et al., 2018; NCATS, 2018). Además, la tecnología de impresión 3D permite acelerar los procesos de escalado de los medicamentos desde el laboratorio a la escala industrial, ya que posibilita la fabricación de lotes tan pequeños que puedan estar conformados por una sola unidad, lo cual puede acelerar los procesos de testado de calidad o estabilidad al realizarse en paralelo al prototipado de formulaciones, lo que permitiría introducir cambios en los excipientes de manera rápida. Todo esto es de utilidad a la hora de recabar la información necesaria para las decisiones *go/no-go*, reduciendo costes y ahorrando tiempo. Por otro lado, la impresión 3D consigue focalizar varios procedimientos en una sola máquina, con lo que a la hora de desarrollar el escalado se consigue un procedimiento mucho más robusto y reproducible, ahorrando tiempo, espacio y dinero, lo cual asegura la viabilidad técnica y la comercialización de formas de dosificación muy complejas. A pesar de ello, las impresoras 3D actuales no permiten fácilmente el escalado y pasar de pequeños a grandes lotes (Awad et al., 2018; Yu et al., 2008).

En cuanto a los ensayos clínicos en humanos, la impresión 3D permite producir imprimidos justo antes de la dosificación, reduciendo el tiempo de transporte y almacenaje, lo que evita la adopción de medidas para asegurar la estabilidad, como la refrigeración o el uso de conservantes. Esto podría evitar la realización de estudios de estabilidad a largo plazo, que normalmente retrasan el inicio de los ensayos clínicos. Además, los sistemas pueden ser impresos de tal forma que enmascaren el contenido del medicamento y lo hagan indistinguible del placebo de forma sencilla (Trenfield et al., 2018a). Por otro lado, gracias a la flexibilidad que permite la impresión 3D, se pueden probar diferentes dosis y geometrías

que varíen la liberación del fármaco sin retrasar o aumentar los costes del desarrollo del medicamento (Awad et al., 2018).

En el futuro, los médicos podrán acceder en tiempo real a los datos de salud de sus pacientes gracias al Internet de las Cosas, permitiendo modificar en tiempo real los tratamientos y las dosis de sus pacientes, cuyas prescripciones podrían ser enviadas al farmacéutico a cargo de una impresora 3D, donde se diseñaría el medicamento *ad hoc* para ser dispensado. Por contra, la introducción de la impresión 3D en la fabricación de medicamentos supone nuevos retos y problemas para todo el proceso productivo, desde el transporte y almacenaje de materias primas, al control de calidad, riesgo de falsificaciones, la seguridad de datos... Pero también relativos al propio sistema de impresión, como problemas con los cabezales de impresión, aglutinantes, la deposición del polvo, el uso del software adecuado, la optimización de los parámetros del proceso o los métodos de postratamiento. Además, todo esto necesitará del encaje regulatorio apropiado, que ya está comenzando a desarrollar la FDA, ya que es en EE. UU. donde se aprobó el primer medicamento impreso (Spritam[®]), y es bajo este enfoque desde el que desarrollaremos este Trabajo de Fin de Máster. De la resolución de todos estos problemas dependerá el desarrollo de esta tecnología, además de su combinación con las técnicas de fabricación ya establecidas para compensar sus debilidades (Awad et al., 2018; Madla et al., 2018; Trenfield et al., 2018b; Yu et al., 2008).

1.1 Interés y oportunidad del trabajo:

Más allá del interés acerca del enfoque regulatorio de las diferentes Agencias de Medicamentos, el número de publicaciones científicas sobre medicamentos obtenidos por impresión 3D se está incrementando en los últimos años, lo que revela un interés científico por esta tecnología desde el punto de vista de su uso en la fabricación de medicamentos.

Al introducir las palabras clave “3D printed drugs” en la base de datos Scopus se encontraron un total de 1734 artículos científicos (fecha de búsqueda: abril de 2021). La primera publicación que cumple con los criterios establecidos data de 1990, aunque no es

hasta 2007 cuando comienzan a publicarse artículos que realmente tratan sobre medicamentos impresos en 3D. A pesar de ello, durante estos primeros años, la cifra real de artículos que versan sobre medicamentos impresos en 3D es mucho menor, ya que muchos contienen las palabras descritas pero su contenido se centra en otras cuestiones. Es a partir del 2010 cuando aumenta la cifra real de artículos centrados en el diseño de medicamentos 3D, llegando a su máximo en 2020, con 458 artículos, cifra que seguramente sea superada este 2021 (**Figura 6**). Dado que se trata de un tema de reciente interés para la ciencia y con potencial para revolucionar los métodos de producción actuales en la industria farmacéutica, cabe preguntarse cuáles pueden ser las perspectivas futuras de regulación por parte de las autoridades competentes y el marco regulatorio actual que ya aplica.



Fig. 6. Número de publicaciones científicas indexadas en Scopus con las palabras clave “3D printed drugs”.

2. OBJETIVOS:

El objetivo central del trabajo es analizar los aspectos regulatorios relacionados con el desarrollo de medicamentos obtenidos por las diferentes tecnologías de impresión 3D, así como su impacto en el ámbito sanitario. Este objetivo puede desglosarse a su vez, en una serie de objetivos específicos:

- Analizar los posibles enfoques regulatorios de la *Food and Drug Administration* (FDA), de la *European Medicines Agency* (EMA) y del *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) para la producción en masa y/o personalizada de medicamentos obtenidos mediante impresión 3D.
- Analizar las implicaciones de la adopción de un sistema de producción de medicamentos descentralizado bajo demanda y sus posibles marcos regulatorios.
- Conocer la importancia del análisis del riesgo y las tecnologías analíticas de proceso siguiendo modelos basados en la Calidad por el Diseño en la fabricación de medicamentos 3D. Analizar los puntos críticos del proceso de impresión 3D y su implicación en la calidad y discutir las partes más importantes del proceso sujetas a validación.
- Analizar la relación entre las leyes de propiedad intelectual y la impresión de medicamentos 3D.
- Describir las posibles lagunas legales actuales que puedan existir en la fabricación de medicamentos 3D.

3. METODOLOGÍA:

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica, se han consultado artículos y otras publicaciones científicas en los siguientes motores de búsqueda o bases de datos: *Scopus*, *ResearchGate*, *Mendeley*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), etc. De estas páginas, los artículos que no se han podido consultar a través de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla o que no eran de libre acceso, se han consultado a través de *Sci-Hub*, página web que permite la lectura de ellos mediante la introducción del *Digital Object Identifier* (DOI).

Para el asesoramiento y redacción de los aspectos legales contenidos en esta revisión se han consultado páginas web oficiales como, por ejemplo, las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la *European Medicines Agency* (EMA), la *Food and Drugs Administration* (FDA), el *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), etc.

Como criterios de búsqueda se han utilizado palabras clave como: 3D, *printed*, *printing*, *drugs*, *regulation*, *regulatory*, EMA, FDA, ICH, etc., tanto en español como en inglés. Respecto a los criterios de inclusión de la bibliografía, se han seleccionado las publicaciones científicas en cuyo título o contenido figurase la regulación de los medicamentos 3D, además de documentos oficiales de las distintas Agencias Reguladoras. Otro criterio de inclusión ha sido que trataran cuestiones relativas a la propiedad intelectual dentro del contexto de la impresión 3D. Además, se han seleccionado trabajos que desarrollan los puntos críticos y el análisis de riesgo para la producción de medicamentos 3D. De todas las publicaciones anteriormente seleccionadas, se han cribado las publicaciones que no eran de libre acceso o que no eran accesibles a través de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla o a través de Sci-Hub. Además, se han descartado trabajos pertenecientes a revistas de un menor impacto o que tratan de dispositivos médicos, a excepción de aquellas en las que se pudo hacer un paralelismo con los medicamentos impresos 3D.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

4.1. Introducción al marco regulatorio:

Hasta ahora, no existe un marco regulatorio específico para los medicamentos impresos 3D en ningún país, lo cual no significa que los mismos no queden sujetos a regulación, ya que las normativas que conciernen a la fabricación de medicamentos tradicionales les resultan igualmente de aplicación. Es por ello que existe una libertad suficiente bajo el paraguas de la reglamentación actual que posibilita la aprobación de nuevos medicamentos fabricados mediante esta tecnología. Un ejemplo de esto sería Spritam® (levetiracetam), que fue el primer medicamento comercial impreso mediante tecnología 3D. Aprobado por la FDA en 2015, es fabricado por Aprecia Pharmaceuticals mediante la tecnología ZipDose® (impresión por inyección de aglutinante), que permite fabricar formas de dosificación con una dosis alta de fármaco y que disgregan rápidamente. Estos imprimidos se producen capa a capa mientras se introducen pequeñas gotas de aglutinante que las unen, creando unas estructuras altamente porosas a pesar de la alta dosis de fármaco (hasta 1000 mg), permitiendo además, enmascarar su sabor (Aprecia Pharmaceuticals, 2015; Asif et al., 2019; Horst y McDonald, 2020).

Para facilitar la adopción de la impresión 3D y aumentar el conocimiento sobre la misma, dado que actualmente resulta muy difícil cumplir con los requerimientos regulatorios de la FDA, dificultándose su implantación en el mercado, se ha creado el *Emerging Technology Team* (ETT). Su objetivo es fomentar la aplicación de la innovación tecnológica en el diseño y producción de medicamentos y ayudar a las compañías farmacéuticas con los dossiers regulatorios durante las fases tempranas del desarrollo del medicamento, antes de la presentación de los mismos, así como hacer de nexo con la Agencia Reguladora tras su presentación, lo cual facilita identificar y resolver los posibles obstáculos en la adopción de esta tecnología. Además, la Oficina de Calidad Farmacéutica del *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) también ha establecido un programa para investigar el uso y desarrollo de tecnologías innovadoras, entre ellas, la impresión 3D y las tecnologías analíticas de procesos (PAT), para comprender mejor los riesgos y beneficios que implica su adopción. Esta oficina también busca conocer mejor la relación entre las propiedades de los materiales

y las características del proceso que influyen en la calidad de los medicamentos 3D (Alhnan et al., 2016; FDA, 2017a; Khairuzzaman, 2018; Madla et al., 2018; Markarian, 2016).

Ambas iniciativas fomentan la adopción de esta tecnología, al asegurar que los expertos de la FDA comprendan los procesos que la gobiernan, facilitando el establecimiento de un marco regulatorio apropiado que permita tener unos medicamentos seguros, eficaces, de calidad y de identidad conocida. Todo este conocimiento adquirido cristaliza en una guía elaborada en 2017 acerca de las consideraciones técnicas para dispositivos médicos fabricados mediante impresión 3D. A pesar de que se trata de dispositivos médicos y no de medicamentos, existen bastantes características comunes extrapolables entre ambos procesos que permiten predecir cuáles serán los enfoques que asumirá la FDA (Alhnan et al., 2016; FDA, 2017b; Madla et al., 2018; Markarian, 2016).

A pesar de la buena voluntad de la FDA, la regulación del uso de impresoras 3D en la fabricación de medicamentos no es una tarea sencilla ya que, dependiendo de la localización de la impresora, ya sea un entorno clínico, un complejo industrial, la clasificación del medicamento y sus vías reguladoras cambian. Además, todos los aspectos del proceso necesitan ser evaluados exhaustivamente para asegurar que cumplen con las *Good Manufacturing Practices* (GMP), punto al que todavía no se ha llegado (Madla et al., 2018).

Un posible enfoque regulatorio por parte de la FDA sería considerar los medicamentos impresos 3D como bioequivalentes de un medicamento ya aprobado, proporcionando una vía abreviada para su aprobación. A pesar de ello, no está aún claro si todas las formas de dosificación impresas en 3D serían validadas. En el caso del Spritam[®], éste es el camino que se siguió (Alhnan et al., 2016).

En cuanto a Europa, aunque la *European Medicines Agency* (EMA) es consciente de los retos que supone la adopción de la tecnología de impresión 3D, tan sólo esbozan ciertas directrices en lo que se refiere a los pasos que debe dar la Agencia para comenzar a desarrollar el marco regulatorio específico que les pueda aplicar, como pueden ser:

- Reclutar expertos que ayuden a desarrollar herramientas para mejorar el proceso de evaluación.
- Identificar los cuellos de botellas y fortalecer la interacción temprana, comunicación y transparencia entre la industria y la EMA.
- Abordar los desafíos regulatorios mediante la modernización de los reglamentos y directrices pertinentes, así como desarrollar actividades de armonización internacional que faciliten la adopción de nuevas tecnologías de fabricación.
- Fomentar el uso de enfoques basados en el riesgo para la fabricación de estos productos y formular estrategias de control a lo largo del ciclo de vida del mismo.
- Facilitar un enfoque flexible y adecuado en el marco de las GMPs.
- Apoyar el desarrollo de tecnologías más respetuosas con el medioambiente (EMA, 2020).

En lo que concierne al *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), no existe regulación específica al respecto por lo que, aunque resulten aplicables de forma general sus guías de seguridad, eficacia y calidad, pueden tener una mayor relevancia las relacionadas con el desarrollo del medicamento, la gestión de riesgos, la gestión del conocimiento y las consideraciones regulatorias (ICH Q8R2, 2009; ICH Q9, 2005; ICH Q10, 2008; ICH Q12, 2019).

Dentro de estas guías se describe, entre otras cuestiones, una aproximación basada en el conocimiento del proceso productivo para el desarrollo del espacio de diseño del medicamento y el concepto de *Quality by Design*, el cual desarrollaremos más adelante (ICH Q8), o una descripción de los procedimientos que se pueden implementar para una gestión del riesgo efectiva (ICH Q9). Ambos conceptos convergen en la ICH Q10, que trata de la gestión del conocimiento en el proceso productivo, facilitando la interacción entre las Agencias Regulatoras y la industria (ICH Q12). Es decir, desde un enfoque basado en la normativa ICH, es fundamental el conocimiento exhaustivo de nuestro proceso productivo y todas las cuestiones relacionadas con el mismo para facilitar la adopción de esta tecnología y garantizar la calidad de nuestro producto.

4.2. Aspectos regulatorios para la producción en masa:

A pesar de los impedimentos anteriormente mencionados, el marco regulatorio actual en EE. UU. es lo suficientemente flexible para permitir la aprobación de medicamentos impresos 3D producidos en masa, es decir, a nivel industrial, sin necesidad de una vía especial. Como cualquier otro medicamento, los obtenidos por impresión 3D deben fabricarse acorde a las normas *Chemistry, Manufacturing and Control* (CMC), tal y como se establece en el Artículo 21 del *Code of Federal Regulations* (CFR), en los Capítulos que van desde el 200 hasta el 369, y ser aprobados conforme a los preceptos que dicta el Artículo 21 del *United States Code* en su Capítulo 11, sección 505 (FDA, 2021; Khairuzzaman, 2018; Office of the Law Revision Counsel, 2021).

Existen tres vías distintas para obtener la aprobación de un medicamento en los EE. UU.: la 505(b) (1), que la vía tradicional para solicitar la aprobación de un nuevo medicamento, aportando documentación relativa a exhaustivos estudios clínicos y no-clínicos que demuestren su seguridad y eficacia; la 505(b) (2), que debe aportar informes completos de investigaciones sobre seguridad y eficacia pero parte de esta información procede de estudios no realizados por o para el solicitante, y para los cuales el solicitante no ha obtenido derecho de referencia o de uso por parte de las personas que condujeron dichas investigaciones; por último, la 505(j), que es la vía utilizada para registrar medicamentos genéricos, según la cual, se deben aportar estudios que demuestren la bioequivalencia del nuevo medicamento con el de referencia, además de asegurar que su composición en principio activo, dosis, forma de dosificación, vía de administración, etiquetado, calidad, características de elaboración e indicaciones terapéuticas, son las mismas que las del medicamento con el que se compara (Center for Drug Evaluation and Research, 1999; Khairuzzaman, 2018). Estas tres vías proporcionan un soporte lo suficientemente sólido y a la vez flexible para la aprobación de medicamentos, independientemente de la tecnología de fabricación, no en vano, Spritam[®] fue aprobado mediante la ruta 505(b) (2) (Alhnan et al., 2016; Khairuzzaman, 2018; Horst y McDonald, 2020).

4.3. Aspectos regulatorios para la producción personalizada:

Como hemos visto anteriormente, la impresión 3D permite avanzar hacia un enfoque individualizado en la terapéutica, permitiendo variar, según las necesidades y características del paciente, la dosis, la forma del imprimido, su liberación o fabricar sistemas multicompartimentales con varios principios activos en su interior. Además, puede suponer una revolución en la forma en la que se fabrican los medicamentos, al permitir una deslocalización de su producción y acercarse al paciente en un modelo de fabricación bajo demanda. No obstante, también puede suponer un mayor riesgo para el paciente, debido a la laxitud de la normativa que aplicaría en comparación con la rigidez de los controles que se imponen a la industria (Horst y McDonald, 2020; Trenfield et al., 2018b; Vaz y Kumar, 2021).

En EE. UU. existe la figura de las *compounding pharmacies*, que se asemejarían *a priori* en su modelo de negocio al de la formulación magistral aunque con enormes distancias, dado que éstas no tienen que estar registradas por la FDA como fabricantes de medicamentos, la Agencia no tiene que aprobar sus prescripciones antes de ser lanzadas al mercado, los efectos adversos consecuentes al uso de sus preparaciones no tienen por qué ser reportados y además pueden hacer publicidad de sus medicamentos. Todo esto limita el control de la FDA, al acotar su supervisión a tan sólo reaccionar a los problemas identificados por otros organismos, lo que conlleva que no exista una supervisión real de las posibles infracciones hasta que surge una crisis. Además, la FDA puede tener impedida su visita a estos centros si mantienen alguna disputa legal, impidiendo que pueda actuar frente a sus posibles infracciones (Outterson, 2012).

En sus inicios, esta actividad se ceñía a un farmacéutico o médico que atendía a un paciente específico, pero en la actualidad, tienen permitida la fabricación de medicamentos en cantidades limitadas antes de recibir una prescripción válida. Al desconectarse del paciente individual, esta actividad se asemeja en mayor medida a la fabricación industrial. Otro punto a tener en cuenta es que la regulación prohíbe fabricar medicamentos que sean copias de uno comercial, pero esto es fácilmente eludible retirando, por ejemplo, los

conservantes, lo cual puede desembocar en trágicas consecuencias. Por ende, existen riesgos tanto en la potencia, como en la identidad y la posibilidad de contaminación microbiológica de los medicamentos que se producen en las *compounding pharmacies* y opacidad en cuanto a la gravedad y alcance de estos fallos (Outtersson, 2012).

Como hemos visto, el modelo de las *compounding pharmacies* podría facilitar la adopción de la tecnología de impresión 3D, al ser un entorno poco regulado, pero a la vez, supondría aumentar sobremanera los riesgos asociados a la fabricación de medicamentos en este entorno. En nuestra opinión, esto podría conllevar un descrédito de la tecnología, al poner el foco mediático sobre ella por problemas en la seguridad, posiblemente más relacionados con la manera de elaborar los medicamentos que tienen las *compounding pharmacies* y la ausencia de controles que con la seguridad de esta tecnología en sí misma. Además, debido a la dificultad que supone elaborar una guía regulatoria que recoja cada una de las prescripciones para cada individuo y elaboración específica, la Agencia se está enfocando más en establecer un marco común que permita el uso de esta tecnología bajo las regulaciones ya existentes (Khairuzzaman, 2018).

En Reino Unido, la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), en base al Artículo 5(1) de la Directiva 2001/83/EC del que emana el Reglamento 167 de la *Human Medicines Regulations* de 2012, contempla el uso de un medicamento sin autorización comercial, permitiendo el uso de medicamentos no registrados para satisfacer las necesidades especiales de un paciente individual, siempre y cuando no exista un medicamento equivalente registrado que pudiese completar las necesidades de este paciente. La responsabilidad de establecer si el paciente tiene unas “necesidades especiales” que no pueden ser satisfechas por un medicamento con licencia recae sobre el médico, dentista, enfermero prescriptor independiente, farmacéutico prescriptor independiente o prescriptor adicional responsable del cuidado del paciente. Ejemplos que ilustran estas “necesidades especiales” pueden ser intolerancia o alergia a algún ingrediente particular, incapacidad para ingerir formas sólidas orales... (MHRA, 2014).

El fabricante, distribuidor o importador deberá estar convencido de que su medicamento es adecuado para las necesidades de este paciente y de que no existe otro medicamento registrado que las pueda satisfacer. Además, los fabricantes, distribuidores o importadores deberán recabar documentación que pruebe estas “necesidades especiales” y aportarla ante una petición de la Agencia. Los fabricantes que se encuentren en Reino Unido deberán tener una licencia de Fabricante de “especiales” otorgada por la *Licensing Authority*. Además, se inspeccionará el laboratorio para verificar que cumple con la normativa GMP, aunque no se requiere que el Director Técnico sea el encargado de liberar el producto sin licencia. De ello se encargará el responsable del Departamento de Calidad, que deberá asegurarse de que el producto tiene la calidad necesaria para cumplir su propósito y está fabricado en base a los estándares descritos en farmacopea. La documentación relativa a este producto deberá conservarse durante cinco años y estar a disposición de la *Licensing Authority* si lo requiere (MHRA, 2014).

En Francia, la formulación magistral sí podría abarcar y permitir los medicamentos 3D, ya que la *Agence National de Sécurité du Médicament* (ANSM) permite la fabricación de pequeñas cantidades de medicamento cuando no se encuentra disponible una determinada especialidad farmacéutica, ya sea por no disponer de una autorización de comercialización, de una autorización temporal de uso, o de una de importación. La fabricación de estos medicamentos debe realizarse en base a las GMP y a la Farmacopea Europea y establecer un análisis de riesgo preliminar donde se analicen los puntos críticos de este proceso (Annereau et al., 2021).

En cuanto a España, no sería posible la opción estadounidense a través de la formulación magistral ni a través de preparados oficinales, ya que estos deben estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional (Real Decreto 1/2015). De igual modo, la vía inglesa tampoco es válida ya que, aunque el uso de medicamentos no aprobados en España se encuentra recogido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante el uso compasivo para pacientes no incluidos en un ensayo clínico con el fin de atender necesidades especiales de tratamiento, esto sólo es posible para

medicamentos que estén legalmente comercializados en otros Estados (Real Decreto 1015/2009).

4.4. Diseño:

Mediante la impresión 3D se pueden fabricar diferentes formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas, polvos, películas (2D) o parches transdérmicos, entre otros, y además, elegir las diferentes formas geométricas (esférica, cilíndrica, piramidal, cúbica u otros diseños multicapa) que pueden adoptar. También se pueden elaborar diseños complejos que modifiquen el perfil de liberación del fármaco, por ejemplo, un dispositivo multicompartimental que contenga diferentes fármacos diferentes fármacos, como se muestra en la **Figura 6**, donde se combinan un compartimento osmótico, otro de difusión controlada por multicapas de polímeros de distintas densidades y difusividades y otro con distintas concentraciones del fármaco distribuidas en un polímero erosionable. Se podrían establecer otros mecanismos distintos para la liberación, pudiendo complicarse aún más el diseño si cabe (Khairuzzaman, 2018).

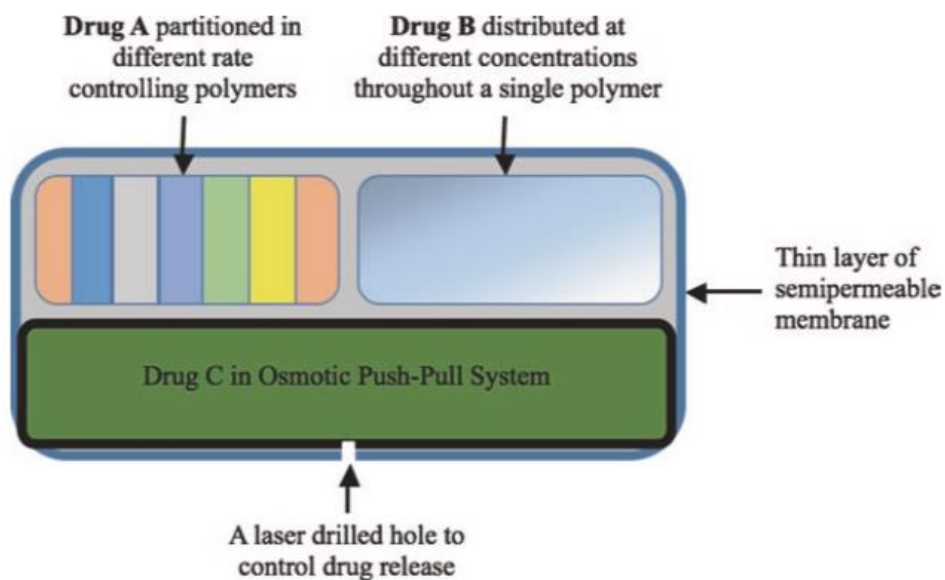


Fig. 6. Imprimido que contiene tres fármacos distintos alojados en tres compartimentos diferentes y cuyos perfiles y mecanismos de liberación varían entre sí (Khairuzzaman, 2018).

Debido a la complejidad de estas formulaciones, a la hora de establecer el diseño de estos medicamentos se debe tener en cuenta tanto el tipo de impresora que mejor se adecue al diseño, como el software que controlará el proceso. Esto es de vital importancia, ya que es posible que, durante la fabricación, el diseño final del producto varíe debido a un inadecuado control del software. Otro posible problema pueden ser los fallos en el archivo debido a errores durante la conversión del formato, lo cual es común, ya que se utilizan diferentes aplicaciones durante el proceso de diseño y producción. Para minimizarlos, una opción es almacenarlos en formato *Additive Manufacturing File* (AMF), que es reconocido como el estándar por la ISO/ASTM 52915, y validar tanto el software como su implicación en los atributos críticos del producto final. En el caso de que surjan errores inesperados en la conversión del archivo, es necesario revalidar el software (FDA, 2017b; Khairuzzaman, 2018; Melocchi et al., 2021).

Además, a la hora de diseñar el medicamento, se debe tener también en cuenta las características propias de la técnica de impresión, ya que, por ejemplo, FDM y SLS utilizan calor y un láser respectivamente, con lo cual no podrían ser usadas para principios activos termolábiles (Trenfield et al., 2018a).

4.5. Parámetros de la impresora y consideraciones de impresión:

Cada tecnología de impresión y modelo de impresora presenta un conjunto distinto de parámetros y configuraciones que pueden ser modificadas tanto por el fabricante del dispositivo al calibrarlo, como por el operador durante la fabricación del imprimido. Realizar un adecuado mantenimiento y efectuar calibraciones periódicas resultan claves para reducir la proporción de imprimidos que deben ser rechazados debido a deficiencias en cuanto a la calidad. Los parámetros óptimos para una misma impresora pueden variar según el imprimido que se esté realizando, y también para un mismo imprimido entre máquinas del mismo modelo. Algunos de los parámetros de la impresora que pueden influir sobre la calidad del producto pueden ser: picos de potencia en el sistema de suministro de energía (puede provocar gradientes de temperatura en la boquilla de los sistemas que operan por FDM u

oscilaciones en la densidad de la energía del láser o del haz de electrones para los equipos de SLS o SLA), la velocidad de impresión o de barrido, la trayectoria a la hora de construir la estructura, la densidad de energía total o el punto focal o diámetro de la boquilla. Por consiguiente, la selección de estos parámetros y la influencia de sus variaciones debe documentarse (FDA, 2017b).

Otro aspecto al que debe prestarse atención es la posición de cada imprimido en la plataforma de impresión, ya que la distancia entre cada producto durante la fabricación puede influir en las propiedades materiales, el acabado de la superficie y la facilidad del posprocesado. De igual forma, la posición del imprimido respecto a los límites de la plataforma también influye en el acabado, ya que las regiones cercanas al borde exterior se consideran subóptimas mientras que la central sería la más adecuada, pudiendo variar esta región incluso entre impresoras del mismo modelo. Todas estas consideraciones deberán ser tenidas en cuenta de cara a la Cualificación Operativa del proceso (FDA, 2017b).

Al respecto de las consideraciones técnicas para la impresión, la mayoría de las técnicas de impresión 3D se basan en la adición de capas de un grosor determinado para formar los impresos. El rango de grosor viene predeterminado tanto por las especificaciones de la impresora como por la resolución del software y los atributos de la materia prima. Y este grosor, a su vez, influirá en la textura superficial del imprimido, en la unión y solidificación entre las distintas capas y en la sensibilidad a las fluctuaciones en la potencia. Por ejemplo, la profundidad del material solidificado en la estereolitografía viene determinada tanto por la densidad de energía aplicada como por los aditivos añadidos al polímero líquido, por lo que, si se cambia la densidad de la energía para reducir el espesor de la capa y no se varía la concentración de los aditivos, la unión de las capas puede no ser total. De igual manera, en los sistemas basados en la fusión de los materiales, la energía necesaria para propiciar la fusión y posterior unión de capas variará según el grosor que se pretenda obtener. Por ello, la elección del grosor de las capas debe estar documentada y ser un balance entre los factores anteriormente mencionados, la precisión, la calidad y la velocidad de impresión (FDA, 2017b).

A la hora de la impresión, también hay que tener en cuenta el recorrido que trazará la fuente láser o el extrusor, ya que esto puede afectar a la calidad del imprimido. Por ejemplo, si la energía o el material realizan un recorrido de izquierda a derecha sobre la plataforma y luego efectúan otra pasada en sentido inverso, la zona donde se produjo el cambio de sentido necesitará más tiempo para enfriarse o endurecerse. De igual forma, el espacio entre cada línea y la velocidad empleada influyen en los procesos de fusión y re-fusión que se experimentan en los márgenes de cada línea. Por lo tanto, la trayectoria seleccionada influye en la anisotropía del imprimido, ya que favorece que sus propiedades varíen según el diseño trazado (FDA, 2017b).

4.6. Análisis de riesgo, puntos críticos y optimización:

La impresión 3D posibilita diferentes combinaciones de etapas de procesado a la hora de fabricar un medicamento. Por ello, es necesario identificar y conocer cada paso crítico del proceso, así como realizar una descripción del mismo, identificar los parámetros adecuados que le afectan y establecer unas especificaciones adecuadas para el producto. Se deben tener en cuenta muchos parámetros distintos en el proceso de fabricación, como pueden ser la velocidad de impresión, el número de pasadas, la velocidad lineal del cabezal de impresión, el intervalo de tiempo entre dos capas de impresión, la distancia entre las boquillas y la capa de polvo, la forma de incorporar el fármaco... (FDA, 2017b; Yu et al., 2008).

Además, la optimización de un parámetro del proceso puede afectar a otros parámetros distintos, al encontrarse interrelacionados, por lo que debemos asegurarnos de conocer cómo se ven afectadas entre sí estas compensaciones para evitar defectos en el medicamento. Por ejemplo, en una impresora que actúe por fusión en lecho de polvo, el ratio entre polvo original y reusado puede afectar a la capacidad de fusión del polvo, lo cual influye en la energía que se necesita para crear uniones entre las distintas capas y, su vez, en las propiedades físicas finales del imprimido. Por ello, es de vital importancia conocer los pasos críticos del proceso e identificar los posibles riesgos, realizando ensayos que ayuden a entender las limitaciones de la máquina, a través de ensayos de prueba “*test builds*”, ensayos

que escenifiquen el peor escenario posible “*worst-case*” y la validación del proceso (FDA, 2017b).

4.7. Materiales de partida e intermedios:

La impresión 3D requiere de controles adicionales sobre los materiales de partida, ya que éstos experimentarán durante el proceso numerosos cambios físicos y transformaciones químicas. Además, estos materiales de partida y demás excipientes que se añadan durante el proceso tendrán una gran influencia en las propiedades del sistema. Por ejemplo, en la impresión por fusión de lecho de polvo, si las propiedades de flujo y las características de las partículas del material no son adecuadas u homogéneas, puede ocurrir que varíe el grosor de las distintas capas y además disminuya la adhesión entre ellas. Por ello, se debe tener una estrecha relación con los proveedores de las materias primas y monitorizar continuamente la variabilidad entre los lotes suministrados. Una vez seleccionado el principio activo, se deberá elegir un método de impresión adecuado para el mismo y unos excipientes compatibles tanto con el propio principio activo, como con la técnica de impresión seleccionada. Además, conviene asegurarse de que no se generan sustancias tóxicas durante el proceso (Khairuzzaman, 2018; Vaz y Kumar, 2021).

Estos materiales de partida deberán estar debidamente caracterizados con documentación donde se recoja la identidad del compuesto (nombre común, nombre químico, marcas comerciales, número del Chemical Abstract Services (CAS)), nombre del proveedor y las especificaciones y certificados del material relativos a su análisis, así como los métodos usados para el mismo. En cuanto a los controles que se deben realizar sobre los materiales, cabe destacar que los métodos que se utilicen deben estar validados previamente y que su idoneidad dependerá tanto de la tecnología que se use como del tipo de material del que se trate, ya que las especificaciones requeridas para un mismo material pueden variar según la tecnología usada (FDA, 2017b; Khairuzzaman, 2018).

Según el tipo de material del que se trate, los controles deberán tener en cuenta unas características u otras. Así, en el caso de sólidos, se deberán realizar mediciones del tamaño

de partícula y su distribución, así como del comportamiento reológico en el caso de polvos, o mediciones del diámetro y su tolerancia en el caso de filamentos; si el material es un fluido, se debe determinar su viscosidad y viscoelasticidad así como su vida útil; en el caso de polímeros o mezclas de monómeros, su composición, pureza, contenido en agua, fórmula molecular, estructura química, peso molecular y distribución del peso molecular, grado de reticulación, temperatura de transición vítrea, puntos de fusión y cristalización e identificación de impurezas. Debido a la enorme influencia de los materiales de partida en el producto final, debe documentarse el impacto de cualquier cambio en las especificaciones de los mismos sobre el proceso productivo (FDA, 2017b; Khairuzzaman, 2018).

Por otro lado, dependiendo del tipo de tecnología de impresión 3D seleccionada, pueden existir diversos tipos de materiales intermedios involucrados en el proceso. Por ejemplo, en el caso de la impresión por inyección de aglutinante, primero se prepara una mezcla del polvo, que puede contener o no el principio activo y, posteriormente, se prepara la solución del líquido aglutinante que unirá las diferentes capas. Para la mezcla intermedia, ciertas características como las propiedades reológicas, uniformidad de la mezcla, humedad, impurezas y la existencia de productos de degradación resultan críticas. En cuanto a la solución de aglutinante, la viscosidad, densidad, composición, conductividad térmica, estabilidad del principio activo en solución y propiedades reológicas resultan, de igual forma, claves para la correcta realización del proceso y, por tanto, necesitan ser caracterizadas. De igual forma, para el modelado por deposición fundida (FDM), se puede tener un primer paso en el cual haya que preparar el filamento dosificado con el fármaco, por lo que se deberá tener en cuenta su temperatura de transición vítrea, la uniformidad del contenido en principio activo, densidad, tamaño o grosor, entre otras propiedades, ya que éstas pueden influir en la velocidad de solidificación de las capas. Así, es necesario que las capas solidifiquen lo suficientemente rápido como para soportar el peso de las siguientes capas y, a la misma vez, lo suficientemente lento como para permitir la interdifusión entre las capas adyacentes, dotando a la estructura de integridad y cohesión (Khairuzzaman, 2018; Melocchi et al., 2021).

Determinar las características de los productos intermedios, que pueden o no estar aislados, puede resultar más complejo en un proceso de impresión 3D, debido a la dificultad

para realizar la toma de muestras, sobre todo si se trata de un uso personalizado. Por ello, los controles tanto de las materias primas como de los productos intermedios deben estar basados en el conocimiento del producto y del proceso de fabricación que, a su vez, pueden monitorizarse mediante *Process Analytical Technology* (PAT), aspecto que se discutirá en el apartado **4.13.** dedicado al *Quality by Design* y a las tecnologías analíticas de proceso. En resumen, la calidad de los excipientes y productos intermedios debe estar relacionada con los parámetros críticos de calidad del producto y las necesidades del proceso (Khairuzzaman, 2018).

4.8. Cartuchos de impresión:

Los cartuchos de impresión pueden fabricarse con el fármaco precargado en su formulación. Sin embargo, el marco regulatorio actual tanto en EE. UU. como en Europa no deja del todo claro si deben ser regulados como productos combinados fármaco-dispositivo (*drug device combination product*) o como fabricante de materias primas farmacéuticas. Si la tinta contiene en su formulación el fármaco (o una solución de aglutinante o un polímero sin la presencia de fármaco) que se usará posteriormente para imprimir la forma de dosificación, posiblemente se pueda clasificar como una materia prima intermedia. En este caso, las instalaciones estarían sujetas a la regulación común y a las GMPs. Además, el contenido del cartucho de impresión deberá cumplir con las CMC (Khairuzzaman, 2018).

4.9. Reutilizado de materiales:

Ciertas técnicas de impresión facilitan un uso más eficiente de las materias primas, al permitir la reutilización del material que no ha sido utilizado. Sin embargo, este material puede haber sido expuesto a condiciones ambientales (calor, oxígeno, humedad, rayos ultravioleta) que pueden alterar sus propiedades. Por ello, se hace necesario describir el proceso para la reutilización de materiales y las condiciones que deben cumplir, de tal forma, que su reutilización no afecte a la calidad del producto, por ejemplo, establecer límites al porcentaje de material reutilizado, analizar los cambios químicos que haya podido sufrir, evaluar su oxidación, medir su contenido de humedad, establecer su pureza o caracterizar su

uniformidad o fluidez. Por último, debemos documentar todo este proceso para asegurarnos de que se puede demostrar que la reutilización de este material no ha afectado a la calidad final del producto (FDA, 2017b; Khairuzzaman, 2018).

4.10. Postratamiento:

Ciertos imprimidos necesitarán alguna etapa de postratamiento previo a su liberación para, en ocasiones, compensar carencias inherentes a las etapas de fabricación 3D. Un ejemplo sería el secado en la impresión por fusión en lecho de polvo, ya que es necesario secar las capas de aglutinante para asegurar una correcta cohesión de las mismas. Esta etapa de posprocesado podría causar estrías en el imprimido en función de la velocidad de secado. Estas etapas deberán estar debidamente documentadas y contener una descripción de los efectos de estos pasos sobre el imprimido final, por lo que se deben establecer y mantener procedimientos de monitorización y control de los atributos del imprimido para asegurar la calidad (FDA, 2017b; Khairuzzaman, 2018; Yu et al., 2008).

4.11. Cómo establecer especificaciones:

De cara a establecer las especificaciones del medicamento, se deben seguir los principios de la guía ICH Q6A, en la que se detallan los preceptos que se deben tener en cuenta a la hora de fijar los criterios de selección/rechazo para los atributos de nuestros imprimidos, así como para definir las pruebas mediante las cuales se analizarán. Aunque esta guía fuese escrita orientada hacia los medicamentos elaborados mediante la producción en masa tradicional, sus principios resultan de aplicación también en imprimidos y pueden ayudar a la hora de definir los atributos críticos de calidad y de establecer el rango en el que deben encontrarse. Entre los parámetros clásicos de calidad y pruebas que se deben realizar, pueden estar: ensayos de caracterización, determinación del perfil de impurezas, de las propiedades fisicoquímicas, ensayos de disgregación, de dureza o friabilidad, de uniformidad del contenido, etc., pero también se pueden encontrar otra clase de ensayos relacionados con las características intrínsecas de los imprimidos como, por ejemplo, determinar la porosidad

del producto cuando se trate de un medicamento cuya estructura interna resulte determinante para su velocidad de disolución (ICH Q6A, 1999; Khairuzzaman, 2018).

Por otro lado, en ciertas situaciones donde se necesite una producción bajo demanda de urgencia, como puede ser en la guerra o desastres naturales, aunque por norma general se deban seguir los principios anteriormente mencionados, la inmediatez de la situación puede hacer que ciertos atributos de calidad no resulten imprescindibles, al tratarse de posibles situaciones de vida o muerte (Khairuzzaman, 2018).

4.12. Quality by Design y tecnologías analíticas de procesos:

El *Quality by Design* (QbD) o Calidad por el Diseño es una forma de trabajo avalada por la FDA, ICH y EMA, que consiste en establecer métodos basados en el riesgo a través de mejoras en la comprensión del producto y proceso productivo, enfocando el objetivo de la calidad desde el inicio del proceso de diseño y formulación, consiguiendo disminuir los controles al final del proceso, y a la vez, los resultados fuera de tendencia, aquellos fuera de especificaciones y los que se encuentran fuera de control estadístico.

El QbD se basa en cuatro pilares a tener en cuenta: *quality target product profile* (QTPP), que es el perfil objetivo de calidad del producto; *critical quality attributes* (CQAs), los atributos críticos de calidad; *critical material attributes* (CMAs), los atributos críticos de los materiales; *critical process parameters* (CPPs), que son los parámetros críticos del proceso. En las primeras etapas del desarrollo, se debe establecer el QTPP deseado como, por ejemplo, la velocidad de liberación, las propiedades mecánicas o la estabilidad. Posteriormente, se debe definir en profundidad los factores de los CMAs y CPPs que afectan a los atributos de calidad (CQA). Para ello, se deben ensayar tanto las propiedades de los materiales como los factores del proceso, para así establecer, su influencia en la calidad del producto y, posteriormente, conectar esta información mediante herramientas estadísticas como el *Design of Experiment* (DoE), donde se definen los aspectos críticos que afectan a los CQAs y nos ayudan a establecer el espacio de diseño óptimo (Gutiérrez et al., 2020; ICH Q8R2, 2009; Nashed et al., 2021; Ramalinagm et al., 2021).

En la fabricación tradicional, los controles se realizan mediante la toma de muestras del lote para su posterior análisis. En la impresión 3D, dado que nos encontramos ante un proceso aditivo continuo en el que cada capa se añade sobre la anterior y contribuye a la calidad final del producto y a sus especificaciones, cobra una mayor importancia el enfoque basado en la Calidad por el Diseño y efectuar controles para garantizar un producto de calidad de forma continua durante el proceso de fabricación. Por ello, resultan de utilidad las tecnologías analíticas de procesos (PAT), así como el uso de herramientas estadísticas. Dentro de las PAT destacan la espectroscopía del infrarrojo cercano (NIR), ultravioleta-visible (UV/vis) y Raman. Mediante estas técnicas se puede analizar la concentración de principio activo dentro del medicamento de una forma lineal y muy precisa, controlar la distribución de fármaco en el medicamento, el contenido en humedad, la existencia de polimorfismos, la degradación, la existencia de aire atrapado y otras propiedades. Además, si se incorpora un sensor de temperatura, de imagen, ultrasonidos, imagen hiperespectral o láseres, también se podría llegar a obtener información acerca de la temperatura a la que funde el material, el grosor individual de cada capa, la geometría del producto, la cantidad de tinta que queda, etc. (Khairuzzaman, 2018; Nashed et al., 2021; Okafor-Muo et al., 2020). Además, las tecnologías analíticas de procesos se podrán usar para proporcionar datos a inteligencias artificiales (IA) que les puedan servir de aprendizaje mediante *machine learning* y que todo esto redunde en optimizaciones del proceso o en una mejor predicción de los materiales, disminuyendo costes de investigación y, sobre todo, aumentando la tasa de éxito de la misma (Wang et al., 2021).

De fundamento similar a las PAT, las técnicas no destructivas de análisis (NDE) pueden testar la calidad del medicamento sin destruirlo solo que, en este caso, de una forma no continua dentro del proceso productivo. Entre estas técnicas destacan los ultrasonidos, la tomografía (o microtomografía) computerizada, rayos-X, penetración de colorante, microscopía confocal e imagen hiperespectral. Mediante las NDE se puede analizar geometría, morfología y algunos atributos de los componentes de nuestro medicamento. Por último, se encontraría la opción clásica, que sería imprimir más medicamentos de los necesarios y emplearlos en el control de la calidad, aunque, en el caso de la medicina

personalizada, provocaría mayores retrasos para que el paciente reciba su medicación, con el consecuente progreso de la enfermedad. Por ello, la corriente en la industria se inclina hacia adoptar las técnicas PAT y NDE, ya que posibilitan una evaluación continua de los parámetros críticos que afectan a la calidad del producto de una forma no invasiva o destructiva (FDA, 2017b; Gutiérrez et al., 2020; Okafor-Muo et al., 2020; Nashed et al., 2021).

La **Tabla 1** recoge los posibles defectos del imprimido, los controles tanto del proceso como de las materias primas y productos intermedios, así como sus implicaciones en la calidad.

Tipo de impresora 3D	Posibles defectos	Controles del proceso	Controles sobre las materias primas y productos intermedios	Implicaciones en la calidad
Inyección de tinta / Inyección de aglutinante	Grosor de capa variable	Control del software, monitorización en tiempo real del grosor de las capas/PAT, velocidad de la plataforma y del rodillo de polvo y velocidad de alimentación del material	Tamaño y forma de partícula, porosidad, contenido en humedad y carga eléctrica superficial	Imprimidos con ondulaciones, desviaciones y friables
	Obstrucción del cabezal, problemas de unión, aglomeración de las capas, laminado	Monitorización en tiempo real de la densidad del área de impresión a través de la monitorización del rango de voltaje para cada boquilla de impresión, monitorización en tiempo real de la altura de llenado del fluido de impresión, monitorización de la velocidad y temperatura de inyección, velocidad del cabezal de impresión y plataforma, distancia entre el cabezal de impresión y el lecho de polvo	Viscosidad del aglutinante, tensión superficial del aglutinante, conductividad térmica, capacidad calorífica específica y transición vítrea	Imprimidos poco porosos y friables, pobre resistencia tensional, disgregación y disolución
	Secado insuficiente y variabilidad entre los productos	Uso de PAT/NIR para monitorizar la uniformidad de la mezcla y la humedad durante el secado	Uniformidad de la mezcla y contenido en humedad del producto, distribución del tamaño de partícula de la mezcla y propiedades de flujo	Problemas en cuanto a la uniformidad de contenido, uniformidad de peso, impurezas de degradación, transición polimórfica y contaminación microbiana
	Formación inconsistente de las gotas	PAT o control de los parámetros velocidad goteo, rango de voltaje y temperatura	Viscosidad y tensión superficial del aglutinante, viscosidad dinámica	Imprimidos friables o laminados, disgregación y disolución

Tipo de impresora 3D	Posibles defectos	Controles del proceso	Controles sobre las materias primas y productos intermedios	Implicaciones en la calidad
Extrusión y fusión/Modelado por Deposición Fundida	Obstrucción, problemas de uniformidad debido a una inadecuada viscosidad del fundido, laminado, fusión inadecuada	PAT: uso de NIR para monitorizar en tiempo real la concentración de principio activo en las capas y las burbujas de aire atrapadas, uso del láser para controlar el espesor de cada capa y la degradación. Control de los parámetros: diámetro de boquilla, presión, temperatura y velocidad de calentamiento, velocidad de flujo del material, temperatura y velocidad de enfriamiento, distancia entre el software y el hardware, alineamiento del cabezal de impresión	Uniformidad del filamento, distribución del peso molecular del polímero, temperatura de transición vítrea, propiedades viscoelásticas, capacidad calorífica específica, conductividad térmica, punto de fusión del principio activo (si se encuentra dosificado en el filamento), propiedades mecánicas del polímero	Expansión o contracción térmica, elongación, residuos, rotura del imprimido por laminado, disolución, uniformidad de contenido, degradación, modificación del estado sólido
Estereolitografía y sinterización selectiva por láser	Grosor variable de las capas y variación en la composición, fusión continua, degradación inducida por láser	Profundidad de penetración, exposición crítica (energía/área), potencia y velocidad del láser, diámetro del haz, velocidad de deposición del polvo, velocidad del rodillo en relación al polvo	Tamaño y forma de partícula, fluidez del polvo, miscibilidad del polímero y el principio activo, peso molecular del monómero, concentración de la solución, homogeneidad pre y postsinterizado, amorfización	Degradación inducida por láser, modificación del estado sólido, uniformidad de contenido, deformaciones y residuos

Tabla 1. Riesgos de fabricación, controles en proceso, control de materias primas y productos intermedios, así como implicaciones en la calidad según el tipo de impresora (Khairuzzaman, 2018).

4.13. Validaciones:

El objetivo principal de la validación es demostrar que un proceso es adecuado para su propósito. Es por ello que la impresión 3D debe cumplir con ciertos requerimientos y someter sus etapas, herramientas y métodos de análisis a validación para así conocer cómo impacta la variación de cada parámetro y etapa del proceso sobre el producto final. Esto resulta de una mayor importancia, si cabe, cuando es posible que el imprimido no pueda ser inspeccionado y testado con normalidad, por lo que se debe validar todo el proceso con un alto grado de confianza y aprobarlo conforme a los procedimientos establecidos. Mediante la validación nos aseguramos de que todos los medicamentos fabricados en un mismo lote, entre distintos lotes o en diferentes impresoras cumplen con el estándar de calidad (Annereau et al., 2021; FDA, 2017b; ICH Q2R1, 2005).

Dentro del proceso de validación es necesario atender a cuestiones del software, del que deberemos asegurar que su uso obedece fidedignamente los protocolos establecidos y no tiene impacto en los atributos críticos de calidad. También se tendrán en cuenta aspectos relacionados con los parámetros óptimos y limitaciones de la impresora y la influencia de la limpieza y el mantenimiento en su rendimiento. Se validarán de igual forma los análisis que se realicen tanto a los materiales de partida, como los controles en proceso de los productos intermedios o los ensayos que se efectúen a los imprimidos. Para procedimientos validados, la monitorización, los métodos de control y los datos recabados deben quedar debidamente documentados (FDA, 2017b; ICH Q2R1, 2005; Khairuzzaman, 2018; Melocchi et al., 2021).

En el caso de que el método productivo se realice de forma continua deberemos establecer *Continuous Quality Verification* (CQV). Se trata de un método de validación aplicable cuando el proceso se encuentra monitorizado y evaluado de manera continua y se corrige cuando es necesario. A diferencia de la validación clásica, que se basa en los primeros lotes producidos a gran escala y se centra en la optimización y la reproducibilidad, la CQV se adapta al espacio de diseño y se centra en la estrategia de control y la robustez basados en métodos estadísticos de control. Como ya hemos visto anteriormente, el QbD nos ayuda a

comprender de forma exhaustiva el proceso, al mejorar el conocimiento acerca de los riesgos del procedimiento, por lo que será el pilar central sobre el que abordar la validación desde el enfoque de la CQV. Los datos de los lotes de producción sirven para validar el proceso y reflejar el concepto de espacio de diseño, al respaldar la propia validación con cada lote de fabricación (ICH Q8R2, 2009; Khairuzzaman, 2018).

Los cambios en los métodos de análisis y en el proceso productivo, así como las desviaciones, deben identificarse y analizarse para establecer sus riesgos potenciales, de tal forma que éstos pueden provocar la necesidad de revalidar el proceso. Ejemplos de estas modificaciones pueden ser: cambios en el software, variaciones en los materiales, desplazamientos de los imprimidos en la plataforma de impresión, cambios de localización de la impresora, cambios en las etapas de postprocesado... (FDA, 2017b; ICH Q2R1, 2005).

4.14. Escalado:

La capacidad de escalar el proceso de impresión 3D desde la planta piloto hacia la escala industrial se antoja crucial para la adopción de esta tecnología, sobre todo en lo que a rendimiento se refiere. Mientras que los métodos tradicionales de fabricación de comprimidos que se basan en la compresión de polvo, son capaces de producir 1,6 millones de comprimidos a la hora, resultando en un método de producción bastante rápido, las impresoras 3D quedan muy lejos de estas cifras de producción. Para alcanzarlas se deberían usar una gran cantidad de impresoras 3D a la vez, con el consecuente aumento en el consumo de energía y de emisión de CO₂, lo que no sería ni rentable a nivel económico ni desde un punto de vista ecológico. Tampoco sería viable el almacenaje de las grandes cantidades de tinta que se necesitarían. Además, durante el proceso de FDM se emiten a la atmósfera gran cantidad de compuestos orgánicos volátiles y pequeñas partículas, con el consecuente riesgo para la salud. Por lo tanto, sería necesario solventar el gran consumo energético, la emisión de compuestos químicos y la disponibilidad y almacenaje de la tinta. Para ello, se podrían fabricar impresoras de un mayor tamaño adaptadas a la industria y tratar de desarrollar otro tipo de materiales de impresión que sean más respetuosos con el medioambiente (Wang et al., 2021).

4.15. Condiciones ambientales y riesgos laborales:

Las condiciones ambientales también pueden afectar a la calidad del producto, sobre todo en el caso de impresoras cuya plataforma de impresión no se encuentre aislada del ambiente exterior, donde cobra una mayor importancia regular la temperatura ambiente, la composición atmosférica y las corrientes de aire, ya que pueden afectar a la velocidad de solidificación/polimerización, a la unión de las distintas capas de material y a las propiedades mecánicas finales del imprimido (FDA, 2017b).

El aislado de los equipos de impresión tiene mayor importancia en el caso de plantas de producción donde se realicen otro tipo de operaciones distintas de la impresión, ya que se aumentan los riesgos de contaminación cruzada y los peligros para los operadores. Estos riesgos pueden disminuirse si las instalaciones se diseñan mediante una estructura modular, que además presenta otras ventajas que discutiremos más adelante. En el caso de la producción personalizada, se debería tender hacia la automatización del proceso para evitar problemas con la trazabilidad y equivocaciones de los operarios. Esto podría fomentar a su vez la robotización en la fabricación de medicamentos, cuestión que apenas ha comenzado a explorarse (Melocchi et al., 2021).

Aunque desde la comunidad científica se está produciendo un aumento significativo de las investigaciones relacionadas con el potencial de la impresión 3D en el sector farmacéutico, en lo que se refiere a estudios que evalúen la seguridad y posibles riesgos laborales, para los trabajadores consecuentes a la adopción de esta tecnología, la investigación no está resultando tan prolífica. Estas cuestiones resultan cruciales para entender los retos que conlleva el establecimiento de un nuevo proceso productivo, no sólo a nivel de las nuevas posibilidades que nos puede brindar sino también de los desafíos que puede suponer a nivel de seguridad laboral y ambiental (Melocchi et al., 2021).

La fabricación de medicamentos a menudo implica la exposición prolongada a sustancias químicas y condiciones peligrosas. Este ambiente debe estar estrictamente controlado y altamente regulado para garantizar que el personal siempre trabaja bajo unos

niveles tolerados de riesgo para cada peligro potencial (valores umbral). En la fabricación tradicional, dado que se usa maquinaria y procesos ampliamente conocidos, los posibles riesgos se encuentran establecidos y evaluados, por lo que son fácilmente predecibles y la aplicación de medidas correctivas resulta sencilla. Por el contrario, las nuevas tecnologías requieren del desarrollo de estudios detallados acerca de los riesgos asociados a su implantación. Por ello, se hace necesario evaluar la seguridad relacionada con la utilización de la tecnología 3D, como por ejemplo los riesgos relativos a la exposición a vapores o a la mecánica de la impresora o sus partes calientes (motores y otras piezas) en el caso de la técnica FDM (Melocchi et al., 2021).

Esta cuestión sí ha sido evaluada desde el punto de vista del riesgo asociado a la impresión 3D en un entorno doméstico o en una oficina. Así, en el caso de la técnica FDM, se ha podido determinar los contaminantes que se producen durante la fabricación debido a las altas temperaturas a las que ocurre el proceso, a la maquinaria y a los filamentos de impresión, resultando en aproximadamente unas 300.000 partículas/cm³ para filamentos de acrilonitrilo butadieno estireno y de 65.000 partículas/cm³ para filamentos de ácido poliláctico. Además, en el proceso de FDM se liberan compuestos orgánicos volátiles y partículas ultrafinas (de menos de 100 nm de diámetro) con el consecuente riesgo de inhalación y los potenciales riesgos para la salud, especialmente en la exposición a largo plazo. Estas partículas ultrafinas pueden tener efectos graves para la salud, al aumentar el estrés oxidativo, la inflamación, y al ser citotóxicas y tener efectos cardiovasculares. En cuanto a los compuestos orgánicos volátiles, estos contribuyen al desarrollo de asma, alergias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón. Los estudios en animales refuerzan estos datos, ya que se ha demostrado que estas partículas pueden migrar al cerebro a través del sistema olfativo (Melocchi et al., 2021).

Es ampliamente conocido que la temperatura de la boquilla es uno de los factores más importantes en la emisión de contaminantes. Otros factores son:

- El tipo y el estado de la impresora, que se encuentre o no aislada, el número de boquillas o su estado de mantenimiento.

- Los parámetros operativos, por ejemplo, la velocidad de impresión, el tamaño de la boquilla, la altura de las capas o la temperatura en la plataforma de impresión.
- Las características del filamento empleado o la presencia de otros contaminantes no deseados que puedan ocurrir por la degradación.
- Las características del producto de impresión, ya que su peso y complejidad pueden influir en el tiempo de fabricación.
- Factores ambientales como el tamaño de la habitación, la ventilación o la presencia de filtros (Melocchi et al., 2021).

Para garantizar unas condiciones más seguras sería necesario desarrollar protocolos para la medición de sustancias contaminantes, como ya existen para las impresoras láser clásicas. Entre las recomendaciones para minimizar estos riesgos podemos considerar usar un recinto específico que se encuentre bien ventilado, ventilar directamente la impresora, mantener una cierta distancia del equipo para minimizar la inhalación de partículas o apagar la impresora si se obstruye la boquilla y ventilarla antes de quitar su cubierta. Además, es necesario desarrollar procedimientos de limpieza validados para la limpieza del equipo donde se analice además la efectividad de esta limpieza. Otra cuestión interesante sería instalar filtros fotocatalíticos, que degradan los contaminantes aún en concentraciones muy bajas mediante reacciones oxidativas, permitiendo una impresión segura y sin olor, ya que los *High Efficiency Particle Arresting* (HEPA) no resultan eficaces (Melocchi et al., 2021).

4.16. Instalaciones para la impresión 3D:

En cuanto a las futuras instalaciones dedicadas a la impresión 3D, éstas deberían tener un diseño coherente, unas infraestructuras adecuadas, unos procedimientos que se actualicen y revisen con frecuencia, un hardware y software adecuado y verificado, así como personal capacitado. Como hemos visto en la sección dedicada a las condiciones ambientales y riesgos laborales, establecer un diseño modular en la planta de fabricación reduciría las contaminaciones cruzadas, el riesgo para los operarios y la vez permitiría adoptar una mayor flexibilidad de cara a abordar los cambios en el volumen de producción y simplificar la replicación de las líneas de producción en distintas ubicaciones. Por otro lado, el uso de PAT

permitirá establecer procesos productivos continuos donde las medidas correctivas y preventivas se puedan tomar en tiempo real y de forma ininterrumpida para mantener el correcto funcionamiento de la cadena de suministro, al analizar la calidad del medicamento durante la producción. Esto fomentaría, de igual manera, la robotización en la fabricación de medicamentos, una de las pocas industrias en la que todavía no se ha instaurado (Gutiérrez et al., 2020; Melocchi et al., 2021).

Todos estos cambios tecnológicos facilitan que la industria avance hacia un modelo de producción deslocalizada y personalizada aunque, por otro lado, esto resultaría costoso en el caso de la producción bajo demanda ya que, además, supondría un aumento en el consumo eléctrico para estas instalaciones (Melocchi et al., 2021).

4.17. Leyes de propiedad intelectual e impresión 3D:

El terreno de las patentes y los derechos de autor es un campo complicado donde la respuesta a las cuestiones que se planteen puede variar en función de aspectos muy sutiles. El objetivo principal de las leyes de propiedad intelectual es garantizar que se facilite y proteja la creatividad e innovación, posibilitando su aplicación en la sociedad. Nos centraremos en dos aspectos, el *copyright*, que es una forma de protección que protege a los autores de piezas originales de literatura, música, escultura y otras artes, publicadas y sin publicar; y las patentes, que protegen la aplicación comercial de los inventos y su explotación comercial por un periodo de tiempo. Por ejemplo, el *copyright* protegería la descripción de una máquina y evitaría que otros copiasen esta descripción, pero no evitaría que otros fabricasen o usasen la máquina descrita; este punto, en cambio, lo podría proteger una patente. En esta primera parte nos centraremos en los derechos de propiedad intelectual asociados al imprimido y sus archivos digitales (CAD) (Mendis et al., 2017; United States Patent and Trademark Office, 2021).

En EE. UU., las leyes de *copyright* sustentan un marco general bastante sólido para la protección de diseños creativos, ya se trate de archivos CAD u objetos 3D. Según la Sección 102(a) de la *Copyright Act*, todo trabajo que sea considerado original, es decir,

creado de forma independiente sin necesidad de novedad, ingenio o mérito estético, se halla protegido siempre que su medio de expresión sea tangible, por lo tanto, el imprimido se encontraría protegido (Menell y Vacca, 2019).

Al respecto del archivo CAD, la *Copyright Act* excluye de la protección los aspectos funcionales no relacionados con lo estético, lo cual puede ser motivo de controversia dado que los objetos 3D pueden combinar ambos elementos. Aunque no está establecido un método para diferenciar exactamente cuándo funcionalidad y estética se encuentran separados, en teoría los archivos CAD relacionados con imprimidos sí se encontrarían protegidos, ya que sería muy complicado separar sus partes claramente. Además, el intercambio de archivos CAD que puedan tener efectos económicos importantes o puedan contener defectos o instrucciones inexactas con capacidad de amenazar la reputación de la fuente original o supongan un perjuicio para la salud o seguridad pública sería perseguido por la Justicia. Incluso resultaría ilegal el acto de descargar y almacenar un archivo CAD en un ordenador, ya que se estaría reproduciendo una obra protegida por derechos de autor (Menell y Vacca, 2019).

En Reino Unido, la sección 4(1) del *Copyright, Designs and Patents Act* (CDPA) de 1988 protege las obras de arte tales como la escultura, definiéndose la misma como molde o modelo fabricado para la escultura. Por lo tanto, podríamos entender que los archivos CAD y el imprimido quedarían protegidos en base a esta sección, pero no está del todo claro ya que, en el caso de *Lucasfilm*, donde se trató de ver si una escultura producida en serie quedaba amparada por esta sección, se falló en contra de la productora. A pesar de ello, aunque el imprimido no quede sujeto a protección, sí quedarían protegidos los derechos del autor del archivo CAD si se fabrican más de 50 copias. En ese caso, quedarían protegidos en base al *copyright* hasta 75 años después de la muerte del autor (Mendis et al., 2017).

En cuanto a Australia, según la sección 10(1) del *Copyright Act* de 1968, las obras quedan protegidas independientemente de su calidad artística aunque, por otro lado, no se consideraría una infracción, dado que sólo se consideran obras artísticas si se trata de modelos de edificios u obras de artesanía y no si estas obras se han producido industrialmente, según

la *Design Act* de 2003. Por lo tanto, en ambas jurisdicciones la protección de los objetos creativos funcionales (el imprimido) es algo débil (Mendis et al., 2017).

En lo relativo a los archivos CAD, bajo la ley de patentes tanto de Australia como de Reino Unido, se considera que la información no es patentable per se, no así los objetos impresos 3D, que pueden ser patentables si cumplen con los criterios estándar de patentes. Por lo tanto, técnicamente sería difícilmente punible la copia y distribución de los archivos CAD, para ello tendría reproducirse físicamente el objeto al que refieren. A pesar de ello, pueden existir vías secundarias que protegiesen el archivo, ya que en Reino Unido se puede considerar que se es responsable de una infracción indirecta si se proporciona el acceso al archivo CAD sin permiso del propietario de la patente del objeto. Algo similar ocurriría en Australia en base a una infracción de suministro (Mendis et al., 2017).

En cuanto a los requisitos de patentabilidad de acuerdo con la Sección 1(1) del *Patents Act* de 1977 de Reino Unido y del Artículo 52 de la *European Patent Convention* se debe constatar que se trata de un invento nuevo, que involucre una etapa innovadora, con aplicación industrial y que se trate de una materia en la que el derecho de patente no se encuentre excluido. Una invención es nueva cuando no forma parte del “estado del arte”, es decir, no está incluida dentro del conjunto de la información hecha pública hasta la fecha en cualquier lugar del globo por cualquier medio. A pesar de esto, una divulgación previa sólo destruye la novedad si transmite información suficiente para que la invención pueda reproducirse por una persona capacitada, es decir, si la divulgación es habilitante. Esto hace que conforme avanza el conocimiento dentro de un campo sea posible que una persona capacitada pueda utilizar su conocimiento y el general para rellenar el posible vacío que ocupa una patente, con lo que con el tiempo resultaría más difícil asegurar la novedad de una patente dentro de un área determinada. En similares términos se expresa la Ley estadounidense en este aspecto acerca de los requisitos de una patente. Al ser la impresión 3D de medicamentos un campo eminentemente industrial, las invenciones en este campo cumplen con los requisitos de patentabilidad en Reino Unido y Europa. Por ejemplo, en el caso de una patente de tecnología involucrada en la fabricación de un imprimido 3D, se puede solicitar el derecho de patente para la impresora, para la forma de dosificación sólida

obtenida, mediante el método, para el método de preparación del filamento de impresión, para el propio filamento de impresión y su bobina y para el ordenador para operar el sistema y su software. Por lo tanto, se puede proteger el desarrollo de esta nueva tecnología al resultar patentables sus distintos puntos clave, quedando en principio, protegidas cada una de las partes del proceso (European Patent Office, 2000; Stones y Jewell, 2017; United States Patent and Trademark Office, 2021).

Aunque las patentes protegen los inventos de su uso sin autorización por terceros, en Reino Unido existe una excepción. Según la s.60(5)(c) del *Patents Act* de 1977, la preparación extemporánea de un medicamento por parte de un farmacéutico ante una prescripción de un médico o dentista no constituye una infracción de cara a la patente. Es decir, el que un farmacéutico fabricase un producto que resultase consecuencia directa de un proceso productivo patentado, no resultaría punible siempre que fuese como consecuencia de una prescripción facultativa (Stones y Jewell, 2017).

No ocurriría lo mismo con las reclamaciones que se diesen ante fabricantes, importadores o distribuidores del hardware de una impresora patentada, ya se trate de la impresora al completo o las partes individuales que resulten imprescindibles para su funcionamiento, estas demandas sí serían procesadas. En cuanto a los filamentos y productos intermedios, son productos esenciales para el funcionamiento de la máquina pero, al igual que en las máquinas de café patentadas del tipo Nespresso[®], existen cápsulas de recambio no oficiales de forma legal, podemos entender que los filamentos no-originales no infringirían ninguna normativa (Stones y Jewell, 2017).

4.18. Falsificaciones:

Otro reto que implica la llegada de los medicamentos 3D y que se encuentra relacionado con el anterior punto es que, debido a la ausencia de regulaciones al respecto pueden aumentar el número de medicamentos falsificados. A menudo, estos medicamentos no cumplen con los requisitos mínimos de calidad ya que, en su fabricación, prima el obtenerlos a un bajo coste y se tiende a la simplificación. Además, tampoco son seguros, ya

que su consumo puede ocasionar problemas adicionales a los pacientes (Trenfield et al., 2019).

Una posible forma de evitar estas falsificaciones puede ser imprimir en la superficie del medicamento un código *Quick Response* (QR), que puede ser escaneado con un smartphone. Estos códigos están diseñados para codificar información relativa al medicamento y mejorarían la trazabilidad del producto, proporcionando información que aseguraría su autenticidad. Por otro lado, también se podrían usar tintas especiales que pueden identificarse mediante espectroscopía Raman (Trenfield et al., 2019).

4.19. Vacíos regulatorios y perspectivas futuras:

Como ya hemos visto, la fabricación de medicamentos 3D plantea desafíos en diferentes áreas del Derecho, como son las leyes sobre propiedad intelectual o las propias relacionadas con la fabricación y el uso de medicamentos. A este respecto, no existe ninguna guía ni reglamentación actual que haga distinciones entre la fabricación de medicamentos 3D bajo demanda y la producción en masa. Aunque son necesarias ciertas explicaciones y matices por parte de las Agencias Regulatoras acerca de los problemas que surgen en la aplicación de la tecnología de impresión 3D, dentro del marco regulatorio actual, la fabricación de medicamentos 3D en masa se encuentra contemplada en tanto en cuanto cumpla con los criterios de las GMPs. Las principales lagunas surgen, no tanto por el cambio en la tecnología de fabricación de los medicamentos, sino debido a los cambios a nivel de descentralización y personalización que posibilita esta tecnología, es decir, el mayor reto al que se enfrentan las Agencias Regulatoras es proporcionar un encaje normativo para la fabricación personalizada descentralizada de medicamentos en un hospital, en una farmacia, en la consulta del médico o en la casa del propio paciente. Esto también chocaría con la propia estructura del sistema de patentes, dado que, en general, restringe el uso de esta tecnología en esas situaciones (Horst y McDonald, 2020; Khairuzzaman, 2018).

En lo que se refiere a la fabricación de medicamentos en las *compounding pharmacies* (en EE. UU.), existen ciertas lagunas legales que hacen que sus productos no estén sujetos a

control por la FDA. Esto, sumado a que no existe normativa alguna que haga una mención específica a la fabricación de medicamentos 3D, disminuye la seguridad de la implantación de esta tecnología en este entorno (Khairuzzaman, 2018; Outtersson, 2012).

En un entorno hospitalario o una farmacia existen ciertas diferencias según la legislación del país en el que nos encontremos, ya que, por ejemplo, en Reino Unido, la fabricación de medicamentos por parte de un farmacéutico ante una prescripción facultativa que se adapte a las necesidades de un paciente individual no infringiría ninguna normativa de patentes ni sobre el uso del medicamento (MHRA, 2014; Stones y Jewell, 2017). Algo similar ocurriría en Francia siempre que se respetasen las GMPs (Annereau et al., 2021). No ocurriría lo mismo en España, ya que tanto las fórmulas magistrales como los preparados oficinales deben fabricarse según las directrices del Formulario Nacional (Real Decreto 1/2015).

En cuanto a la impresión en de la consulta del médico o en la casa del paciente, no existe ninguna normativa que sostenga tal punto, debido a que existen una serie de lagunas regulatorias aún por resolver, por ejemplo, todo lo relativo a la fabricación en masa de los cartuchos de impresión que contengan principio activo y excipientes, así como su distribución y dispensación; en cuanto a la fabricación de las impresoras 3D, surge la duda acerca de si se considerarían en este caso dispositivos médicos; resulta necesario también establecer quién supervisaría la impresión en el hogar de los medicamentos; se deberían establecer también las especificaciones que habrían de cumplir y cómo se realizaría la medición; habría que establecer también una fecha de caducidad tanto para el imprimido como para los propios cartuchos (Khairuzzaman, 2018).

En nuestra opinión, existe también un riesgo inherente a la fabricación descentralizada que se debe tener en cuenta, aunque la mayoría de autores lo pasen por alto, y es que conforme nos alejamos de la producción de medicamentos en el entorno industrial, puede aumentar la probabilidad de incumplimiento de la normativa y que ello afecte a los estándares de seguridad y calidad, lo que podría poner en peligro la salud de nuestros pacientes a corto, medio o largo plazo (Horst y McDonald, 2020).

5. CONCLUSIONES:

1. La impresión 3D es una técnica de fabricación llamada a revolucionar la forma en la que diseñamos, producimos y consumimos medicamentos. Se trata de una tecnología con el potencial necesario para cambiar el enfoque clásico establecido en la fabricación en masa (centralizada) de medicamentos para transitar hacia un modelo descentralizado basado en las características y necesidades de cada paciente.
2. En el entorno industrial, aunque el enfoque regulatorio actual es lo suficientemente flexible como para permitir el encaje adecuado de esta tecnología en el sistema productivo, sería útil la redacción de normativa específica en el marco de un diálogo entre la industria y las Agencias Regulatoras para incorporar esta técnica al proceso productivo de forma segura. A este respecto, es la FDA la Agencia que parece más decidida a facilitar la adopción de esta tecnología en base a los proyectos que se encuentra desarrollando actualmente. A día de hoy, la EMA sólo ha trazado de manera somera las directrices para encaminar la regulación de esta tecnología.
3. En lo relativo a la adopción de un modelo descentralizado, aunque en términos de eficacia del tratamiento sería deseable, surgen dudas en torno a la seguridad, ya que sería difícil adaptar los controles de la industria a un entorno con una menor cantidad de medios y regulaciones más laxas. Además, la normativa actual de cada país difiere mucho en cuanto al encaje que se le podría proporcionar, siendo en EE. UU. difícilmente seguro si se encuadra en el entorno de las *compounding pharmacies*, una cuestión no permitida en base a la normativa española en materia de medicamentos, o más fácilmente adaptable por países de nuestro entorno como Francia o Reino Unido.
4. Aunque la comprensión de los posibles problemas técnicos inherentes al uso de la impresión 3D se encuentra en continuo aumento, es necesario mejorar el conocimiento de las implicaciones en la calidad que pueden tener los distintos puntos críticos del proceso. Para ello, resultan de bastante utilidad las aproximaciones en el

marco de las ICH basadas en el *Quality by Design*, en monitorización mediante PAT, en la gestión de riesgos o en la validación. La comprensión del proceso de una forma vertebral y exhaustiva facilitará, llegado el caso, el visto bueno por parte de las Agencias Regulatoras.

5. Las leyes de propiedad intelectual, aunque protegen con una mayor o menor seguridad a los creadores y a sus invenciones, suponen un freno en la mayoría de casos para la adopción de un modelo descentralizado. Por tanto, si se pretende facilitar la transición hacia este modelo, es necesario modificar el marco normativo actual a distintos niveles para que se trata de un escenario tangible.
6. Por último, aunque las posibilidades técnicas que brinda la impresión 3D son ilimitadas, los problemas actuales para la adopción descentralizada son de igual magnitud, ya que no se trata sólo de cuestiones técnicas solucionables con una mejora en el conocimiento del proceso productivo, sino también de impedimentos legales. A pesar de ello, sería razonable una transición progresiva hacia este modelo una vez que la tecnología fuese adoptada de manera segura y comprendida por la industria para la producción en masa. Para facilitar este escenario, se hace necesario un impulso por parte de las Agencias Regulatoras, en especial de la EMA.

6. BIBLIOGRAFÍA:

Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan K-W, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges. *Pharm Res.* 2016; 33(8): 1817-32.

Annereau M, Toussaint B, Dufay Wojcicki AD, Dufay S, Díaz Salmerón R, Boudy V. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières: quels rôles et quels challenges?. *Ann Pharm Fr.* 2021; 79(4): 361-74.

Asif I, Syed Naiem R, Ubaid T, Ahmar K, Sarjohn Bm, Nisar Ahmad K. 3D Drug printing: a swing from laboratory production to computerized production. *J Drug Deliv Ther.* 2019; 9(5-s): 201-7.

Awad A, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Reshaping drug development using 3D printing. *Drug Discov Today.* 2018; 23(8): 1547-55.

Gutiérrez L, Cauchon NS, Christian TR, Giffin MJ, Abernathy MJ. The confluence of innovation in therapeutics and regulation: recent CMC considerations. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12): 3524-34.

Horst A, McDonald F. Uncertain but not unregulated: medical product regulation in the light of three-dimensional printed medical products. *3D Print Addit Manuf.* 2020; 7(5): 248-57.

Khairuzzaman A. Regulatory perspectives on 3D printing in pharmaceuticals. En: Basit AW, Gaisford S, editores. *3D Printing of pharmaceuticals.* 1ª Ed. Switzerland: Springer; 2018. pp. 215-36.

Madla CM, Trenfield SJ, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing technologies, implementation and regulation: an overview. En: Basit AW, Gaisford S, editores. *3D Printing of pharmaceuticals.* 1ª Ed. Switzerland: Springer; 2018. pp. 21-40.

Markarian J. FDA and the emerging technology of 3D printing. *Pharm Tech.* 2016; 40(8): 36.

Melocchi A, Briatico-Vangosa F, Uboldi M, Parietti F, Turchi M, von Zeppelin D, et al. Quality considerations on the pharmaceutical applications of fused deposition modeling 3D printing. *Int J Pharm.* 2021; 592: 119901.

Mendis D, Nielsen J, Nicol D, Li P. The co-existence of copyright and patent laws to protect innovation. A case study of 3D printing in UK and Australian law. En: *Brownsword*

R, Scotford E, Yeung K, editores. The Oxford Handbook of Law, Regulation and Technology. 1ª Ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. pp. 451-76.

Menell PS y Vacca RG. 3D Printing and U.S. Copyright Law. En: Mendis D, Lemley M, Rimmer M, editores. 3D Printing and Beyond. Intellectual Property and Regulation. 1ª Ed. UK: Edward Elgar Publishing; 2019. pp. 159-84.

Nashed N, Lam M, Nokhodchi A. A comprehensive overview of extended release oral dosage forms manufactured through hot melt extrusion and its combination with 3D printing. *Int J Pharm.* 2021; 596: 120237.

Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D printing of solid oral dosage forms: numerous challenges with unique opportunities. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12): 3535-50.

Outterson K. Regulating compounding pharmacies after NECC. *N Engl J Med.* 2012; 367(22): 1969-72.

Ramalinagm P, Basha SS, Bhadraya K, Beg S. Risk assessment and design space consideration in analytical quality by design. En: Beg S, Hasnain S, Hasnain MS, Rahman M, Almaki WH, editores. *Handbook of Analytical Quality by Design.* 1ª Ed. London: Academic Press; 2021. pp. 167-89.

Stones JA, Jewell CM. 3D Printing of pharmaceuticals: patent and regulatory challenges. *Pharm Pat Anal.* 2017; 6(4): 147-51.

Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing pharmaceuticals: drug development to frontline care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018a; 39(5): 440-51.

Trenfield SJ, Madla CM, Basit AW, Gaisford S. The shape of things to come: emerging applications of 3D printing in healthcare. En: Basit AW, Gaisford S, editores. *3D Printing of pharmaceuticals.* 1ª Ed. Switzerland: Springer; 2018b. pp. 1-19.

Trenfield SJ, Tan HX, Awad A, Buanz A, Gaisford S, Basit AW, et al. Track-and-trace: novel anti-counterfeit measures for 3D printed personalized drug products using smart material inks. *Int J Pharm.* 2019; 567: 118443.

Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a promising tool in personalized medicine. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22: 49.

Yu DG, Zhu L-M, Branford-White CJ, Yang XL. Three-dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems. J Pharm Sci. 2008; 97(9): 3666-90.

Wang J, Zhang Y, Aghda NH, Pillai AR, Thakkar R, Nokhodchi A, et al., Emerging 3D printing technologies for drug delivery devices: current status and future perspective. Adv Drug Deliv Rev. 2021; 174: 294-316.

Referencias electrónicas y bases de datos:

Aprecia Pharmaceuticals. FDA Approves the first 3D printed drug product. 2015 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.aprecia.com/news/fda-approves-the-first-3d-printed-drug-product>.

Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Applications covered by section 505(b) (2). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applications-covered-section-505b2>.

European Medicines Agency. EMA regulatory science to 2025. 2020 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf.

European Patent Office. Convention on the grant of european patent (european patent convention). 2000 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/e/EPC_conv_20210401_en_20210325.pdf.

Food and Drug Administration. Emerging Technology Program. 2017a (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program>.

Food and Drug Administration. Technical considerations for additive manufactured medical devices: guidance for industry and Food and Drug Administration staff. 2017b (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory->

[information/search-fda-guidance-documents/technical-considerations-additive-manufactured-medical-devices.](#)

Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations - Title 21 - Food and Drugs. 2021 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). The supply of unlicensed medicinal products (“specials”). 2014 (en línea). Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/supply-unlicensed-medicinal-products-specials>.

National Center for Advancing Translational Sciences. 3-D Tissue bioprinting: an emerging path to better drug development. 2018 (en línea). (Consultado en abril de 2021). Disponible en: <https://ncats.nih.gov/pubs/features/3d-bioprinting>.

Office of the Law Revision Counsel. United States Code. 2021 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://uscode.house.gov/browse.xhtml>.

Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>.

Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical development. Q8(R2). 2009 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical quality system. Q10. 2008 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Quality risk management. Q9. 2005 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. 1999 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. Q12. 2019 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1). 2005 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>.

The White House. Fact sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. 2015 (en línea). (Consultado en abril de 2021). Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>.

United States Patent and Trademark Office. General information concerning patents. 2021 (en línea). (Consultado en mayo de 2021). Disponible en: <https://www.uspto.gov/patents/basics>.