



UNIVERSIDAD DE
SEVILLA



FACULTAD DE
FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

*“TECNOLOGÍA BINDER JETTING. APLICACIÓN A LA IMPRESIÓN 3D DE
MEDICAMENTOS”*

INMACULADA GORDILLO ROMERO





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA

*“TECNOLOGÍA BINDER JETTING. APLICACIÓN A LA IMPRESIÓN 3D DE
MEDICAMENTOS”*

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión Bibliográfica

Inmaculada Gordillo Romero

Tutor: Isidoro Caraballo Rodríguez

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

RESUMEN

Desde finales del siglo XX, hasta el día de hoy, se han realizado grandes avances en todo lo relacionado con la impresión 3D. Esto ha llevado a ampliar su uso a diferentes disciplinas, entre las que está la farmacología, lo que hoy en día ya es un hecho, puesto que existe un medicamento fabricado mediante impresión 3D comercializado en Estados Unidos, Spritam®.

Gracias a las características de la fabricación mediante impresión 3D, aparecen múltiples aplicaciones que con la manufactura convencional no sería posible. Algunas de estas aplicaciones son las polipíldoras y los medicamentos personalizados. Además, hay multitud de técnicas para la impresión 3D, y cada una de ellas, ofrece diferentes ventajas y aplicaciones.

A pesar de esto, la impresión 3D, y en concreto Binder Jetting, tienen un largo camino por recorrer, puesto que aún hay muchos desafíos y dificultades que superar y mejorar para que la fabricación de medicamentos mediante impresión 3D esté realmente establecida en la industria farmacéutica.

Palabras clave

3D printing; Binder Jetting, pharmaceuticals, Spritam®, drugs, tablets, binder liquid, powder bed.

Siglas

ISO: Organización Internacional de Estandarización.

AM: *Additive Manufacture*.

SLT: Standar Tessellation Language.

CAD: Computer Aided Desing.

SLA: Stereolithography

FDM: Fused Deposition Modeling

FFF: Fused Filament Fabrication

SSE: Semi-Solid Extrusion

BJ: Binder Jetting

DOS: Drop on solid

FDA: Food and Drug Administration.

Agradecimientos.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mi tutor, Don Isidoro Caraballo Rodríguez, profesor del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, por su amable atención, así como por sus consejos y directrices sin los que no hubiera sido posible realizar este trabajo.

También quiero mostrar mi agradecimiento a Marta Jiménez Navarrete, alumna interna del departamento de Tecnología Farmacéutica por su apoyo y colaboración en la búsqueda de información.

ÍNDICE

RESUMEN	1
Palabras clave	1
Siglas	2
Agradecimientos.....	3
1-Introducción.....	6
1.1¿Qué es la impresión 3D?.....	6
1.2 Historia.....	6
1.3. Aspectos comunes del diseño e impresión 3D.....	7
1.3.1. Computer Aided Design (CAD).....	7
1.3.2. Archivo .STL.....	7
1.3.3. Slicer.....	8
1.4 Diferentes técnicas 3D.....	9
1.4.1. Estereolitografía (SLA).....	9
1.4.2 Modelado por deposición fundida (FDM) o fabricación de forma libre (FFF).....	10
1.4.3. Extrusión semisólida (SSE).	12
1.4.4 Binder Jetting (BJ),.....	13
1.5 Interés de la tecnología y posible desarrollo en Farmacia.....	15
2-Objetivos.....	18
3-Material y método.....	19
4- Resultados y discusión.....	21
4.1 Aplicaciones de Binder Jetting a la industria farmacéutica.....	21
4.2 Ventajas e inconvenientes de BJ frente al método de fabricación convencional y otras técnicas.....	23
4.3 Spritam®.....	26
4.4. Aspectos técnicos relacionados con la fabricación de medicamentos por BJ.....	29

4.5 Aspectos regulatorios.	30
6- Conclusiones.	31
7-Bibliografía	32

1-Introducción.

1.1¿Qué es la impresión 3D?

La definición de impresión 3D según la Organización Internacional de Estandarización (ISO) es: “fabricación de objetos mediante la deposición de un material utilizando un cabezal de impresión, boquilla u otra tecnología de impresión”. Es un método englobado dentro de lo que se conoce como fabricación aditiva (Additive Manufacturing, AM) (1). En lugar de eliminar material, como ocurre en la fabricación convencional, lo que hace la impresora 3D es añadirlo (2).

Además, la impresión 3D y con ella, las impresoras 3D son una tecnología que en este momento se encuentra en auge, mejorando y en un continuo desarrollo (2).

1.2 Historia.

El inicio de esta tecnología se remonta a la década de los 80 con Charles Hull, creando las bases para el desarrollo de la impresión 3D (3). También fue él quien en el año 1993 creó el primer objeto impreso e inventó la estereolitografía, la primera técnica y clave para el futuro desarrollo de la tecnología de impresión 3D (4).

Fue en el año 1986, cuando Charles Hull, junto a sus socios, crea la empresa 3D System, la primera empresa de impresión 3D del mundo. También desarrolló .STL (Standard Tessellation Language), un formato de archivo que es el puente entre el software de diseño asistido por ordenador (Computer Aided Design, CAD) y la impresora (2, 3, 4).

“Aparato de estereolitografía” fue el nombre que le pusieron el equipo de 3D System junto con Charles Hull a la primera impresora 3D. En esta década también apareció la primera impresora 3D comercial disponible para el público, llamada SLA-

250.

Durante la década de los 90, los avances consistieron en la aparición de nuevas técnicas para la impresión, por ejemplo, pudiéndose imprimir piezas de cerámica, plástico y metal. Fue gracias a los profesores Michael Cima y Emanuel Sachs, que además obtuvieron la primera patente para un objeto llamado “impresora 3D” como tal.

Con respecto a la medicina y la farmacia, es en la década de los 2000 cuando aparecen las aplicaciones médicas, ya que se comienza a producir implantes dentales y prótesis (3).

Como hemos dicho anteriormente, en nuestros días la tecnología de la impresión 3D está al alcance de muchos usuarios, y esto es en parte gracias a RepRap, un proyecto que publica todo lo que se necesita saber para que cualquiera pueda utilizar una impresora 3D (5).

La tecnología de la impresión 3D ha supuesto un cambio en la forma de fabricación. Mediante la impresión 3D, creando un modelo 3D digital, podemos materializar una idea. Y como veremos a continuación, la impresión 3D es una realidad que ha entrado ya en miles de hogares, mediante las impresoras 3D disponibles a nivel de usuario, y, por tanto, prácticamente cualquier persona puede hacer que sus ideas, se materialicen en objetos diseñados por ellos mismos.

1.3. Aspectos comunes del diseño e impresión 3D.

Como expone Jorquera (2), tanto en el diseño del modelo del objeto como en el proceso de impresión, hay varios aspectos comunes en las diferentes técnicas y tecnologías.

1.3.1. Computer Aided Design (CAD)

Para poder diseñar el objeto, es necesario un *software* conocido como CAD, cuya función es, como su nombre indica, el diseño del modelo 3D previo a su impresión. Sirve para visualizar el objeto que posteriormente se imprimirá, y, además, permite hacer simulaciones del propio modelo y del proceso de impresión o fabricación. Hay multitud de programas informáticos diferentes para llevar a cabo este proceso. De esta forma, obtenemos un archivo, que será el modelo para la impresión (2). Al igual que la informática, estos sistemas se han desarrollado mucho en los últimos años, llegando los sistemas más actuales a ser capaces de realizar ensamblajes de las piezas del modelo. A la vez, se ha progresado en la creación de sistemas CAD más sencillos de usar (6).

1.3.2. Archivo .STL.

Como hemos mencionado antes, Charles Hull desarrolló también un formato de archivo llamado .STL. Este formato es fundamental para el proceso de impresión, ya que el modelo que hemos diseñado anteriormente debe ser convertido en este formato para poder ser exportado a la impresora y que así el modelo informático sea materializado.

Podemos usar diferentes programas para realizar el diseño del objeto, pero el formato .STL es el formato estándar para todas las impresoras 3D (2, 3).

1.3.3. Slicer.

Slicer es el software de fabricación. Tras el diseño del modelo, y una vez que se le envía la información a la impresora, Slicer es el sistema CNC (Computer Numeric Control) que controla los movimientos de la impresora para llevar a cabo la impresión. El programa crea las instrucciones que la impresora debe seguir para fabricar el modelo diseñado. Controla todos los aspectos relacionados con el proceso de fabricación, como los movimientos que debe realizar la impresora, la cantidad de material que la impresora va depositando, la velocidad de impresión, etc. (2)

Algunos parámetros imprescindibles que este gestor de la impresión tiene en cuenta son los siguientes:

- Resolución en Z. Este parámetro es el que controla el espesor de las secciones constituyen el objeto. Su importancia se debe a que la calidad final de la superficie del producto depende de dicho grosor, que es del orden de micrómetros (μm) (2).

- Velocidad de movimiento del cabezal de impresión. Se mide en milímetros por segundo (mm/s). En este caso, afecta tanto a la calidad del objeto como al tiempo de impresión. A su vez, los dos factores que se ven afectados son directamente proporcionales entre sí, ya que, a mayor velocidad de impresión, menor tiempo y, en general, menor calidad (2).

- Temperatura de fusión del material. La importancia de este factor radica en que, si el material no llega a su temperatura de fusión, no será lo suficientemente líquido y por tanto tendrá dificultades a la hora de fluir por la boquilla. Y si sobrepasamos esa temperatura, hay riesgos de quemar el material, perdiendo sus propiedades. Esto finalmente se traduciría en defectos de fabricación (2).

- Relleno. Este aspecto hace referencia a la densidad del objeto que vamos a imprimir (desde macizo, a hueco). Se mide en porcentajes (2).

- Grosor de los bordes/Surface. Estos parámetros se refieren a la superficie del objeto (2).

- Soportes. Es un parámetro muy importante, ya que, gracias a ellos, existe la posibilidad de crear objetos con lo que se conoce como voladizos, que son elementos en el aire. Slicer calcula el soporte que es necesario para el objeto que se encuentra en suspensión, y se crea mediante, por ejemplo, un filamento de material de impresión que le da, como su nombre indica, soporte. Una vez que termina la impresión se eliminan de forma manual (2).

1.4 Diferentes técnicas 3D.

Ha habido un gran desarrollo de diferentes técnicas para la impresión 3D. Vamos a comentar algunas de ellas, centrándonos posteriormente en la técnica de Binder Jetting.

1.4.1. Estereolitografía (SLA).

Esta fue la técnica inicial desarrollada por Charles Hull (4).

Esta técnica se basa en la solidificación de un polímero líquido fotosensible. Dicha solidificación ocurre gracias a una fuente de irradiación (6), por procesos de fotopolimerización y proyección de luz o laser (7), lo cual aporta la energía que se necesita para que ocurra esta reacción química, produciéndose la unión de las moléculas, que da lugar a una estructura reticulada (6). En la Figura 1, podemos ver un esquema de una impresora que trabaja con esta técnica.

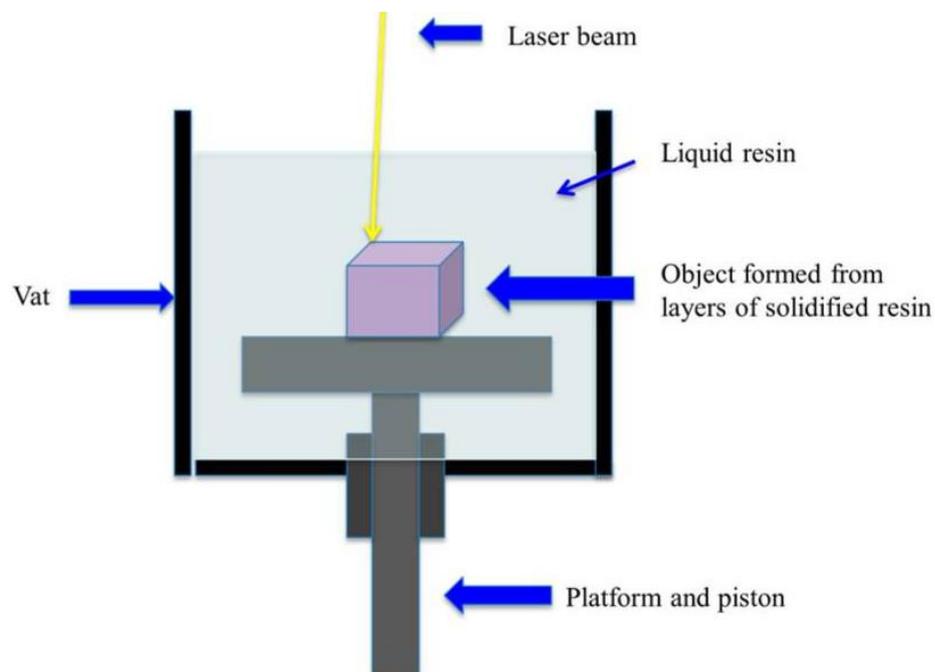


Figura 1. Esquema de impresora basada en estereolitografía (8).

Hay múltiples materiales que pueden ser usados como polímero, pero queremos destacar los hidrogeles, debido a su potencial aplicación en la biomedicina, como por ejemplo en implantes de córnea, formas de liberación de fármacos, lentes de contacto, etc. Esto se debe a que es un material biocompatible (9)

Dentro de los hidrogeles, encontramos 3 tipos:

- Hidrogeles naturales.
- Hidrogeles sintéticos
- Hidrogeles mixtos.

Otra aplicación en biomedicina es la fabricación de modelos anatómicos desde archivos de CAD y de imágenes obtenidas por resonancia magnética o tomografía, ambas técnicas empleadas de forma usual para el diagnóstico médico (9).

1.4.2 Modelado por deposición fundida (FDM) o fabricación de forma libre (FFF).

Una de las técnicas de impresión 3D más conocida es el modelado por deposición fundida. En esta técnica, se va construyendo cada una de las capas con un filamento termoplástico mediante un cabezal de impresión, el cual además de depositar el material, lo calienta previamente a la deposición para conseguir su fusión (10). El cabezal se mueve tanto por el eje x como por el y, pero la superficie sobre la que se deposita el material se desplaza por el eje z, por lo que hay movimiento en las tres direcciones, y así se consiguen objetos 3D (11). La Figura 2 muestra un esquema del proceso de impresión mediante la técnica de FDM.

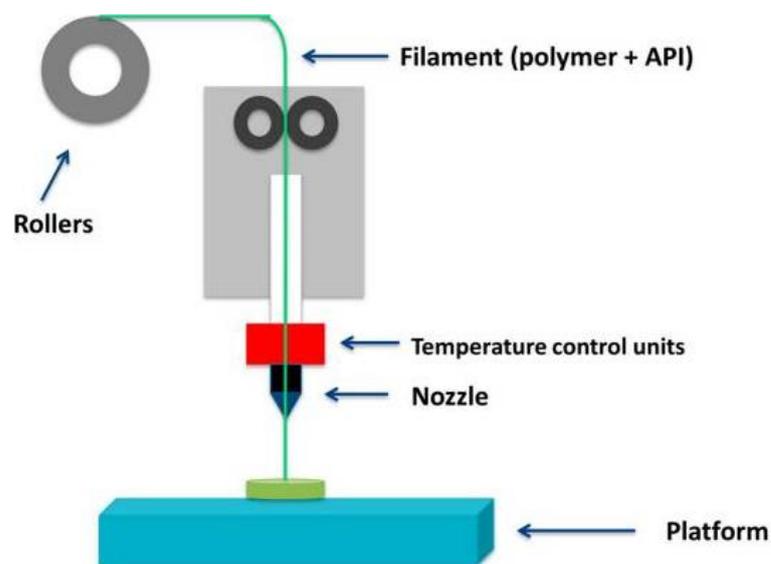


Figura 2. Esquema de impresora basada en FMD (8).

Una de las ventajas de esta tecnología es que la impresora puede tener más de un cabezal, lo cual nos da más variedad a la hora de usar los materiales, ya que podemos emplear más de uno al mismo tiempo. La Figura 3 muestra este tipo de cabezal doble. El cabezal A deposita el material de construcción, mientras que el B deposita el material de soporte (10)

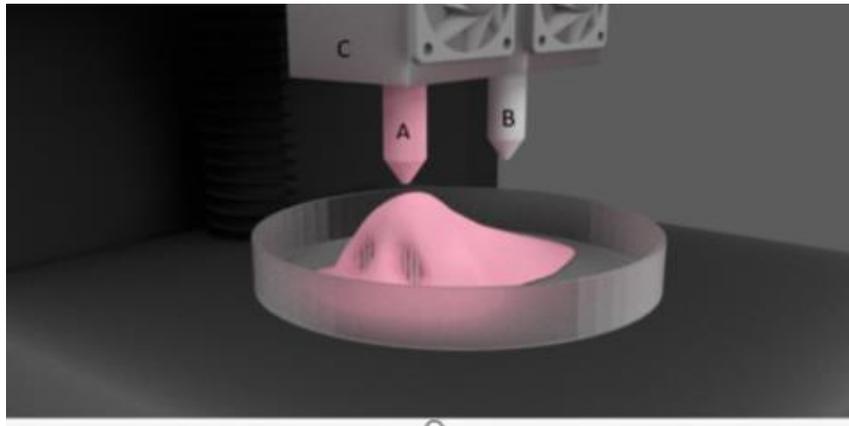


Figura 3. Esquema de cabezal doble de impresora basada en FDM (10).

Podemos encontrar impresoras 3D con esta tecnología que están al alcance de usuarios para su uso doméstico (10)

Su aplicación en la medicina personalizada se basa en que algunos polímeros se pueden cargar con principios activos. Además, encontramos materiales que son biocompatibles y biodegradables, por lo que pueden ser empelados en medicina y farmacia, como polímeros a base de ácido láctico, por ejemplo, PLA (ácido polilactico) y PLC (policaprolactona). Ambos polímeros tienen un punto de fusión bajo, gracias a lo cual no pierden su bioactividad al ser fundidos para la fabricación de medicamentos, y con la ventaja de que se eliminan por las vías excretoras del organismo (10)

Llevado a la práctica, la tecnología de impresión por FDM se aplica a la fabricación de dispositivos a medida para cada paciente. Además, algunos de los polímeros se pueden cargar con principios activos como antibióticos, teniendo aplicación en la medicina personalizada (10).

1.4.3. Extrusión semisólida (SSE).

Este método se basa en la deposición en capas, a través de un cabezal, de un material de consistencia semisólida, como por ejemplo un gel. Se emplea para objetos creados con materiales blandos. Una de las ventajas de esta técnica es que no se lleva a cabo a altas temperaturas, por lo que es posible el uso de materiales termolábiles (11), a diferencia de la FDM, la cual se realiza a temperaturas más altas (10). En la Figura 4 podemos ver esquematizado el proceso de impresión mediante SSE.

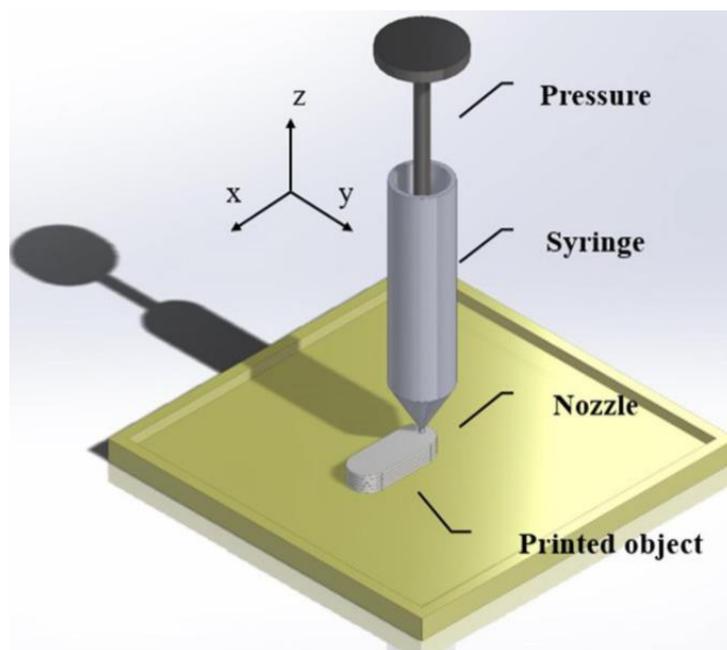


Figura 4. Esquema de impresora basada en SSE (12).

Con el método anterior, hemos comentado que existe la posibilidad de crear filamentos cargados con principios activos para la fabricación de medicamentos (10). Esto, requiere un paso previo, que es la modificación del material de impresión para añadirle el/los principios activos. Sin embargo, con esta técnica, podemos incluir directamente en el material semisólido las sustancias activas, sin necesidad de ese paso previo (11). Es por esta razón por la que se ha empleado en la fabricación de diferentes formas farmacéuticas, como comprimidos con perfil de liberación controlada, o de liberación inmediata con alta carga de fármaco (13).

SSE permite la implantación en hospitales, de la medicina personalizada, ya que podemos elaborar los llamados “imprimidos” (comprimidos fabricados mediante técnicas de impresión 3D), en función de los requerimientos de cada paciente (13, 14).

1.4.4 Binder Jetting (BJ).

Esta es la técnica en la que nos vamos a centrar en la revisión bibliográfica.

También llamada “Drop-on-solid” (DOS). Dentro de la tecnología de Binder Jetting, hay diferentes técnicas para realizarla (16). Podemos ver un esquema de la impresora en sí en la Figura 5.

BJ se inventó en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, en el año 1993. A lo largo de los años, y hasta la actualidad, ha habido diversas empresas que han desarrollado la tecnología y máquinas para aplicarla (16).

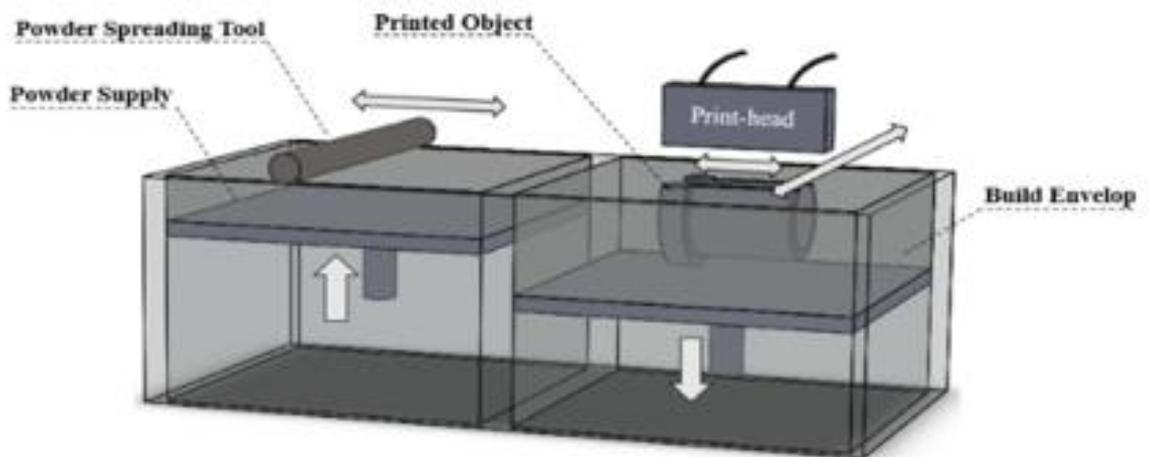


Figura 5. Esquema de impresora basada en BJ (16).

La técnica de Binder Jetting consiste en la deposición de una solución aglutinante sobre un lecho de polvo, formando capas. Este líquido hará que las partículas de polvo se unan, y de esta forma, capa a capa, se forma un objeto tridimensional. No es necesaria una fuente de calor, ya que es el agente aglutinante es el encargado de unir las partículas. Por tanto, pueden emplearse únicamente dos materiales, el polvo, que será la base para la impresión, y el líquido aglutinante, que unirá el polvo tanto entre las capas que se irán formando, como dentro de ellas (16, 17).

En el proceso de impresión, la impresora crea el lecho de polvo en la plataforma de construcción, sobre el que se dispersará el líquido aglutinante. Como hemos dicho, el objeto se va creando capa a capa. La impresora deposita una capa de polvo, normalmente usando un rodillo contrarrotante, a la cual se le aplica mediante un cabezal de impresión el líquido aglutinante, fusionando el polvo, y así obtenemos un patrón en 2D de esta primera capa (16). La plataforma se mueve de forma vertical hacia abajo, para ir formando las sucesivas capas (18). El cabezal estará guiado por el software Silcer, según

el modelo creado en CAD, moviéndose por eje x-y (17). Este proceso se repite con cada una de las capas hasta que finalmente tenemos el objeto creado (16). Este proceso aparece esquematizado en la Figura 6.

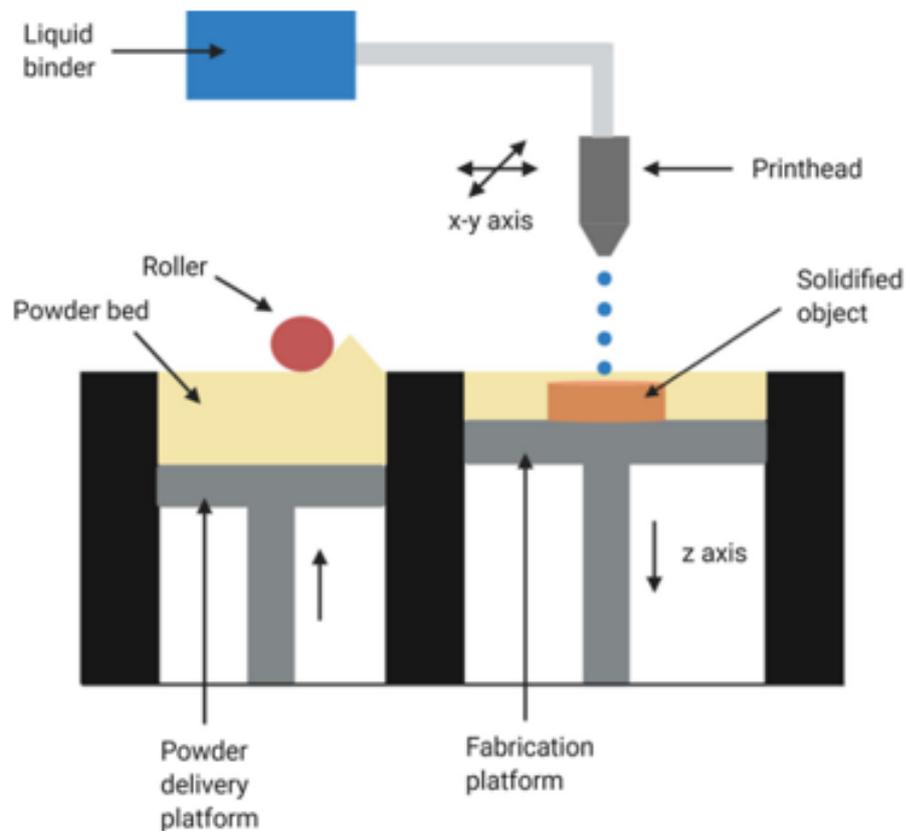


Figura 6. Esquema del proceso de impresión por BJJ (19).

Normalmente son piezas frágiles, por lo que es necesario un posterior procesamiento del objeto. Se procesará para así conseguir diferentes propiedades finales, en función de lo que se busque. La calidad del producto final depende tanto del material, como del proceso de formación del lecho, como del procesamiento que sufre (16).

Una de las ventajas que presenta esta técnica frente a otras es el hecho de que puede procesar casi cualquier polvo (7), y como no es necesaria la aplicación de calor, se pueden emplear materiales termolábiles (17).

Es una técnica que se ha empleado de diversas disciplinas de la ciencia, y cuya aplicación en biomedicina está cobrando importancia actualmente (20).

La fabricación del primer medicamento hecho mediante impresión 3D aprobado por la FDA se ha llevado a cabo con esta técnica (15).

Hay diferentes posibilidades para incorporar un principio activo en el proceso. Puede suspenderse en el líquido aglutinante o bien añadirse en el polvo que formará el lecho, aunque este último actúa más como soporte. En caso de que se requiera una mayor concentración del fármaco, puede añadirse en ambos componentes (15).

El proceso de fabricación con BJ es similar al proceso de granulación húmeda, muy empleado en la fabricación convencional de medicamentos, en concreto de los comprimidos (21).

1.5 Interés de la tecnología y posible desarrollo en Farmacia.

En los últimos años, se han desarrollado gran variedad de técnicas para la impresión en 3D. De hecho, los usos y aplicaciones de estas tecnologías se han ido ampliando en los últimos años en diferentes disciplinas.

Esta ampliación ha llegado al campo de la medicina y de la farmacia, encontrando multitud de campos de aplicación: fabricación de elementos protésicos, de implantes, de modelos anatómicos ajustados a la anatomía del paciente, diseño y fabricación de medicamentos, creación de nuevas formas de dosificación y liberación, personalización de los medicamentos, etc. (22).

Lo que ahora está establecido en medicina, es lo que se conoce como “*one size fit all*” (talla única), es decir, el uso del mismo principio activo, y de la misma dosis y frecuencia en diferentes pacientes. Debido a la idiosincrasia de cada persona, el mismo medicamento puede actuar de diferente forma en cada individuo, produciendo producir un efecto exagerado, insuficiente y/o causando diferentes reacciones adversas (23).

Esto nos induce a intentar llegar a la medicina personalizada, basada en la fabricación de medicamentos más precisos, seguros y eficaces, ya que serían formulados con la dosis específica y ajustada para cada individuo, y con lo que, además, se mejora la adherencia al tratamiento (23). Junto con la personalización de la dosificación del principio activo, existe la posibilidad, al igual que en los medicamentos convencionales, de la fabricación de una única forma farmacéutica con más de un principio activo. En este caso, la ventaja sobre la fabricación tradicional es que se puede personalizar para cada individuo, tanto los principios activos, como la dosificación, mientras que, en la tradicional, como hemos dicho antes, son dosificaciones y combinaciones de principios activos ya establecidas (24).

Esta aplicación es muy interesante en los pacientes polimedicados. Estos casos suelen tener diversas patologías y para cada una, un fármaco en una forma farmacéutica separada, por lo que pueden llegar a tener una administración compleja de la medicación. Esto puede acarrear errores en la toma de dicha medicación además de falta de adherencia al tratamiento. Hay que añadir que la mayoría de los casos de personas polimedicadas son pacientes de edad avanzada, y esta circunstancia puede suponer un factor añadido ante los problemas señalados con la toma de la medicación (25).

Para subsanar este problema, se está desarrollando lo que se conoce como polipíldoras, una única forma farmacéutica que contiene todos, o la mayoría, de principios activos, con su dosis ajustada, que tiene prescrito cada paciente (25).

Lo que se busca con las polipíldoras fabricadas por impresión 3D es combinar en una única forma farmacéutica oral (ya que esta es la forma más aceptada por los pacientes) los diferentes principios activos que tenga pautado el paciente, en una dosificación personalizada para él y con el perfil de liberación adecuado (24).

Se han realizado estudios con polipíldoras con varias combinaciones de principios activos fabricados mediante impresión 3D. Un ejemplo de ello es la combinación de fármacos antihipertensivos con hipoglucemiantes. Esta combinación es interesante ya que la diabetes y la hipertensión son dos patologías que suelen padecerse de forma concomitante con mucha frecuencia. En el caso del estudio realizado por Khaled SA et al, mediante la técnica de impresión 3D de extrusión a temperatura ambiente fabricaron una polipíldora que contenía captopril, nifedipino y glipizida. También se consiguió que, en una misma píldora, el captopril tuviera diferente perfil de liberación que el nifedipino y la glipizida. El primero presentaba una cinética de liberación de orden 0, por lo que tenía una liberación prolongada y constante, independiente de la concentración de fármaco en el medicamento, mientras que los dos últimos presentan una cinética de orden 1, por lo que la liberación sí depende de la concentración de fármaco (26).

A día de hoy, la aplicación de la tecnología de la impresión 3D en la farmacología es una realidad, aunque se encuentra en el principio de su desarrollo. En el año 2015, la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó el primer fármaco fabricado mediante impresión 3D, llamado Spritam®, un comprimido cuyo principio activo es el levetiracetam, un antiepiléptico. Fue impreso mediante la técnica de Drop On Solid

(DOS), una modalidad de la técnica de Binder Jetting (15, 20), siendo comercializado en 2016 (15).

2-Objetivos.

Esta revisión bibliográfica tiene como propósito repasar la literatura sobre la impresión 3D de medicamentos, concretamente con la técnica de Binder Jetting.

Su objetivo es conocer y describir el funcionamiento de la técnica en sí, poner de manifiesto las ventajas e inconvenientes de Binder Jetting y de su aplicación en la fabricación de medicamentos mediante impresión 3D.

Estudiaremos cuales son las aplicaciones y el posible desarrollo que puede tener dicha técnica en el campo de la Tecnología Farmacéutica. En este orden de cosas, analizaremos el Spritam®, como único fármaco actualmente producido mediante Binder Jetting y aprobado por la FDA.

También abordaremos los aspectos técnicos del proceso de fabricación de medicamentos.

Por último, haremos referencia a los aspectos regulatorios y normativos.

3-Material y método.

Se ha realizado una revisión de literatura relativa a aquellos estudios científicos que abordan el tema de la aplicación de la impresión 3D de medicamentos mediante el método de Binder Jetting. Se han usado bases de datos, libros y revistas, para revisar la literatura existente acerca de la aplicación de la tecnología de Binder Jetting a la impresión 3D de medicamentos, usando:

- Bases de datos PUBMED, GOOGLE ACADEMY, SCOPUS.
- WEB de la Food and Drugs Administration (FDA)
- Revisión de la ficha técnica del medicamento Spritam ® (fabricado mediante impresión 3D).
- Búsquedas automatizadas por bases de datos Scopus, Pubmed y Google Academy.

La selección de artículos adecuados para su inclusión en esta bibliografía se ha realizado mediante una búsqueda detallada según las reglas de búsqueda y utilizando operadores booleanos y terminología adecuada, dando lugar a las siguientes estrategias de búsqueda:

Primero se ha realizado una búsqueda para obtener una visión general sobre el tema y asentar una base de conocimiento en un tema tan novedoso. Esa búsqueda se ha hecho empleado palabras clave como, *3D printing, Binder Jetting, Drop-on-solid*

Después se ha hecho una segunda búsqueda de artículos. En esta búsqueda, introducimos el operador booleano AND, junto con las palabras claves empleadas, y de esta forma realizamos una búsqueda más específica y reducida. Algunos ejemplos de búsquedas realizadas son: *3D printing AND drugs, Binder Jetting AND pharmacy, Binder Jetting AND 3D tablets, etc.*

El tema que estamos tratando es un tema novedoso, en el que se han dado grandes avances en los últimos años. Es por ello por lo que hemos dado prioridad a aquellos artículos más recientes y limitado la búsqueda a los artículos publicados en los últimos 10 años, buscando así los artículos cuya información este más actualizada.

Estos son los criterios aplicados para la estrategia de búsqueda en los motores de búsqueda de artículos:

Criterios de inclusión.

- Inglés y castellano.
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Disponibilidad de resumen y texto completo.
- Artículos relacionados con la medicina y la farmacia.
- Artículos de revisión.

Criterios de exclusión.

- Artículos en idioma distinto de inglés o español.
- Aquellos artículos que aparecen repetidos en diferentes búsquedas.
- Artículos cuyos resultados no sean relevantes.

Todas las imágenes se han obtenido de artículos científicos.

El acceso a texto completo de los libros empleados ha sido gracias al portal FAMA de la Universidad de Sevilla. Las búsquedas en dicho portal también se realizaron mediante palabras clave como *3D printing*, *Binder Jetting*...

Todas las fuentes empleadas para la realización de esta revisión bibliográfica están referenciadas en la bibliografía. La bibliografía se ha realizada según las especificaciones de las normas de Vancouver, y esta ordenada según el orden de aparición en esta revisión.

4- Resultados y discusión.

4.1 Aplicaciones de Binder Jetting a la industria farmacéutica.

Actualmente, la industria farmacéutica basa su método de producción en la fabricación en masa o a gran escala, con dosis establecidas.

Con la impresión 3D, llega una nueva forma de afrontar la producción de medicamentos. Permite la aplicación de la medicina de precisión, que básicamente consiste en decidir qué tratamiento es mejor para el paciente basándose en los datos específicos del mismo. La medicina de precisión va de la mano de la medicina personalizada, es decir, realizar un ajuste de la dosis individualizado para cada paciente en función de sus necesidades (24). Un gran avance en la medicina personalizada sería la integración de las impresoras 3D en hospitales, pero hay varias dificultades, como el alto coste de la instalación de las impresoras, la necesidad de personal cualificado y las complicaciones en el control de calidad de los medicamentos, ya que se requerirían técnicas no destructivas (19).

Hay algunos campos específicos de la medicina en los que la medicina especializada puede encontrar aplicaciones especialmente interesantes. Por ejemplo, permitiría facilitar las dosificaciones en el campo de la pediatría, muy ligadas a la singularidad del paciente (el peso, estado de desarrollo y crecimiento...). también en los tratamientos oncológicos donde es fundamental una dosificación ajustada a las necesidades y evolución del proceso (21).

Otra aplicación de Binder Jetting en la industria farmacéutica está en la fabricación de formas farmacéuticas con perfiles de liberación modificados. Esta aplicación aún está en desarrollo (24).

En la Tabla 1 podemos ver ejemplos de diferentes formulaciones que se han realizado mediante impresión 3D en diversos estudios. Estas formulaciones presentan diferentes perfiles de liberación y composición, tanto en excipientes como en principios activos. Además, en algunas el principio activo ha ido incorporado en el líquido de impresión, mientras que, en otras, se ha añadido en el polvo que forma el lecho.

Formulation type	Powder bed	Binder and solvent	Drug compound	Drug incorporation
Sustained release tabular device	PEO	PCL and chloroform	Methylene blue Alizarin yellow	Ink
Rapidly dispersible tablets	PVP K30 Mannitol Lactose	PVP K30, ethanol and water	Paracetamol	Powder bed
Cubic dosage forms with near zero order release	Kollidon SR HPMC	PVP K17 PVP K17 + TEC	Pseudoephedrine	Ink
Erosion mechanism delayed release tablets	Eudragit® E100	Ethanol	Chlorphenamine	Ink
	Eudragit® RLPO	Acetone		
	Lactose	PVP + water	Fluorescein	Ink
Delayed release tablets	Ethylcellulose HPMC E50 PVP K30	Ethylcellulose + ethanol	Paracetamol	Powder bed
Rapidly dispersible tablets (TheriFlash™)	Mannitol Maltitol Maltodextrin PVP 25	PVP 25 + aqueous buffer	Captopril	Ink
Zero order release tablets	Ethylcellulose HPMC E50 PVP K30	Ethylcellulose	Paracetamol	Powder bed

Tabla 1. Ejemplos en la literatura de formulaciones producidas mediante impresión por Binder Jetting (24).

Hay que recordar que, en la actualidad, como ya hemos mencionado antes, solo existe un medicamento fabricado mediante Binder Jetting que esté aprobado por la FDA y comercializado en Estados Unidos. Este medicamento es Spritam®.

4.2 Ventajas e inconvenientes de BJ frente al método de fabricación convencional y otras técnicas.

Ventajas.

1. Una ventaja que ofrece la impresión por Binder Jetting es que prácticamente cualquier polvo puede usarse para la impresión como lecho, siempre que se use con un aglutinante adecuado (27).
2. La tecnología de Binder Jetting se caracteriza por la alta precisión que presenta a la hora de crear objetos con geométricas complejas, frente a la fabricación convencional. Esta característica tiene aplicación a la hora de la creación de tejido óseo, por ejemplo (27).
3. En lo referente a la impresión de medicamentos, una ventaja que presenta esta tecnología es que tiene la posibilidad de cargar tanto el polvo que forma el lecho, como el líquido aglutinante con el principio activo (21). Basándose en la elección razonable de excipientes, algunos o incluso todos los ingredientes activos pueden estar presentes en la fase amorfa, lo que podría ser particularmente útil para fármacos con escasa solubilidad (27).
4. BJ permite la fabricación de comprimidos de baja densidad y muy porosos. La ventaja de este tipo de comprimidos es que, gracias a esos poros, tendrá un perfil de liberación alto. Esto ocurre con Spritam® (27).
5. Hemos visto que hay varias técnicas que necesitan de un soporte para imprimir sobre él. Este soporte lo puede producir la propia impresora. Con la técnica de Binder Jetting, gracias a que se realiza sobre un lecho de polvo, este mismo actúa como soporte, eliminando la necesidad de uno adicional. Ya existen métodos para enmascarar los sabores desagradables de las formulaciones en esta técnica, ya que los aromatizantes pueden ir incluidos en el líquido aglutinante por lo que no es necesario un posterior proceso de recubrimiento (27).
6. Otra ventaja fundamental es que es un método que se produce a temperatura ambiente. No es necesaria una alta temperatura para fundir el filamento, como ocurre en otras técnicas, como ocurre con FDM (21, 27). Esto hace que sea posible su aplicación en aquellos principios activos termolábiles. Y además estos pueden cargarse tanto en la fase amorfa (líquido aglutinante) como en el polvo (27).

7. La impresión por Binder Jetting supone una fabricación más rápida y económica que la fabricación convencional. Además de que es posible fabricar desde lotes individuales o lotes pequeños, hasta la escala industrial. Para la fabricación industrial de Spritam, se usó la plataforma ZipDose® (27).
8. Con una única mezcla de polvo, podemos fabricar diferentes formulaciones solamente modificando el volumen de deposición del líquido aglutinante. Esta ventaja se aplica en la fabricación de prototipos de nuevos medicamentos por parte de las compañías farmacéuticas. Debido a que solo hay que modificar uno de los factores de la fabricación, se reduce considerablemente el tiempo que se tarda en desarrollar dichos prototipos con respecto a la fabricación convencional (27).

Inconvenientes.

La fabricación de medicamentos mediante impresión 3D presenta algunos inconvenientes.

1. Podemos considerar que la principal desventaja de esta técnica es que su aplicación a la farmacia y las ciencias de la salud aún está en desarrollo. Por tanto, en estos momentos aún son necesarios avances en la optimización del proceso de fabricación, la selección de excipientes... además de la necesidad de operadores cualificados (27).

Dejando de lado esta cuestión, nos centraremos en algunos aspectos técnicos del proceso.

2. A la hora de la fabricación, un punto clave son las propiedades fisicoquímicas de los elementos que van a formar el medicamento (líquido aglutinante y polvo que forma el lecho), lo que exige controles rigurosos en la elección del mismo (27).
3. Un efecto indeseado es el endurecimiento del líquido aglutinante o la cristalización del principio activo en la boquilla, en el caso de que vaya incorporado en el líquido aglutinante. La causa de este contratiempo es el pequeño volumen de inyección que permite el estrecho diámetro de la boquilla. El diámetro de las boquillas de impresión está entre 50 y 80 μm . Al ser un diámetro muy pequeño, existe tendencia a que se obstruya (27).

También puede ocurrir que el líquido se evapore rápidamente en la misma boquilla de impresión, disminuyendo la precisión en la impresión (27).

4. Por otra parte, los comprimidos que obtenemos tienen mucha porosidad, lo que facilita su disolución, pero también supone una desventaja a la hora de la manipulación del medicamento, ya que hace que sea mucho más frágil, al tener muy poca resistencia mecánica. Esto se debe a la falta de compresión mecánica, que si se da en los comprimidos convencionales. Las partículas se mantienen unidas únicamente gracias al líquido aglutinante, y es por ello por lo que su elección es de gran importancia (27).

Por tanto, hay que tener esto en cuenta a la hora de formular el fármaco tanto en la elección del polvo para el lecho, del aglutinante y de los parámetros de impresión. La elección de estos factores debe buscar que en el comprimido final haya un equilibrio entre la porosidad que presenta y su resistencia mecánica. El aglutinante debe tener una viscosidad lo suficientemente baja para no obstruir los cabezales de impresión, pero además debe tener una alta tensión superficial, para evitar que la boquilla expulse el líquido antes de lo debido. También debe tener un tiempo de secado/solidificado rápido, para poder aplicar la siguiente capa de polvo y que el proceso sea rápido (27).

5. Es importante tener en cuenta el punto de saturación del fármaco en el líquido aglutinante, ya que, si sobrepasamos dicho punto, puede aparecer problemas como como la ya mencionada cristalización del principio activo y derivar en el bloqueo de los inyectores (27).
6. Hay algunos aglutinantes que necesitan ser disueltos en diferentes disolventes, algunos de ellos, como el cloroformo, pueden ser tóxicos, y por tanto no es adecuado su uso en la fabricación de medicamentos. Además de que requeriría de un tiempo adicional de secado tras la fabricación para así eliminar el disolvente sobrante (19, 27)
7. Con respecto al polvo que forma el lecho de impresión, sus características también son fundamentales en el proceso. En concreto, la fluidez que depende de diferentes parámetros como la forma y el tamaño de la partícula. Debe tener una alta fluidez para que el polvo pueda ser distribuido por el rodillo en capas finas, y así el objeto creado tendrá mayor resolución. Esto facilita la eliminación del polvo sobrante tras finalizar el proceso. Un tamaño de partícula más pequeño supone un aumento en la fluidez, pero también conlleva mayor riesgo

de aglomeración. Debe existir un equilibrio para que el tamaño de la partícula proporcione una alta fluidez, pero no tanta como para producir aglomeración (27). Además, la fluidez también influye en la velocidad del proceso de fabricación, siendo directamente proporcionales (21).

El uso de lubricantes como el estearato de magnesio puede ayudar en la fluidez, ya que además reduce las interacciones entre partículas, evitando las aglomeraciones (27).

Con la técnica de Binder Jetting se pueden obtener comprimidos altamente porosos, lo que hace que tengan un tiempo de disgregación bastante rápido. Pero esto tiene un inconveniente, y es que esa porosidad también hace que los comprimidos sean sumamente frágiles (19).

4.3 Spritam®.

Spritam® es el primer medicamento fabricado mediante impresión 3D, aprobado por la FDA y comercializado en Estado Unidos, por Aprexia Pharmaceuticals (27).

El principio activo de Spritam ® es levetiracetam. Se trata de un fármaco antiepiléptico de segunda generación (27). Está indicado para el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 6 años, y en pacientes mayores con epilepsia generalizada idiopática; tratamiento de convulsiones mioclónicas en pacientes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil; tratamiento de convulsiones en crisis de inicio parcial en pacientes a partir de 4 años y con un peso superior de 20 kg (27, 28, 29).

Los excipientes que acompañan al levetiracetam son los mismos que aparecerían en las formas farmacéuticas sólidas fabricadas de forma convencional. Estos excipientes son:

- Dióxido de silicio coloidal lubricante.
- Glicerina.
- Manitol.
- Celulosa microcristalina.
- Polisorbato 20.
- Povidona.
- Sucralosa.
- Butilhidroxianisol (BHA)

- Aroma de menta verde natural y artificial (21).

Se ha comercializado en diferentes formas farmacéuticas, como soluciones orales, comprimidos de liberación prologada e inyectables. En el caso de los comprimidos, son un tipo específico llamados comprimidos bucodispensables. Los comprimidos bucodispensables fueron desarrollados en la década de los 90 para aquellas personas con problemas de disfagia, ya que se trata de una forma farmacéutica sólida que se disgrega de forma rápida una vez entra en contacto con la lengua (27, 30). La limitación de estos comprimidos era la dosificación, ya que sólo podían vehicular dosis bajas de fármaco, de entre 10 y 30 mg (27).

Con la fabricación con Binder Jetting, es posible obtener comprimidos mucho más porosos que los que se fabrican de forma tradicional. Este aumento en la porosidad facilita la disgregación del comprimido en la boca, se reduce el tiempo de disgregación y también permite que la carga de fármaco en el comprimido sea mayor, llegando a alcanzar los 1000 mg. El tiempo de disgregación medio es de 11 segundos (27). Para la disgregación solo es necesario tomar el comprimido junto con una pequeña cantidad de líquido (31)

La impresión por Binder Jetting se puede llevar a cabo mediante diferentes tecnologías. En este caso, Aprexia Pharmaceutical empleó la conocida como ZipDose® para la fabricación a nivel industrial (27). Es la primera técnica de impresión 3D validada por la FDA para la fabricación de medicamentos. Como hemos dicho antes, es posible la incorporación de hasta 1000 mg de fármaco en un solo comprimido, ya que esta tecnología consigue que el comprimido tenga una alta porosidad (31, 32), gracias al proceso de estratificación, por el cual se van formando cada una de las capas del comprimido (31).

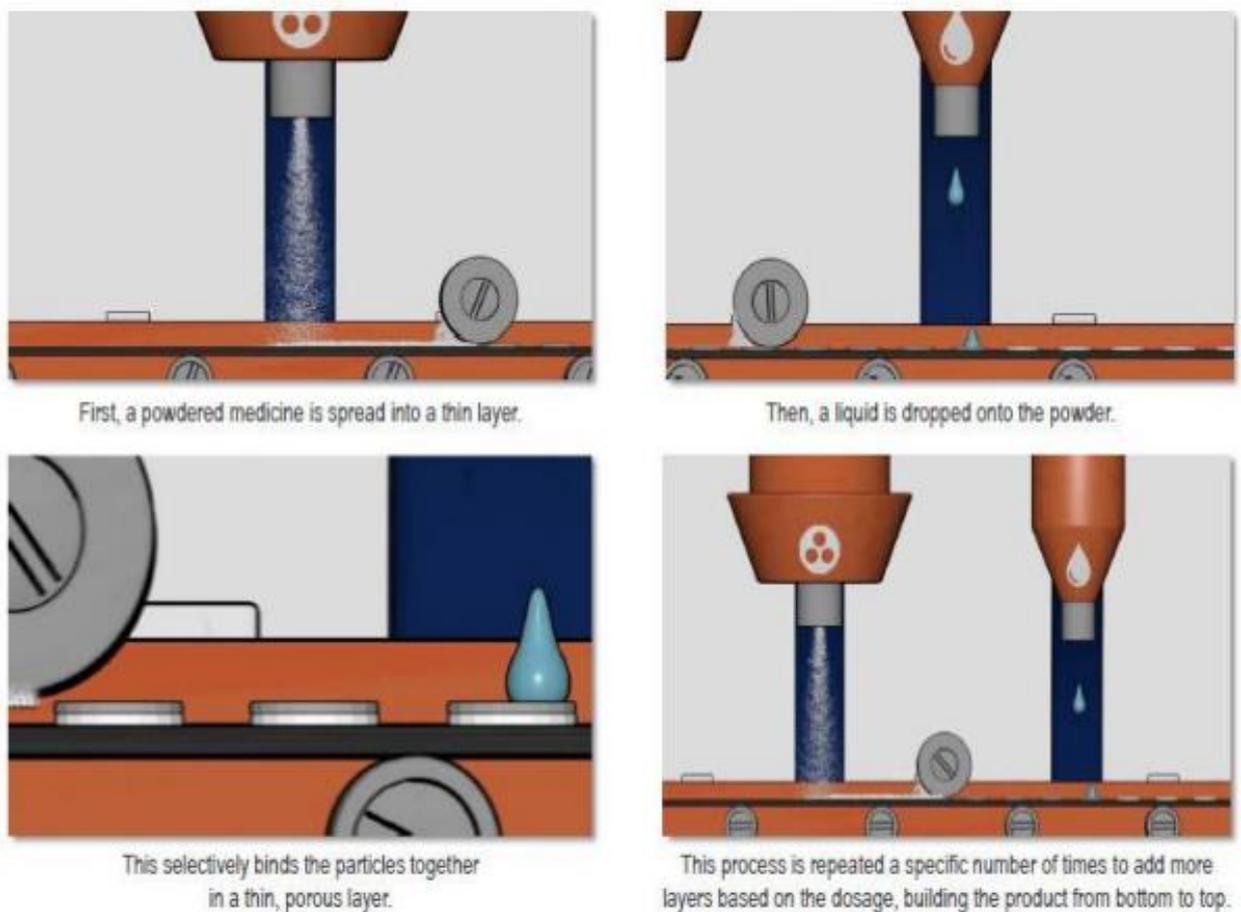


Figura 7. Técnica de Zip Dose® (31).

En la Figura 7 podemos observar cómo se produce el proceso de impresión mediante Zip Dose® (31).

En primer lugar, deposita sobre la plataforma una fina capa de polvo para formar el lecho de la primera capa. Luego se añade el líquido aglutinante que unirá las partículas del polvo, formando una estructura porosa. Y eso sucede repetidas veces hasta conseguir el producto final. Es característico de esta técnica la forma en la que se deposita el lecho de polvo (27).

En referencia a la clínica, al comparar Spritam con los medicamentos orales convencionales de Levetiracetam, no hubo diferencias significativas. El comprimido de mayor dosis (1000 mg) es seguro y bien tolerado en los participantes del estudio (27).

4.4. Aspectos técnicos relacionados con la fabricación de medicamentos por BJ.

En lo referente a los excipientes, pueden emplearse los mismos que se usan en la fabricación tradicional de medicamentos aprobados por la FDA. Esto es gracias a que el proceso de fabricación es muy similar al proceso de granulación húmeda convencional (21).

Hay excipientes que deben estar en el polvo, otros en el líquido aglutinante y otros que pueden aparecer en ambas fases. En el polvo pueden encontrarse diluyentes, disgregantes, edulcorantes y lubricantes. Dentro de los diluyentes, entre los más empleados se encuentran la lactosa y manitol. Mientras que como disgregante se usa por ejemplo almidón pregelatinizado. Como edulcorante y aromatizante, por ejemplo, en el Spritam, se empleó aroma de menta, tanto natural como artificial (21). Y, por último, dióxido de silicio y estearato de magnesio son utilizados como lubricantes (21, 27).

El polímero aglutinante va a ser el que haga que las partículas se unan. Este polímero puede ir tanto en el polvo, como disuelto en el líquido de impresión. Su localización va a depender de sus características y viscosidad (21).

La cantidad de aglutinante es un factor que va a influir en la resistencia mecánica del producto final (33), ya que mejora la calidad de la unión entre las partículas del polvo (21).

Los componentes del líquido aglutinante deben ser solubles entre sí. En el caso de que haya alguna sustancia insoluble, esta debe presentar un tamaño de partícula coloidal, es decir, entre 10 y 100 nm ya que, si no, podría sedimentar y provocar la obstrucción del cabezal de impresión. Además, haría que el producto obtenido no sea uniforme (21).

El principio activo puede ir incorporado tanto en el líquido aglutinante como en el polvo. Esto va a depender de la solubilidad del fármaco, su estabilidad en cada uno de los componentes, y la dosis, ya que si buscamos una carga mayor de fármaco puede ir en ambas fases. Si buscamos dosis más bajas, y es soluble en el líquido aglutinante, es aquí donde irá incorporado. En el caso del polvo, contendrá el fármaco cuando éste sea insoluble, termolábil, y estemos buscando una dosis más alta (21).

4.5 Aspectos regulatorios.

Actualmente no hay una normativa legal que regule de forma clara y concisa el proceso de fabricación de medicamentos mediante la impresión 3D, estándares que debe cumplir el producto final, ensayos que debe superar y su dispensación (19, 21).

Sí han surgido publicaciones que indican recomendaciones en este sentido.

Concretamente, la FDA, en el año 2017, publicó una guía con consideraciones técnicas para tener en cuenta a la hora de desarrollar y fabricar todo tipo de dispositivos y productos médicos mediante impresión 3D. Entre estos productos se encuentran los medicamentos.

Esta guía abarca dos aspectos. Por un lado, expone las consideraciones técnicas con respecto al diseño y fabricación del producto, y, por otro, explica las pruebas y ensayos que deben pasar dichos dispositivos.

Estas pautas son recomendaciones y tienen un carácter general que, según la propia guía, no establecen responsabilidades legales exigibles. Se trata más bien de un complemento a las recomendaciones específicas ya existentes, presentes en los documentos de orientación, reconocidos por la FDA (34)

6- Conclusiones.

Binder Jetting es una técnica cuyas aplicaciones en las ciencias de la salud se encuentran en fase de desarrollo. Las aplicaciones que se han conseguido hasta ahora abren un amplio abanico de posibilidades dentro de la tecnología farmacéutica, ya que ofrece una serie de mejoras en la dosificación, disgregación oral, etc.

Estas mejoras se traducen en una serie de ventajas tanto en el ámbito tecnológico de la fabricación como en la administración de los fármacos a los pacientes: posibilidad de desarrollo de la medicina personalizada, facilidad de administración en determinados pacientes, mejora de la adherencia al tratamiento.

Por tanto, parece claro que hay que mantener la investigación y el desarrollo de esta tecnología para minimizar los inconvenientes y profundizar en los aspectos positivos y ventajas que la misma supone dentro del campo de la farmacia.

Hay que señalar las carencias en el marco legal y por tanto la necesidad de desarrollar una normativa respecto a esta técnica. Son necesarias pautas que regulen los aspectos técnicos y establezcan estándares en el proceso de fabricación de medicamentos por impresión 3D, los requisitos que debe cumplir el producto final, los ensayos que debe superar, normativa referente a la dispensación de medicamentos fabricados con impresión 3D, etc.

7-Bibliografía

1. ISO/ASTM 52900:2015(en) Additive manufacturing - General principles – Terminology. 2018 March 26. Available from: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-astm:52900:ed-1:v1:en>. Visitada el 1 de marzo de 2021.
2. Jorquera Ortega A. Fabricación digital: Introducción al modelado e impresión 3D /. Madrid: Ministerio de Educación, cultura y Deporte - Área de Educación, 2016; 2017.
3. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal Chem* [Internet]. 2014;86(7):3240–53.
4. <https://es.3dsystems.com/our-story>. Visitada el día 1 de marzo.
5. Augusto C, Martínez H, Pablo J, Rubio F. Tecnologías de fabricación aditiva. *Ignis Científica* [Internet]2014;1(2011–9070): 24–30.
6. Bártolo, P. (2011). *Stereolithography Materials, Processes and Applications* (1st ed. 2011.). Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-92904-0>
7. Popov V, Fleisher A, Muller-Kamskii G, Shishkin A, Katz-Demyanetz A, Travitzky N, et al. Novel hybrid method to additively manufacture denser graphite structures using Binder Jetting. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81861-w>
8. Konta AA, García-Piña M, Serrano DR. Personalised 3D printed medicines: Which techniques and polymers are more successful? *Bioengineering*. 2017;4(4).
9. Melchels FPW, Feijen J, Grijpma DW. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. Vol. 31, *Biomaterials*. Elsevier; 2010. p. 6121–30.
10. Tappa K, Jammalamadaka U. Novel biomaterials used in medical 3D printing techniques. *J Funct Biomater*. 2018;9(1).
11. Bandala S. Metodología de la impresión tridimensional : Modelado de Deposición Fundida (FDM) Metodología de la impresión tridimensional : Modelado de Deposición Fundida (FDM) Concepto Técnica : Deposición fundida. 2016;(December).
12. Md Akil H, Lanceros-Mendez S, Hassan A, Vicente Lopes Silva J, Shi X, Qin H, et al. Printability of a Cellulose Derivative for Extrusion-Based 3D Printing: The Application on a Biodegradable Support Material. *Biodegrad Support Mater Front Mater* [Internet]. 2020;7:86. Available from: www.frontiersin.org
13. Seoane-Viaño I, Ong JJ, Luzardo-Álvarez A, González-Barcia M, Basit AW, Otero-Espinar FJ, et al. 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis. *Asian J*

Pharm Sci [Internet]. 2021;16(1):110–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.06.003>

14. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, et al. I spy with my little eye: A paediatric visual preferences survey of 3d printed tablets. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):1–16.
15. El Aita I, Ponsar H, Quodbach J. A Critical Review on 3D-printed Dosage Forms. *Curr Pharm Des*. 2018;24(42):4957–78.
16. Ziaee M, Crane NB. Binder jetting: A review of process, materials, and methods. *Addit Manuf* [Internet]. 2019;28(December 2018):781–801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addma.2019.05.031>
17. Meenashisundaram GK, Xu Z, Ling M, Nai S, Lu S, Sheuan Ten J, et al. Binder Jetting Additive Manufacturing of High Porosity 316L Stainless Steel Metal Foams. Available from: www.mdpi.com/journal/materials
18. Matichescu A, Ardelean LC, Rusu L-C, Craciun D, Bratu EA, Babucea M, et al. Advanced Biomaterials and Techniques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. Available from: www.mdpi.com/journal/materials
19. Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1).
20. Gokuldoss PK, Kolla S, Eckert J. Additive manufacturing processes: Selective laser melting, electron beam melting and binder jetting-selection guidelines. *Materials (Basel)*. 2017;10(6).
21. Rahman, Z., Charoo, N. A., Kuttolamadom, M., Asadi, A., & Khan, M. A. (2020). Printing of personalized medication using binder jetting 3D printer. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00046-0>
22. Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2018; 35(9).
23. Jamróz W, Kurek M, Łyszczarz E, Brniak W, Jachowicz R. Printing techniques: Recent developments in pharmaceutical technology. *Acta Pol Pharm - Drug Res*. 2017;74(3):753–63.
24. Infanger, S., Haemmerli, A., Iliev, S., Baier, A., Stoyanov, E., & Quodbach, J. (2019). Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *International Journal of Pharmaceutics*, 555(August 2018), 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.048>

25. Norman, J., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Khan, M. A., & Khairuzzaman, A. (2017). A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 108, 39–50.
<https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2016.03.001>
26. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm*. 2015;494(2):643-50.
27. Trenfield S J, Madla C, Basit A, Gaisford S. Binder Jet Printing in Pharmaceutical Manufacturing. En: Basit A, Gaisford S, editors. *3D Printing of Pharmaceuticals*. 1st ed. 2018. Cham: Springer International Publishing; 2018. P 41-54
28. Ficha técnica Spritam. Visitada el día 18 de agosto de 2021
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000lbl.pdf
29. <https://www.spritam.com/#/hcp> visitada el 18 de agosto
30. Preis, M. (n.d.). Mini-Review Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets-Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0313-1>
31. Patel, N. M., Jain, D. D., Premchandani, L. A., Dhankani, A. R., & Pawar, S. P. (2019). 3-D printing technology: the promising future in medicine. Nishant et al. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8. <https://doi.org/10.20959/wjpr201913-16272>
32. Sireesha,M., Sankar, P. R., Vyshnavi, C. P., Rajua. K. D. A comprehensive review on three-dimensional printing (3DP) of medicines - the pharmacy of the future. *Proceedings of the Conference on "Exploring and Advancing Healthcare through Novel Strategies in Pharmacy Practice"* 2021 Oct. Virginia.
33. Zhang, J., Amini, N., Morton, D. A. V., & Hapgood, K. P. (2021). Binder jetting of well-controlled powder agglomerates for breakage studies. *Advanced Powder Technology*, 32(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/J.APT.2020.11.012>
34. FDA. Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. *Guidance for Industry and Food and Drug Administration* 2017:1-31. Visitada el 20 de agosto de 2021.