



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

# APLICACIÓN DE LA ESTEREOLITOGRAFÍA PARA LA IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS



MIGUEL JESÚS NÚÑEZ VARGAS





**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**APLICACIÓN DE LA ESTEREOLITOGRAFÍA PARA LA  
IMPRESIÓN 3D DE MEDICAMENTOS**

Autor: Miguel Jesús Núñez Vargas

Fecha: Junio 2021

Tutor/a: Marta Casas Delgado

## **RESUMEN**

La introducción de la impresión en tres dimensiones (3D) como técnica de elaboración de medicamentos ha causado un gran impacto en la industria farmacéutica. Al contrario que en las técnicas de fabricación conocidas hasta ahora, esta técnica nos permite realizar medicamentos ajustados a las necesidades del paciente, es decir, podemos fabricar un medicamento con una geometría, dosis e incluso farmacocinética ajustada a los requerimientos del paciente.

Entre las numerosas técnicas de impresión 3D, en esta revisión nos vamos a centrar en la estereolitografía (SLA), una técnica de impresión 3D que se basa en la fotopolimerización de resinas, es decir, usar una fuente de luz para curar resina líquida y transformarla en estado sólido. El desarrollo y potencial que presenta esta técnica han permitido fabricar novedosos sistemas impresos 3D como implantes óseos, sistemas multicapas orales o parches transdérmicos para el tratamiento de la diabetes o el acné. El objetivo de esta revisión es describir cómo funciona la impresión 3D por medio de SLA, dar visión a todos los medicamentos que han sido fabricados por medio de esta técnica, así como analizar por qué aún no tenemos medicamentos comercializados fabricados con esta técnica.

**Palabras claves:** Impresión 3D, estereolitografía, polímeros, liberación prolongada.

<b>1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS.</b>	<b>9</b>
2.1 Objetivo general.	9
2.2 Objetivos específicos.	9
<b>3. METODOLOGÍA.</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS.</b>	<b>11</b>
4.1 Qué es y cómo funciona la estereolitografía.	11
4.2. Aplicación de la estereolitografía para la impresión 3D de medicamentos.	13
4.2.1. Aplicación de la estereolitografía para la impresión de formas orales.	14
4.2.1.1. Sistema impreso 3D multicapa oral de fármacos modelos.	15
4.2.1.2. Sistema impreso 3D multicapa oral antihipertensivo.	18
4.2.1.3. Hidrogel oral.	20
4.2.2. Aplicación de la estereolitografía en la ingeniería de tejidos.	22
4.2.3. Aplicación de la estereolitografía para la fabricación de parches transdérmicos.	23
4.2.4. Aplicación de la estereolitografía en la fabricación de dispositivos de liberación de fármacos en la vejiga.	26
4.2.5. Aplicación de la estereolitografía en la fabricación de moldes para supositorios.	28
<b>5. DISCUSIÓN.</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSIONES.</b>	<b>32</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>33</b>



## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

La impresión 3D o fabricación aditiva (AM) es una técnica de fabricación disruptiva dada su habilidad para fabricar objetos a medida con una forma y tamaño cualquiera en un proceso capa a capa. Las estructuras pueden crearse a partir de un archivo digital en 3D mediante un software de diseño asistido por ordenador (CAD) o técnicas de imagen para fabricar sistemas individualizados a la carta. La impresión 3D tiene aplicaciones en casi todas las áreas de fabricación desde moldes de construcción y herramientas a pequeña escala (Xu et al., 2020a) hasta automoción, odontología, biomedicina (Bose et al., 2018; Touri et al., 2019) e incluso la industria alimentaria (Liu et al., 2017).

La fabricación aditiva fue presentada por primera vez en 1980 con el objetivo de producir prototipos rápidos y funcionales de varios materiales. El origen de la impresión 3D se remonta a 1986 cuando Charles W. Hull patentó una tecnología basada en la fotopolimerización. El primer objeto impreso fue un vaso para lentillas (Pagac et al., 2021).

La impresión 3D en el ámbito sanitario nos ofrece unas posibilidades inéditas para fabricar tratamientos personalizados y mejorar la adherencia al tratamiento y calidad de vida del paciente. En la actualidad podemos encontrar infinitas combinaciones de fármacos y a diferentes dosis y concentraciones, pero todos ellos son universales, es decir, un paciente puede optar a un medicamento que se ajuste a sus necesidades, pero no a un medicamento personalizado, fabricado y diseñado según las necesidades específicas de dicho paciente. Se espera que un futuro próximo con esta técnica se fabriquen medicamentos ajustados a dosis exacta, peso, edad, sexo y características farmacocinéticas.

Además de la personalización de tratamientos, otra opción a destacar que nos ofrece la impresión 3D es combinar diferentes principios activos en una sola impresión 3D, fabricando así las llamadas “*polypills*”. Esto nos permite mejorar adherencias al tratamiento y evitar fallos en la medicación en paciente polimedicados que además suelen ser pacientes mayores de 65 años (Xu et al., 2020b).

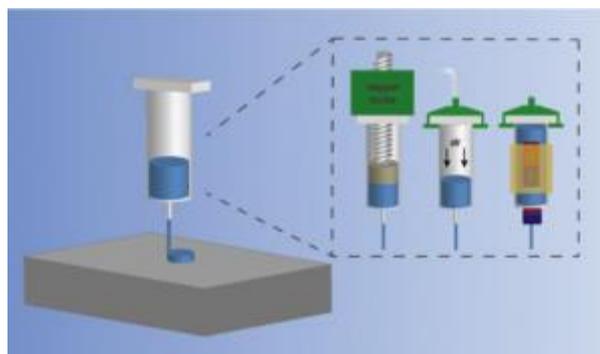
Son muchas las técnicas de impresión 3D que han sido desarrolladas y usadas en la fabricación de medicamentos. Las más importantes son (Beg et al., 2020):

- Inyección de aglutinante o *Binder Jetting Printing* (BJP). En resumen, la técnica consiste en colocar una capa de lecho de polvo y luego verter el líquido aglutinante sobre un área para producir el objeto 3D específico deseado. Esta técnica es la responsable de fabricar el primer medicamento comercializado por impresión 3D; Spritam®. Spritam® es un medicamento bucodispersable fabricado en 2016 y se utiliza para el tratamiento de la epilepsia (Dumpa et al., 2021).



**Fig.1.** Diferentes dosis de Spritam® (Spritam, 2021).

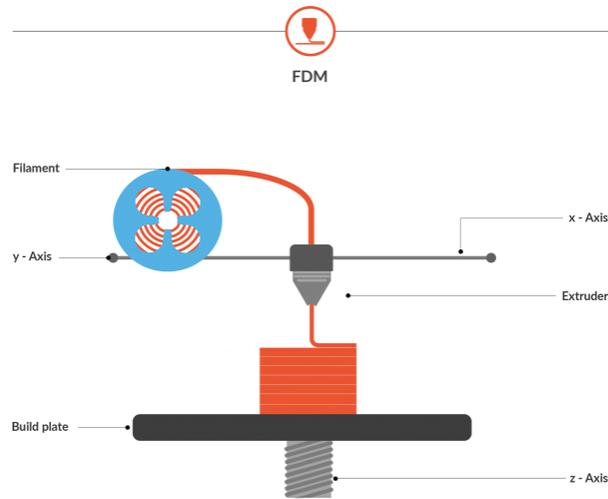
- Extrusión semisólida o *semi-solid extrusion* (SEM). Es una técnica basada en el concepto de extrusión de material, donde los materiales a imprimir son preparados como sedimentos líquidos o semisólidos y se extruyen a través de una boquilla para construir los objetos 3D.



**Fig.2.** Esquema de impresora de SEM (FabRx, 2021).

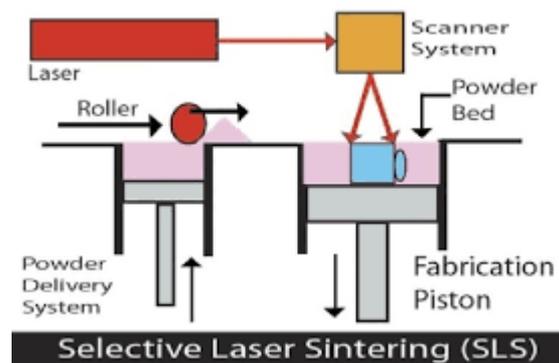
- Modelado por deposición fundida o *fused deposition modeling* (FDM). Este método de impresión está basado en la fabricación aditiva. Utiliza un filamento

de un material termoplástico que se mueve entre dos rodillos calentados y se extruye a través de una boquilla para producir los objetos 3D.



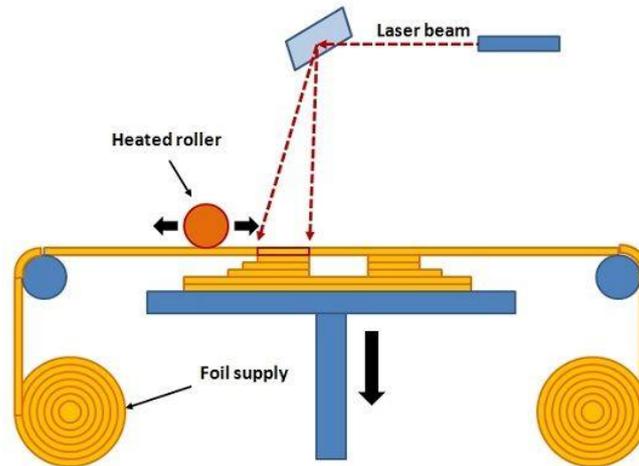
**Fig.3.** Esquema de impresora FDM (Druckwege, 2021)

- Sinterizado selectivo por láser o *Selective laser sintering* (SLS). También se conoce como fusión del lecho de polvo, porque construye objetos en 3D utilizando láser supervisado por ordenador para sinterizar selectivamente el lecho de polvo para formar diversas formas; su rigidez produce objetos sólidos. Esta técnica es versátil, ya que produce cerámica, metales, plásticos o polímeros para construir objetos con la forma y las propiedades deseadas.



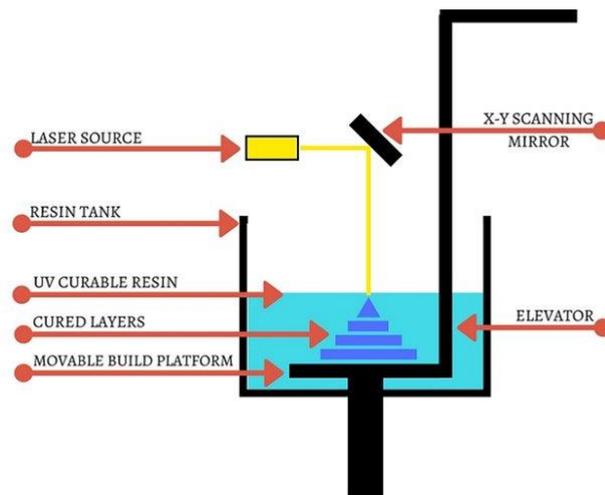
**Fig.4.** Esquema de impresora SLS (Kalyani and Bansal, 2016).

- Laminación de hojas o *sheet lamination* (SLM). En esta tecnología se usa un rayo láser de alto voltaje para cortar finas láminas de papel, plástico o metal en la forma deseada, que luego se someten a repeticiones para producir el objeto final de forma rentable.



**Fig.5.** Esquema de impresora SLM (pick3dprinter, 2021).

- Estereolitografía (SLA). Es una técnica basada en la fotopolimerización de resinas líquidas y es una de las tecnologías más prometedoras ya que permite una resolución y precisión mayor que las demás permitiendo la fabricación de estructuras geométricas complejas con detalles intrínsecos. Es una técnica particularmente versátil respecto a la libertad de diseño de estructuras y a las escalas que pueden fabricarse. Tiene múltiples aplicaciones en diferentes ámbitos de la industria, desde la construcción de moldes para la automoción y aviación, hasta la industria alimentaria.



**Fig. 6.** Esquema de impresora SLA (Formizable, 2021)

Cada uno de los diversos métodos de impresión 3D tiene sus ventajas y desventajas dependiendo de la aplicación prevista. Las aplicaciones para la industria farmacéutica suelen requerir características fundamentales como una buena resistencia mecánica, biocompatibilidad y seguridad para los seres humanos. Además, lograr un proceso de impresión eficiente también depende de los materiales de partida.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1 Objetivo general.**

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es actualizar la información existente sobre la aplicación de la estereolitografía en la fabricación de medicamentos analizando las ventajas aportadas y los requisitos de esta técnica.

### **2.2 Objetivos específicos.**

- Describir el funcionamiento de la técnica de estereolitografía y sus requisitos para su aplicación en el campo farmacéutico.
- Analizar y discutir los diferentes sistemas impresos para uso farmacéutico elaborados mediante esta técnica.
- Analizar las ventajas e inconvenientes de la estereolitografía para su uso en la elaboración de medicamentos.
- Presentar los diferentes fármacos y excipientes utilizados para la fabricación de formas farmacéuticas por estereolitografía.

### 3. METODOLOGÍA.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura relacionada con las tecnologías de impresión 3D y específicamente sobre la estereolitografía.

El trabajo realizado es de tipo descriptivo y consiste en la revisión bibliográfica de artículos extraídos de las principales bases de datos científicas: Pubmed, Scopus y Sciencedirect. Gracias al convenio establecido por la Universidad de Sevilla hay una gran disponibilidad de acceso a los artículos completos desde estas bases de datos.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo durante los meses de febrero a junio de 2021. Para ello se han combinado las palabras claves “*3D printing*”, “*SLA*”, “*Stereolithography*”, “*Drug delivery*”, “*additive manufacturing technology*”, “*laser printed drug*” y “*personalized medicines*”, desde 2016 hasta 2021, obteniéndose un resultado de más de 500 artículos. Durante el proceso de selección de artículos se seleccionaron en función de sus títulos y resúmenes, y posteriormente se llevó a cabo la lectura completa desde un punto de vista crítico.

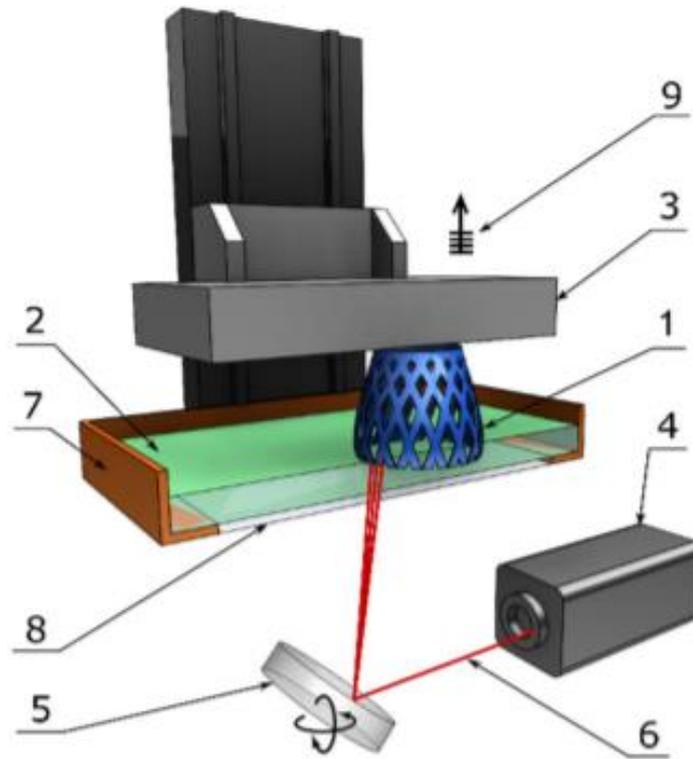
Finalmente se han revisado y utilizado un total de 23 artículos, así como 5 páginas webs. Para la gestión de la bibliografía y de las citas bibliográficas, se ha usado el programa Mendeley como gestor bibliográfico.

## **4. RESULTADOS.**

### **4.1 Qué es y cómo funciona la estereolitografía.**

La SLA es un tipo de impresión 3D que se basa en la fotopolimerización de resinas. Se basa en usar una fuente de luz para curar resina líquida y transformarla en estado sólido. Esta técnica fue introducida a finales de los 80 y, a pesar de ser considerada precursoras de las demás técnicas de impresión 3D, es una de las que ofrece mayor versatilidad, precisión de fabricación y el número de materiales aprobados con el que se puede trabajar actualmente está creciendo.

El proceso de impresión 3D por estereolitografía empieza con un modelo 3D diseñado por un software asistido por ordenador (CAD) que es enviado a la impresora en formato STL (Pagac et al., 2021). La impresora SLA usa una plataforma que está inmersa en un tanque transparente que se llena con una resina líquida fotosensible. En este caso como es para la impresión de medicamentos tiene que ser una resina aprobada por la FDA para uso humano. Estas resinas suelen estar constituidas por polímeros acrílicos de bajo peso molecular (Goole and Amighi, 2016). Según el principio de la estereolitografía, se liberan especies reactivas (radicales libres, cationes o aniones) tras la interacción de una molécula fotoiniciadora y la luz UV. Mientras la resina fotopolimerizable está inmersa en el tanque, la luz UV ayudada por unos deflectores (eje x e y) traza el área de fabricación en la superficie acorde con el modelo diseñado por ordenador (Fig.6), solidificando así dicha resina (Pagac et al., 2021).



**Fig. 7.** Partes de una impresora SLA: 1-parte impresa, 2-resina líquida, 3-plataforma de fabricación, 4-fuente de luz UV, 5-deflectores XY, 6-rayo láser, 7- tanque de resina, 8- ventana y 9-elevación capa a capa (Pagac et al., 2021).

Las impresoras SLA pueden ser de dos tipos (Jamróz et al., 2018; Mathew et al., 2020):

- Impresora SLA *top-down*: el láser está encima del tanque y la pieza se construye hacia arriba. La plataforma de fabricación comienza en la parte superior del tanque y va descendiendo después de cada capa.
- Impresora SLA *bottom-up*: el láser está debajo del tanque de resina y la pieza se construye hacia abajo. La plataforma móvil comienza en la parte inferior del tanque y va ascendiendo después de cada capa.

Como la impresión es llevada a cabo capa a capa, una vez que se ha formado la primera capa la plataforma de fabricación desciende (*top-down*) o asciende (*bottom-up*) un nivel, que es el calibre de una capa (Palo et al., 2017). Una vez que la plataforma de fabricación ha ascendido o bajado, la luz UV volverá a incidir sobre la resina formando una nueva capa que queda adherida a la anterior. Este proceso se repetirá tantas veces

como sea necesario hasta que obtengamos una impresión que cumpla todos los requisitos previamente diseñados en el ordenador.

Una vez que la impresión ha finalizado, el impreso se quita de la plataforma e inicia el post-procesado. En el caso de la SLA, hay que lavar el impreso con alcohol isopropílico con el fin de quitar los excesos de resina. Para aumentar o mejorar las propiedades mecánicas (ej: resistencia o estabilidad), se somete al impreso al curado. El curado es un fenómeno producido en el proceso de fotopolimerización por el cual las resinas líquidas fotosensibles se endurecen o solidifican por el contacto de luz UV sobre ellas, al producirse cambios en sus propiedades mediante reacciones químicas. También puede ser necesario en el post-procesado procesos como lijar, pulir o esterilizar. Cabe destacar que el tiempo de lavado, la temperatura y la duración del proceso de curado desempeñan un papel importante en la determinación de las propiedades mecánicas de las piezas acabadas (Pagac et al., 2021).

#### **4.2. Aplicación de la estereolitografía para la impresión 3D de medicamentos.**

Hoy en día, y cada vez más, son más pacientes con enfermedades crónicas que necesitan polimedición. Por ejemplo, en enfermedades cardiovasculares es muy frecuente el uso de varios fármacos como estrategia terapéutica. Cada fármaco tiene una posología diferente, lo que puede llevar a un error en la medicación o falta de adherencia al tratamiento.

Tecnologías de impresión 3D como la estereolitografía nos permiten crear medicamentos personalizados a un paciente y en combinación de varios principios activos, evitando este tipo de problemas y permitiendo así una administración de medicamentos más eficiente e intuitiva.

A continuación, se detallan trabajos científicos en los que la SLA nos ha permitido fabricar medicamentos personalizados, y que detallaremos en el siguiente apartado (tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de los diferentes sistemas impresos 3D analizados.

Fármacos usados	Tipo de sistema y vía de administración	Indicación	Referencia
<b>Paracetamol</b> <b>Naproxeno</b> <b>Cafeína</b> <b>Ácido acetilsalicílico</b> <b>Prednisolona</b> <b>Cloranfenicol</b>	Sistema impreso 3D multicapa oral de fármacos modelos	-	(Robles-Martinez et al., 2019)
<b>Irbesartan.</b> <b>Hidroclorotiazida</b> <b>Amlodipino</b> <b>Atenolol</b>	Sistema impreso 3D multicapa oral antihipertensivo	Hipertensión arterial	(Xu et al., 2020b)
<b>Ácido Ascórbico</b>	Hidrogel oral	-	(Karakurt et al., 2020)
<b>Hidroxiapatita</b>	<i>Scaffold.</i>	Regeneración ósea	(Guillaume et al., 2017)
<b>Gentamicina</b>	<i>Scaffold</i>	Infección ósea	(Channasanon et al., 2017)
<b>Insulina</b>	Parche transdérmico	Diabetes mellitus	(Pere et al., 2018)
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	Parche transdérmico	Antiacneico	(Goyanes et al., 2016)
<b>Lidocaína</b>	Dispositivo para la vejiga	Cistitis intersticial	(Xu et al., 2021)
<b>Lidocaína</b> <b>Ibuprofeno</b> <b>Diclofenaco</b> <b>Ketoprofeno</b>	Molde para supositorio	-	(Sun et al., 2016)

#### 4.2.1. Aplicación de la estereolitografía para la impresión de formas orales.

El término multifármaco (*polypills*) hace referencia a un único sistema que incluye en su interior la combinación de varios principios activos. Así, proporciona beneficios para la prevención de patologías crónicas comunes en pacientes polimedcados, como puede ser el caso de los ancianos.

#### 4.2.1.1. Sistema impreso 3D multicapa oral de fármacos modelos.

En la investigación llevada a cabo por Robles-Martinez et al. en 2019 (Robles-Martinez et al., 2019) fue la primera vez que se modificó una impresora 3D comercial para fabricar sistemas impresos multicapas o multifármaco. En este caso se imprimió un sistema que contenía 6 principios activos; paracetamol, naproxeno, cafeína, AAS, prednisolona y cloranfenicol. Algunos de estos principios activos se suelen administrar juntos para mejorar su eficacia. El monómero fotopolimerizable usado fue diacrilato de polietilenglicol y el fotoiniciador fue óxido de difenilfosfina.

Los sistemas impresos se fabricaron manteniendo un orden según su solubilidad: los fármacos con mayor solubilidad en agua (paracetamol y cafeína) en las capas interiores mientras que los de menos solubilidad en agua (naproxeno y prednisolona) se imprimieron en las capas exteriores.

Se imprimieron tres formas de multifármaco:

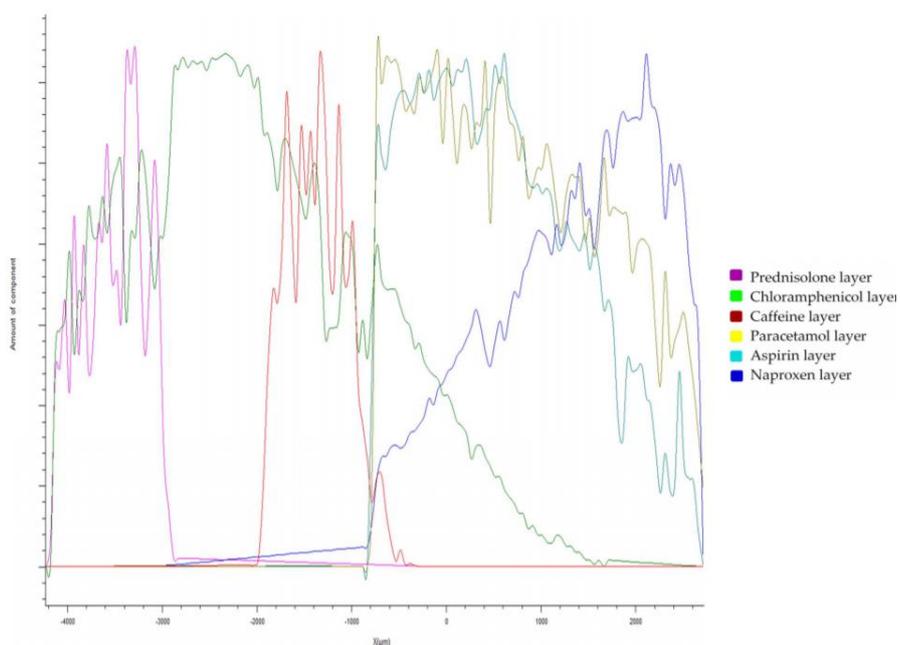
- Tipo I: Forma cilíndrica.
- Tipo II: Forma de anillo.
- Tipo III: Forma de anillo con un filtro soluble.



**Fig.8.** A la izquierda tipo I: forma cilíndrica. A la derecha tipo II y III: forma de anillo (Robles-Martinez et al., 2019).

Como la impresora era una impresora comercial, esta solo era capaz de fabricar objetos homogéneos de una sola resina, lo que hacía imposible fabricar compuestos de 6 principios activos diferentes. Para poder alcanzar la impresión multicapa, era necesario parar la impresión, elevar la plataforma de impresión y eliminar la resina que ya había utilizada sustituyéndola por la nueva resina a utilizar. Aplicando esto, se consiguió fabricar múltiples sistemas multicapas en apenas 30 minutos.

Con el objetivo de evaluar la distribución espacial de los principios activos en el comprimido, se usó espectroscopía Raman. Demostró que hubo éxito fabricando el sistema pues se encontraban los 6 principios activos en las 6 capas que componían el impreso 3D. Sin embargo, un análisis más individualizado notificó la evidencia de difusión de ciertos principios activos (naproxeno, aspirina, paracetamol y cloranfenicol). Por el contrario, cafeína y prednisolona fueron localizados en sus capas sin ningún signo de difusión. Además de esto, estos dos principios activos parecen actuar como barrera frente a otras capas, por ejemplo, no hay evidencia de la difusión de paracetamol a la capa de cafeína mientras que sí se encuentra difusión hacia la capa de AAS.



**Fig.9.** Perfil de distribución de los principios activos, mostrando la difusión entre capas (Robles-Martinez et al., 2019)

La hipótesis es que este fenómeno se debe a la fase de los fármacos dentro del multifármaco impreso. Tras la impresión, las capas que contenían paracetamol, naproxeno, AAS, cloranfenicol se encontraban en fase amorfa mientras que las de prednisolona y cafeína se encontraban en fase cristalina, lo que fue un indicador de las diferencias en las características en el estado sólido. Estudios anteriores han destacado que los fármacos en fase amorfa tienen una mayor propensión a difundir a través de matrices poliméricas. La estabilización de los fármacos en su fase amorfa es favorable

para los fármacos de baja solubilidad debido a la posibilidad de aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad del fármaco.

En cuanto a los estudios de liberación fueron evaluados cada uno de los tres tipos impresos; para el multifármaco tipo I, ninguno de los principios activos alcanzó el 100% de liberación después de 20 horas. Se observó que los multifármacos se hincharon y permanecieron intactos en el fondo del vaso de disolución.

Para aumentar la velocidad de disolución se diseñó el tipo II con forma de anillo para aumentar la superficie de la formulación (y, por tanto, la velocidad de difusión). En el caso de los fármacos hidrosolubles, situados en las capas internas, la tasa de liberación se vio reforzada por la presencia de un agujero debido a la mayor exposición al medio de disolución. Sin embargo, para los fármacos de menor solubilidad colocados en las capas exteriores, la forma de anillo no cambió el perfil de liberación, probablemente debido a la baja solubilidad en agua.

Debido a este problema, se formuló y diseñó el tipo III, con el fin de evaluar el impacto de un relleno soluble (PEG 300) en la disolución. PEG 300 es comúnmente usado como un agente solubilizante en formulaciones orales, por ello, se creyó que incluirlo podría aumentar la solubilidad del fármaco y por ende su liberación. Se encontró que la adición del agente solubilizante aumentó la liberación del fármaco sustancialmente comparado con el tipo I. Sin embargo, la prednisolona apenas aumentó un 45% su liberación, no completándola pasadas las 20 horas. Una posible explicación que se le dio a este hecho es que la prednisolona tiene una alta afinidad por el polímero usado. Para evaluar este concepto, se llevaron a cabo estudios de difusión en los que se colocaron soluciones saturadas de prednisolona o cafeína para la carga de fármacos mediante difusión pasiva durante 14 días. Los resultados mostraron que la cantidad de fármaco liberado de los comprimidos era 3 veces mayor para la prednisolona que para la cafeína.

Estos resultados ponían de manifiesto la necesidad de seguir buscando la optimización de la formulación para asegurar que la liberación del fármaco se controla adecuadamente para adaptarlas a las necesidades de cada paciente.

Es cada vez más común el uso de la terapia combinada para tratar enfermedades y así mejorar los resultados. Sin embargo, el uso simultáneo de múltiples medicamentos por parte de un paciente es una preocupación constante debido a la falta de adherencia y el riesgo creciente de errores de medicación.

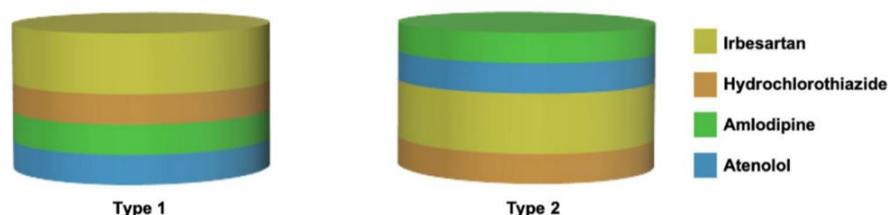
#### 4.2.1.2. Sistema impreso 3D multicapa oral antihipertensivo.

Con el objetivo de superar estas limitaciones, se realizó un estudio clínico de gran impacto en el que consiguieron un medicamento que contenía cuatro fármacos antihipertensivos (atenolol, hidroclorotiazida, irbesartan y amlodipino) y demostró que lograba una mayor reducción de la hipertensión en comparación con la dosis estándar de cada medicamento (Chow et al., 2017)

El estudio revisado a continuación tiene como objetivo explorar la capacidad de la SLA para fabricar un sistema impreso 3D que combine cuatro fármacos antihipertensivos y también estudiar la reacción química entre los fotopolímeros y los fármacos (Xu et al., 2020b).

Los fármacos antihipertensivos usados fueron: irbesartan, hidroclorotiazida, amlodipino y atenolol. El monómero fotopolimerizable usado fue diacrilato de polietilenglicol y el fotoiniciador fue óxido de difenilfosfina. El sistema impreso está compuesto de 4 capas, cada una ocupada por cada fármaco. El grosor de las capas es el mismo a excepción de la capa de irbesartan que es el doble que las demás.

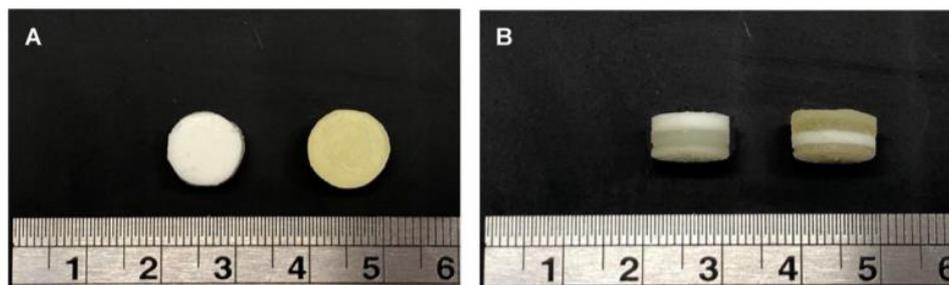
- Tipo I: Diseñado para incorporar los fármacos con mayor concentración (irbesartan y atenolol) en las capas exteriores.
- Tipo II: Diseñado para incorporar los fármacos con menos concentración (hidroclorotiazida y amlodipino) en las capas exteriores.
- 



**Fig.10.** A la izquierda tipo I. A la derecha tipo II (Xu et al., 2020b).

En este caso la impresora 3D también era una impresora comercial, la impresión se hizo del mismo modo descrito en el caso anterior. Después de la impresión de cada capa era necesario parar la impresión, elevar la plataforma de impresión y eliminar la resina que ya había utilizada sustituyéndola por la nueva resina a utilizar.

Los sistemas impresos tipo I y II se imprimieron con buena resolución y consistencia en la forma.



**Fig.11.** A Vista superior y B vista lateral de Tipo I (izquierda) y tipo 2 (derecha). La escala es centímetros (Xu et al., 2020b).

Los productos de la impresión se probaron en el equipo de disolución *in vitro*, que imita las condiciones fisiológicas del tracto intestinal. La liberación de atenolol, hidroclorotiazida e irbesartan a partir de ambas formulaciones comenzó en la fase gástrica y continuó en la fase intestinal durante un período de 24 horas. Los sistemas impresos se diseñaron y formularon para evaluar el efecto de la geometría en los perfiles de disolución. Más del 75% del atenolol se liberó en los 120 minutos en el diseño tipo I, mientras que para el diseño tipo II se logró una liberación del 55% del fármaco en el mismo tiempo. Esto coincidió con el hecho de que el atenolol se localizó en la capa externa en los diseños tipo I donde la relación superficie/volumen era mayor que en los diseños de tipo II. Para hidroclorotiazida e irbesartan, se observaron cambios insignificantes en la liberación de los fármacos en los diferentes diseños. Por otro lado, se observó que el atenolol fue el único fármaco que alcanzó el 100% de la liberación del fármaco pasado 24 horas, mientras que la hidroclorotiazida y el irbesartan se liberaron el 48% y 17% respectivamente.

Observando el amlodipino, no se detectó ningún tipo de liberación, lo que ponía en sospecha una posible interacción del fármaco con el monómero fotoiniciador diacrilato de polietilenglicol (PEDGA). Se realizó una espectroscopía de RMN para confirmar la

reacción entre amlodipino y el PEDGA, poniendo en evidencia como se había producido una adición de Michael entre ambos compuestos.

Este trabajo demostró que es posible la fabricación de un sistema impreso 3D que contenga varios principios activos. Presenta las oportunidades y los retos que hay que enfrentar para el avance en la fabricación de sistemas impresos 3D para la administración de fármacos.

#### **4.2.1.3. Hidrogel oral.**

Otra forma farmacéutica oral que también es producida por impresión 3D son los hidrogeles. Los hidrogeles son redes poliméricas hidrofílicas capaces de retener grandes cantidades de agua e introducir agentes biológicamente activos. Por lo general sus propiedades permiten un diseño compatible con muchos tejidos blandos. Se han desarrollado hidrogeles que permiten el suministro continuo de fármacos poco solubles mediante la incorporación de los principios activos en partículas, seguido de la carga de estas partículas en la matriz del hidrogel.

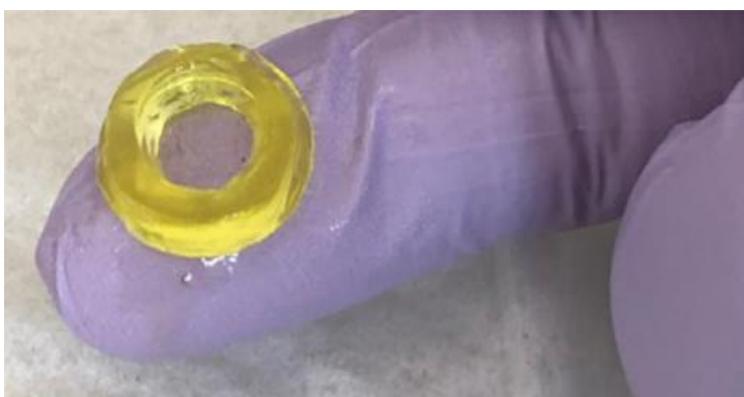
Observando los casos anteriores, la toxicidad de los fotoiniciadores sigue siendo una preocupación para la impresión de sistemas de administración desarrollados con resinas fotocurables.

Para reducir la toxicidad de los fotoiniciadores una molécula alternativa puede ser riboflavina, también llamada vitamina B2. La riboflavina es una importante sustancia que existe en plantas y microorganismos ya que desempeña un papel importante en el crecimiento del organismo, ayuda en la producción de glóbulos rojos y en la liberación de energía de las proteínas. No es tóxico y además altamente soluble en agua lo que provoca que no se almacene en el organismo y sea fácilmente excretable por la orina, haciendo a la riboflavina una alternativa prometedora a los actuales fotoiniciadores.

En el siguiente artículo revisado, realizado por Ilbey Karakurt et al en 2020 (Karakurt et al., 2020) se trató de desarrollar una novedosa formulación de resina totalmente soluble en agua utilizando dimetacrilato de polietilenglicol (PEGDMA) como red de polímeros encapsulantes y riboflavina como monómero fotoiniciador para la impresión 3D y que puede ser utilizado para encapsular el ácido ascórbico para simular la encapsulación y liberación de fármacos. El uso de esta nueva formulación de resina podría abrir una

nueva vía para que la industria farmacéutica produzca sistemas de liberación de fármacos controlables personalizables y no tóxicos.

Para realizar el proceso de impresión, es necesario que todos los componentes sean solubles en agua ya que la fotopolimerización por medio de luz UV se lleva a cabo en soluciones acuosas. En este caso, el fotoiniciador usado es la riboflavina al ser altamente soluble en agua no necesita ser calentada para solubilizar. Sin embargo, para que la riboflavina funcione adecuadamente como fotoiniciador, es necesario un donante de electrones como co-iniciador para generar radicales libres. En este caso trietanolamina fue el co-iniciador.



**Fig.12.** Hidrogel de ácido ascórbico fabricado por SLA (Karakurt et al., 2020).

Este trabajo demostró la capacidad de impresión de la SLA para conseguir la liberación de moléculas bioactivas de manera controlable. Teniendo en cuenta el lugar de destino, la liberación del agente puede adaptarse a diferentes medios de liberación como pueden ser temperatura o pH. La carga y liberación llevada a cabo con éxito del ácido ascórbico como agente modelo con estructuras construidas mediante impresión 3D abre una nueva clase de protocolos de fabricación para poder encapsular vitaminas solubles para aplicaciones de administración de fármacos. El perfeccionamiento de la SLA y de las demás técnicas de impresión 3D podría permitir la fabricación de diseños avanzados de administración de fármacos con geometrías complejas para medicamentos personalizados sin necesidad de alterar la composición básica o el equipo de fabricación.

#### 4.2.2. Aplicación de la estereolitografía en la ingeniería de tejidos.

El hueso es el tejido más trasplantado después de la sangre, y la necesidad de materiales de sustitución de injertos óseos y específicos para cada paciente que sustituyan a los autoinjertos y aloinjertos, sigue siendo enorme.

El objetivo de la ingeniería tisular es reunir células, tejidos y una combinación de señales eléctricas, mecánicas o químicas para estimular la reparación o regeneración de los tejidos. Un andamio tisular o *scaffold* es una estructura 3D muy porosa que favorece la adhesión celular y la difusión de nutrientes y residuos. El *scaffold* proporciona integridad mecánica a la construcción de ingeniería tisular y puede servir también como vehículo de liberación de fármacos (Chartrain et al., 2018).

Los materiales utilizados para la producción de *scaffolds* tienen que ser biocompatibles, fácilmente esterilizables y no tóxicos. Los materiales más utilizados son polímeros naturales o sintéticos, materiales metálicos (aleaciones de titanio y magnesio), cerámicas y vidrios bioactivos y también compuestos de polímeros y cerámica.

La estereolitografía ha mostrado una gran utilidad en el campo de la reparación de tejidos debido a su alta resolución geométrica, que sigue siendo difícil de alcanzar con otras tecnologías de impresión 3D. *Scaffolds* se imprimieron con éxito usando SLA, usando resinas de policarbonato de trimetileno (PMTTC) y cargados de hidroxiapatita en el propio *scaffold* (Guillaume et al., 2017). Esta combinación demostró ser útil ya que mejoró el rendimiento de la osteogénesis y el grado de la osteointegración del implante.



**Fig.13.** Diseño 3D de *scaffold* (Guillaume et al., 2017).

El uso de los *scaffolds* puede encontrarse con una complicación derivada de una infección bacteriana que provoque la destrucción del hueso y por tanto el fracaso del tratamiento. Para evitar esto se estudiaron *scaffolds* cargados de antibióticos como la gentamicina de manera que se administren localmente dicho fármaco para prevenir la infección bacteriana después de la cirugía del implante. Estos *scaffolds* fabricados mediante SLA demostraron tener una estructura porosa altamente ordenada con una distribución uniforme de los poros. El diseño de la estructura fue crucial para obtener un *scaffold* poroso con adecuadas propiedades mecánicas. Además, estos *scaffold* mostraron tener gran potencial en la liberación de gentamicina a largo plazo, por tanto, podrían servir como portadores para la administración local de antibióticos para prevenir la infección bacteriana (Channasanon et al., 2017).

#### **4.2.3. Aplicación de la estereolitografía para la fabricación de parches transdérmicos.**

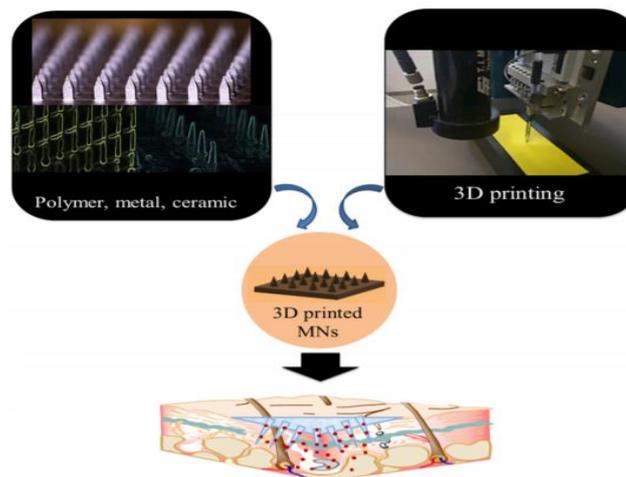
Los sistemas de administración de fármacos por vía tópica incluyen una amplia gama de tecnología no intrusiva para administrar fármacos y vacunas a través de la piel sin necesidad de agujas. Los principales aspectos positivos de los sistemas de administración de fármacos por vía tópica, como los parches transdérmicos, consisten en la facilidad de penetración en la piel que ayuda al cumplimiento terapéutico,

prevención de problemas gastrointestinales y la posibilidad de tener un medicamento activo constante. En la actualidad los sistemas de administración de fármacos por vía transdérmica se emplean ampliamente en la administración de macromoléculas y vacunas, como la insulina, la hormona paratiroidea y la vacuna contra la gripe (Meng et al., 2016).

Un tipo de sistema de administración de fármacos por vía dérmica son las microagujas. Las microagujas son agujas de escala micrométrica que se utilizan desde hace más de 20 años para la administración de sustancias activas a través de la piel. Las microagujas pueden perforar la piel de forma indolora y mediante la penetración del estrato córneo, el fármaco se libera en la dermis. La administración mínimamente invasiva de las microagujas ha demostrado mejorar la absorción sistémica del fármaco y, por tanto, la biodisponibilidad.

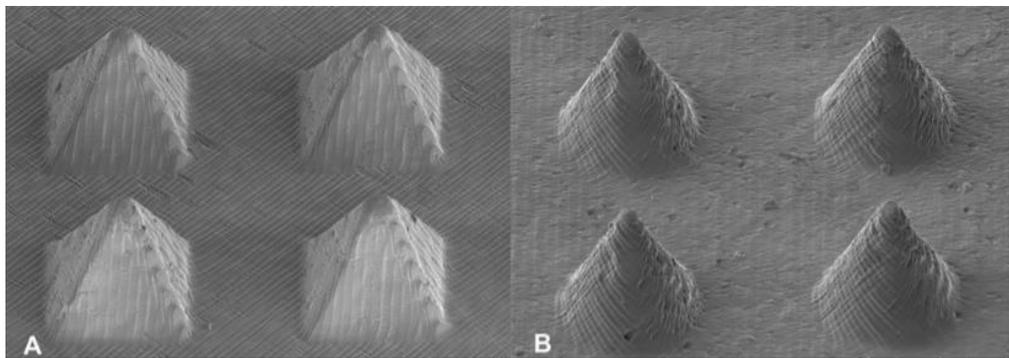
Sin embargo, hay varios obstáculos en la administración transdérmica de fármacos a través de microagujas, relacionados con el proceso de fabricación y los materiales utilizados. El micromoldeado es el método más utilizado para la fabricación de microagujas e implica una secuencia de pasos que consumen mucho tiempo y son difíciles de escalar.

Gracias a la versatilidad y posibilidades que ofrece la impresión 3D, se pueden fabricar objetos con altos grados de complejidad y con una gran reproducibilidad.



**Fig.14.** Esquema de impresión de microagujas (Meng et al., 2016)

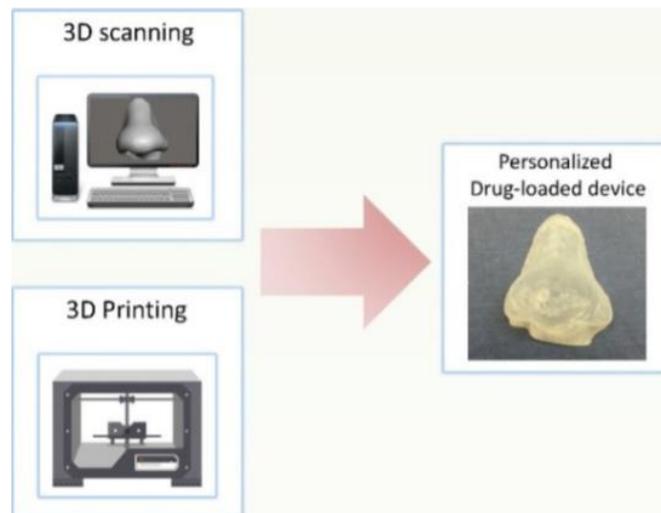
En 2018 se realizó un estudio en el que por medio de la SLA se imprimieron matrices microagujas con forma cónica y piramidal para la liberación de insulina (Pere et al., 2018). La alta resolución de la impresora permitió la fabricación reproducible de matrices con excelente detalle, lo que favoreció la formación de puntas de agujas afiladas que favorecen la inserción en la piel. Se comprobó que todas las microagujas portadoras de insulina preservaban la integridad de la insulina y, además, los estudios de liberación revelaron tasas rápidas de liberación en 30 minutos. En conclusión, se demostró que la SLA puede utilizarse eficazmente para la fabricación de microagujas para la administración de fármacos por vía transdérmica.



**Fig.15.** Imágenes de las microagujas diseñadas; forma piramidal (A) y forma cónica (B) (Pere et al., 2018).

Otro ejemplo de la fabricación de sistemas de administración de fármacos usando SLA es la fabricación de un dispositivo personalizado para el tratamiento del acné (Goyanes et al., 2016). Se desarrolló una máscara impresa con la forma exacta de la nariz de la persona voluntaria que contenía ácido acetilsalicílico.

En primer lugar, se realizó una exploración de la cara de la persona voluntaria mediante un sistema de escaneado. Una vez que se recogieron los datos necesarios para realizar la fabricación del dispositivo, decidieron producirlo por dos técnicas diferentes, FDM y SLA con motivo de comparar los resultados de ambas técnicas y ver así cuál de las dos era más favorable en cuanto a fabricación, características morfológicas, liberación del fármaco y estabilidad durante la impresión.



**Fig.16.** Máscara con forma de nariz de ácido acetilsalicílico fabricada por SLA  
(Goyanes et al., 2016).

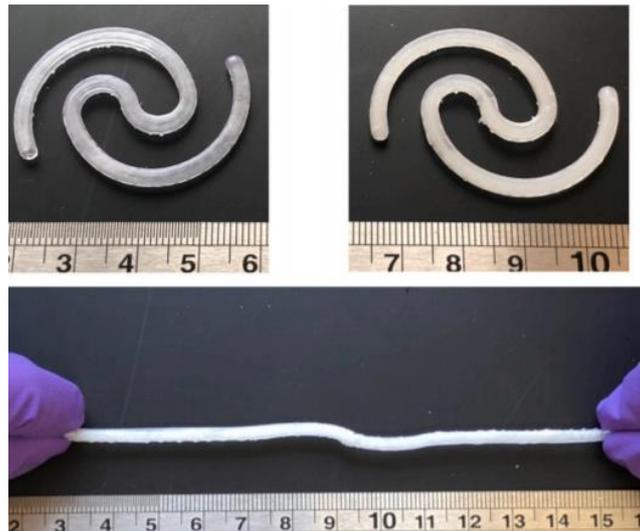
La SLA mostró ser más eficiente para fabricar este tipo de dispositivos ya que mostró mayor resolución, permite mayor carga de fármaco y el ácido acetilsalicílico apenas sufrió degradación. SLA también nos permite ajustar la dosis del fármaco personalizando así el dispositivo a cada paciente, lo que puede mejorar los efectos secundarios del tratamiento que dependen de la dosis.

#### **4.2.4 Aplicación de la estereolitografía en la fabricación de dispositivos de liberación de fármacos en la vejiga.**

Las enfermedades graves de la vejiga, como la cistitis intersticial y el síndrome de dolor vesical afectan a millones de pacientes en todo el mundo. Las terapias habituales de la vejiga son sistémicas (medicamentos orales y parches transdérmicos), pero estos tratamientos suelen tener efectos secundarios indeseables y una eficacia limitada en el lugar de la enfermedad. Una alternativa que se ofrece es la instilación intravesical de soluciones o suspensiones cargadas de fármacos directamente en la vejiga.

A finales de 2020 se realizó un estudio donde el objetivo fue desarrollar un dispositivo vesical basado en elastómeros impresos con SLA para la administración de fármacos por vía intravesical, en concreto para combinar los beneficios del tratamiento local de la vejiga con la exposición prolongada al fármaco. Se seleccionó la lidocaína como

compuesto modelo debido a su importancia clínica en el tratamiento de las patologías de la vejiga. Se diseñaron dos configuraciones (hueco y sólido) y también fue diseñado para adaptar una forma recta y rígida que facilitara la inserción y extracción en la vejiga a través de un catéter uretral, que luego sufriría un cambio de forma para asegurarse la retención en la vejiga (Xu et al., 2021).



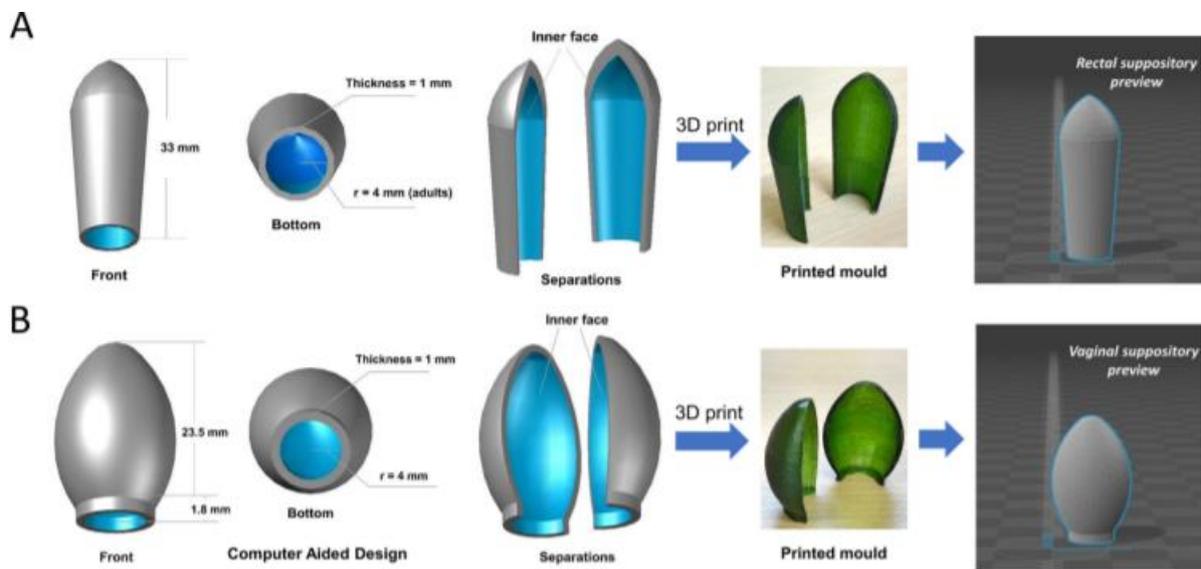
**Fig.17.** Dispositivos para la vejiga hueco (izquierda) y sólido (derecha) (Xu et al., 2021).

Los dispositivos impresos mostraron una excelente flexibilidad al estirarse y comprimirse y podían recuperar inmediatamente su forma original. Los estudios de liberación del fármaco demostraron que los dispositivos huecos completaban la liberación de lidocaína en 4 días, en comparación con las 2 semanas de los dispositivos sólidos. Estos dispositivos de prueba para la vejiga mostraron perfiles de liberación de fármacos comparables a los otros dispositivos intravesicales ya existentes, sin embargo, el proceso de fabricación es más sencillo, personalizado y rentable. Esta investigación presenta una nueva oportunidad para la impresión 3D en la fabricación de sistemas implantables de administración de fármacos en la vejiga. Cambiando el fármaco, estos dispositivos podrían adaptarse fácilmente al tratamiento de otros trastornos de la vejiga como por ejemplo el cáncer de vejiga.

#### 4.2.5. Aplicación de la estereolitografía en la fabricación de moldes para supositorios.

Los supositorios convencionales a veces no ejercen su actividad terapéutica ya que los materiales se funden dentro de las cavidades corporales. Estos materiales se funden a la temperatura corporal liberando los fármacos en el lugar de aplicación. Los restos de supositorios fundidos pueden ascender por encima de la ampolla rectal o ser eliminados y no lograr su efecto terapéutico. Además, la liberación prolongada del fármaco no es posible utilizando estos materiales.

Para evitar esto, los elastómeros de silicona pueden ser una alternativa ya que poseen biocompatibilidad y además se mantienen intactos y previenen la fusión. Los materiales no degradables pueden prevenir que el supositorio se funda una vez sea introducido en las cavidades humanas. Con técnicas de impresión 3D como la SLA se ha conseguido imprimir moldes 3D biocompatibles y no degradables además de ajustarse a las necesidades físicas del paciente (Sun et al., 2016).



**Fig.18.** Diseño por ordenador de los moldes de supositorios (A) y óvulos (B) (Sun et al., 2016).

## 5. DISCUSIÓN.

Con el objetivo de comparar y discutir todos los sistemas impresos descritos anteriormente, se han analizado las diferentes características reflejadas en la siguiente tabla (Tabla 2).

**Tabla 2.** Comparación de los diferentes sistemas impresos 3D.

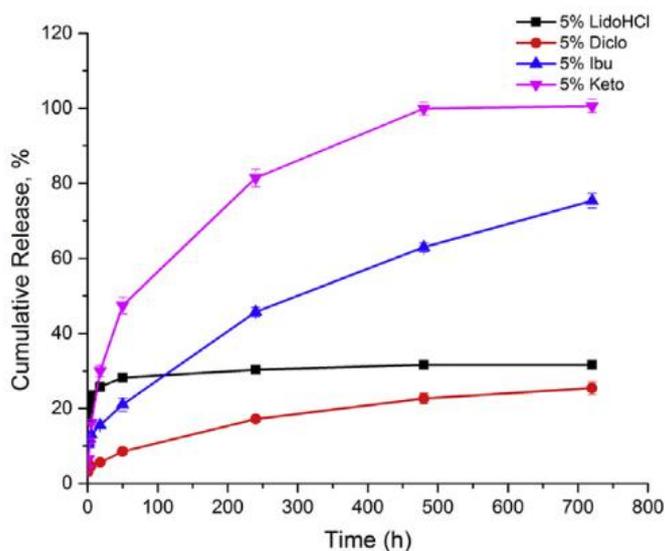
Sistema impreso	Monómero	Fotoiniciador	Carga de Fármaco	Referencia
<b>Sistema multicapa oral</b>	Diacrilato de polietilenglicol	Óxido de difenilfosfina	Disolución los principios activos en PEDGA	(Robles-Martinez et al., 2019)
<b>Sistema multicapa antihipertensivo</b>	Diacrilato de polietilenglicol	Óxido de difenilfosfina	Disolución de los principios activos en PEDGA	(Xu et al., 2020b)
<b>Hidrogel de ácido ascórbico</b>	Dimetacrilato de polietilenglicol	Riboflavina y diferentes aminas como coiniciadores	Disolución de ácido ascórbico en PEDGMA.	(Karakurt et al., 2020)
<b>Scaffolds para regeneración ósea</b>	Carbonato de trimetileno	-	Incorporación del principio activo en el <i>scaffold</i>	(Guillaume et al., 2017)
<b>Scaffolds de gentamicina</b>	Metacrilato de trilenglicol	-	Incorporación del principio activo en el <i>scaffold</i>	(Channasano n et al., 2017)
<b>Microagujas de insulina</b>	Resina de clase I biocompatible	-	Por medio de una impresora de chorro de tinta.	(Pere et al., 2018)
<b>Máscara antiacné</b>	Diacrilato de polietilenglicol	Óxido de difenilfosfina	Disolución de AAS en PEDGA	(Goyanes et al., 2016)
<b>Dispositivo intravesical</b>	Resina elástica	-	Introduciendo soluciones dentro del dispositivo intravesical	(Xu et al., 2021)
<b>Moldes para supositorios</b>	Elastómeros	-	Dispersión sólida.	(Sun et al., 2016)

En cuanto al monómero utilizado, diacrilato de polietilenglicol es el más utilizado, tanto en formas orales como en parches transdérmicos.

En el caso de los fotoiniciadores, de aquellos de los que se dispone de ese dato, se observa un predominio del uso de óxido de difenilfosfina, a excepción del hidrogel de ácido ascórbico que ha usado riboflavina como fotoiniciador, buscando así menor toxicidad. Al usar riboflavina se tiene que usar un coiniador que genere radicales libres y empiece así el proceso de impresión.

Haciendo referencia a la carga del fármaco, encontramos varias diferencias. La forma más común es por medio de una solución de los principios activos como se hace en las formas orales y en la máscara antiacné. Para los *scaffolds* y el dispositivo intravesical, se carga el principio activo en el propio sistema impreso. Las microagujas de insulina utilizan otro sistema de impresión para llevar a cabo la carga del fármaco (impresora de chorro de tinta), en la que se introducen por medio de dicho sistema la solución de insulina en las microagujas.

Una característica común en los sistemas impresos por SLA es que todos presentan liberación prolongada gracias a que el monómero forma una matriz polimérica a través de la cual se consigue que el fármaco se vaya liberando prolongadamente. Uno de los casos más interesantes de los sistemas analizados lo constituyen los moldes para supositorios. Con las técnicas convencionales de fabricación de supositorios no se puede fabricar supositorios con liberación prolongada. Sin embargo, gracias a la SLA se ha podido producir supositorios con este tipo de liberación (fig.19).



**Fig.19.** Liberación de los supositorios fabricados por SLA (Sun et al., 2016).

Como se ha comentado anteriormente, todos los impresos 3D por medio SLA son sometidos al curado una vez finalizada la impresión con el objetivo de endurecer o solidificar el impreso. El tiempo de curado difiere según el impreso, por ejemplo, en el caso de los *scaffolds* el tiempo de curado fue una hora, para la máscara antiacné y el dispositivo intravesical fue de 20 minutos y para el molde de supositorios fueron dos horas.

## **6. CONCLUSIONES.**

El rápido desarrollo de la impresión 3D como tecnología de fabricación de medicamentos puede marcar un antes y un después en el sector farmacéutico consiguiendo medicamentos mucho más personalizados y centrados en las necesidades individuales del paciente.

La técnica de impresión por SLA ofrece muchas ventajas como la posibilidad de realizar diseños de geometría libre, ajustar dosis de los principios activos e incluso permitir la incorporación de varios principios activos en un solo sistema impreso con diferentes perfiles de liberación.

Gracias a la utilización de esta tecnología se han desarrollado con éxito muchos sistemas farmacéuticos en investigación, desde implantes óseos, hasta sistemas intravesicales que cambian su conformación una vez en la vejiga o incluso sistemas multicapas con varios principios activos. Por ello, su utilidad y potencial es innegable. No obstante, entre las limitaciones de esta técnica se encuentran la velocidad de impresión, los materiales disponibles o la estabilidad del fármaco, y que, probablemente, expliquen que aún no haya ningún medicamento comercializado con esta tecnología.

A la vista del potencial y desarrollo que está teniendo la SLA, es de esperar que muy pronto los sistemas impresos en 3D puedan desarrollarse, no sólo a nivel industrial, sino también a nivel hospitalario y de oficina de farmacia.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

Beg S, Almalki WH, Malik A, Farhan M, Aatif M, Rahman Z, et al. 3D printing for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today* 2020;25:1668–81. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.007>.

Bose S, Ke D, Sahasrabudhe H, Bandyopadhyay A. Additive manufacturing of biomaterials. *Progress in Materials Science* 2018;93:45–111. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.08.003>.

Channasanon S, Udomkusonsri P, Chantaweroad S, Tesavibul P, Tanodekaew S. Gentamicin Released from Porous Scaffolds Fabricated by Stereolithography. *Journal of Healthcare Engineering* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9547896>.

Chartrain NA, Williams CB, Whittington AR. A review on fabricating tissue scaffolds using vat photopolymerization. *Acta Biomaterialia* 2018;74:90–111. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.05.010>.

Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *The Lancet* 2017;389:1035–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30260-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30260-X).

Druckwege. HIGH PRECISION UV RESINS & SERVICES FOR DLP 3D PRINTER TECHNOLOGIES. [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://druckwege.de/en/home-en/technology/fused-deposition-modelling-fdm>

Dumpa N, Butreddy A, Wang H, Komanduri N, Bandari S, Repka MA. 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics* 2021:120501. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120501>.

FabRx. Semisolid extrusion: A disruptive technology for the medical and pharmaceutical fields. [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.fabrx.co.uk/2021/04/01/semisolid-extrusion-a-disruptive-technology-for-the-medical-and-pharmaceutical-fields/>

Formizable. ¿Cómo funciona la Estereolitografía? [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://formizable.com/como-funciona-la-estereolitografia/>

Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2016;499:376–94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.

Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, Basit AW, Gaisford S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 2016;234:41–8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.034>.

Guillaume O, Geven MA, Sprecher CM, Stadelmann VA, Grijpma DW, Tang TT, et al. Surface-enrichment with hydroxyapatite nanoparticles in stereolithography-fabricated composite polymer scaffolds promotes bone repair. *Acta Biomaterialia* 2017;54:386–98. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.03.006>.

Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research* 2018;35. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>.

Kalyani VL, Bansal D. Future Communication Technology: A Comparison Between Claytronics And 3-D Printing Design And Simulation Of Vfoa Based Multiple Feedback Filter Using 741 Ic at 300kh z and their Applications View project esiging four channel nano cavities coupled photonic crystal based bio-sensor for detection in water bacteria published in IC3TSN Conference Gudgaon , View project Future Communication Technology: A Comparison Between Claytronics And 3-D Printing. vol. 3. 2016.

Karakurt I, Aydoğdu A, Çikrikci S, Orozco J, Lin L. Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *International Journal of Pharmaceutics* 2020;584. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>.

Liu Z, Zhang M, Bhandari B, Wang Y. 3D printing: Printing precision and application in food sector. *Trends in Food Science and Technology* 2017;69:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.08.018>.

Mathew E, Pitzanti G, Larrañeta E, Lamprou DA. Three-dimensional printing of pharmaceuticals and drug delivery devices. *Pharmaceutics* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030266>.

Meng S, Zhang C, Shi W, Zhang X, Liu D, Wang P, et al. Preparation of osthole-loaded nano-vesicles for skin delivery: Characterization, in vitro skin permeation and preliminary in vivo pharmacokinetic studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016;92:49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.04.033>.

Pagac M, Hajnys J, Ma QP, Jancar L, Jansa J, Stefek P, et al. A review of vat photopolymerization technology: Materials, applications, challenges, and future trends of 3d printing. *Polymers* 2021;13:1–20. <https://doi.org/10.3390/polym13040598>.

Palo M, Holländer J, Suominen J, Yliruusi J, Sandler N. 3D printed drug delivery devices: perspectives and technical challenges. *Expert Review of Medical Devices* 2017;14:685–96. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1363647>.

Pere CPP, Economidou SN, Lall G, Ziraud C, Boateng JS, Alexander BD, et al. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2018;544:425–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.031>.

Pick3dprinter. Sheet Lamination (SL) 3D Printing – Simply Explained. [En línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://pick3dprinter.com/sheet-lamination/>

Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, et al. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics* 2019;11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274>.

Spritam. Taking Spritam . [En línea]. [ Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/taking-spritam>

Sun Y, Ruan X, Li H, Kathuria H, Du G, Kang L. Fabrication of non-dissolving analgesic suppositories using 3D printed moulds. *International Journal of Pharmaceutics* 2016;513:717–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.073>.

Touri M, Kabirian F, Saadati M, Ramakrishna S, Mozafari M. Additive Manufacturing of Biomaterials – The Evolution of Rapid Prototyping. *Advanced Engineering Materials* 2019;21. <https://doi.org/10.1002/adem.201800511>.

Xu X, Awad A, Robles-Martinez P, Gaisford S, Goyanes A, Basit AW. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *Journal of Controlled Release* 2020a;329:743–57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>.

Xu X, Goyanes A, Trenfield SJ, Diaz-Gomez L, Alvarez-Lorenzo C, Gaisford S, et al. Stereolithography (SLA) 3D printing of a bladder device for intravesical drug delivery. *Materials Science and Engineering C* 2021;120:111773. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111773>.

Xu X, Robles-Martinez P, Madla CM, Joubert F, Goyanes A, Basit AW, et al. Stereolithography (SLA) 3D printing of an antihypertensive polyprintlet: Case study of an unexpected photopolymer-drug reaction. *Additive Manufacturing* 2020b;33. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101071>.