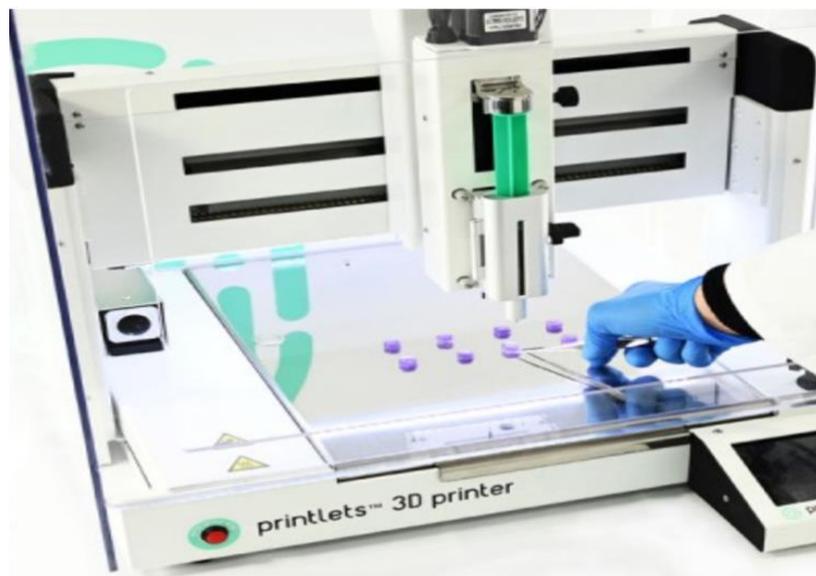




Universidad de Sevilla Facultad de Farmacia

IMPRESIÓN 3D MEDIANTE EXTRUSION DIRECTA DE
POLVO.

APLICACIONES EN EL CAMPO FARMACEUTICO.



Juan Torralbo Martín



TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE FARMACIA

Universidad de Sevilla

«Impresión en 3D mediante extrusión directa de polvo.

Aplicaciones en el campo farmacéutico »

Lugar y Fecha

Sevilla, Junio 2023

Tutora

Mercedes Ángela Aguilar de Leyva

Departamento

Farmacia y Tecnología farmacéutica

Tipología

Revisión bibliográfica

Juan Torralbo Martín

Grado en Farmacia

RESUMEN

La impresión 3D ha llegado al ámbito farmacéutico como posible solución a numerosos problemas de incorrecta medicación, permitiendo la personalización individualizada del tratamiento para cada paciente, salvando problemas de efectos adversos o problemas en la administración.

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de la impresión 3D mediante la extrusión directa de polvo analizando sus aplicaciones en el ámbito farmacéutico. Esta tecnología se presenta como alternativa a otras técnicas usadas anteriormente, debido a su método de fabricación en un solo paso y en unas condiciones menos perjudiciales que otras.

Se ha observado que esta técnica es compatible con el empleo polímeros formadores de matriz como el HPC, HPMC, HPMCAS o Copovidona, plastificantes como el PEG 4000, PEG 6000 o citrato de trietilo, lubricantes como el estearato de magnesio y otros excipientes como surfactantes y ciclodextrinas.

Hasta el momento se han imprimido con éxito, mediante 4 tipos diferentes de impresoras, medicamentos impresos en diferentes formas farmacéuticas como printlets, miniprintles, miniprintlets esféricos o parches transdérmicos.

Se ha comprobado que la EDP se plantea como una técnica muy ventajosa de impresión 3D puesto que evita el paso previo de elaboración de filamentos requerido para la impresión FDM. Además la compatibilidad con cada vez más excipientes y la obtención satisfactoria de medicamentos junto con una reducción en el tiempo y coste de producción, lo que la convierte en una alternativa excelente para su uso en hospitales y oficinas de farmacia o bien para desarrollar medicamentos que se vayan a emplear en ensayos clínicos.

ABSTRACT

3D printing has reached the pharmaceutical field as a possible solution for numerous problems of incorrect medication, making individualized treatment for each patient, avoiding side effects of another medication problems.

The main objective of this work is to carry out a literature review about 3D printing by direct powder extrusion, analyzing its applications in the pharmaceutical field. This technology is presented as an alternative to other techniques have been used previously, thanks to its manufacturing method in a single step in less damaging conditions than other techniques.

It has been observed that this technique is compatible with the use of matrix-forming polymers such as HPC, HPMC, HPMCAS or Copovidone, plasticizers like PEG 4000, PEG 6000 or triethyl citrate, lubricants such as magnesium stearate and other excipients as surfactants and cyclodextrins.

So far, this technology has achieved print successfully different pharmaceutical forms: printlets, miniprintlets, spherical miniprintlets or transdermal patches, using 4 different types of printers.

It has been proven that the EDP is considered a very advantageous 3D printing technique because of it avoids the previous elaboration of filaments step of required for FDM printing. Also, the compatibility with more and more excipients, the satisfactory obtaining of medicines with a meaningful time and cost reduction in manufacturing, which makes it an excellent alternative for use in hospitals and chemists, or to develop medicines that could be used in clinical trials.

ÍNDICE

1. INTRODUCCION	6
1.1 MARCO TEORICO	6
1.2 TECNICAS DE IMPRESIÓN 3D IMPLICADAS EN EL CAMPO FARMACÉUTICO..	6
1.2.1 Sistemas basados en solidificación de líquidos	6
1.2.2 Sistemas de solidificación de polvo	7
1.2.3 Sistemas basados en Extrusión.....	7
2. OBJETIVOS	9
3. METODOLOGÍA	9
3.1 TIPO Y PERIODO DE ESTUDIO.....	9
3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
3.3 CRITERIOS APLICADOS	11
3.4 CATEGORIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS ENCONTRADOS EN RELACIÓN AL OBJETIVO PLANTEADO.	11
4. RESULTADOS Y DISCUSION	14
4.1 IMPRESIÓN EN 3D POR EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO (EDP).....	14
4.2 IMPRESORAS DE EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO	15
4.2.1 M3DIMAKER (FabRX).	15
4.2.2 Engine SR Hyrel acoplada con extrusora TAM-15.	16
4.2.3 Impresora 3D ForMe (Farmalabor).....	17
4.2.4 Impresora Single Head 3D Bioprinter (3D Cultures).....	18
4.3 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN EDP	18
4.4 MEDICAMENTOS FABRICADOS MEDIANTE LA EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO.....	20
4.4.1 Printlets.....	20
4.4.2. Mini tablets o mini comprimidos impresos.....	27
4.4.3 Minitablet esféricas o mini comprimidos impresos esféricos	31
4.4.4. Parches transdérmicos.....	33
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFIA	36

1. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

La impresión 3D es una técnica de producción que, gracias a diseños digitales definidos, es capaz de recrear objetos tridimensionales mediante la adición de capas de material. Es una tecnología cada vez más usada en la industria debido a la necesidad de piezas más complejas y sobre todo personalizadas para un uso concreto (Goole et al., 2016).

La primera impresora 3D aparece a finales del siglo XX, concretamente en los años 80, ligada semánticamente a la impresión tradicional por su funcionamiento, pero muy alejada de ella en cuanto a los resultados finales (Goole and Amighi, 2016). Desde esa fecha, la evolución y la investigación dentro de este ámbito ha sido exponencial. En 2002 se imprimió el primer órgano funcional, ensayándose en animales. Así mismo, se fabricaron otros productos sanitarios o medicamentos, siendo un año destacado el 2015, en el que la FDA de EEUU dio el beneplácito de uso al primer medicamento creado a partir de impresión 3D, el Spritam (Trenfield et al., 2018).

La impresión en 3D se prevé como una tecnología altamente revolucionaria en el sector farmacéutico debido a los beneficios que ofrece, como la producción de pequeños lotes de medicamentos con dosis personalizadas, formas, tamaños y características de liberación adaptadas a las necesidades individuales. A corto plazo, la impresión en 3D podría extenderse a lo largo de todo el proceso de desarrollo de medicamentos, desde la investigación y los ensayos clínicos hasta la atención médica de primera línea (Trenfield et al., 2018).

1.2 TECNICAS DE IMPRESIÓN 3D IMPLICADAS EN EL CAMPO FARMACÉUTICO

1.2.1 Sistemas basados en solidificación de líquidos

1. Impresión 3D por inyección de tinta

La impresión de inyección de tinta es una técnica de impresión que utiliza datos digitales para imprimir imágenes en un material sin entrar en contacto con él. La tinta, que puede contener principios activos disueltos o dispersos, se coloca en posiciones precisas mediante la eyección de pequeñas gotas (Boehm et al., 2014; Daly et al., 2015; Azizi Macheuposhti, Mohaved and Narayan, 2019).

2. Polimerización de tinta

Este proceso consiste en utilizar una resina líquida fotosensible que se solidifica en capas sucesivas gracias a una reacción de fotopolimerización inducida por una fuente de luz. (Goyanes et al., 2016; Javaid and Haleem, 2019). Dentro de esta categoría se encuadran técnicas como la estereolitografía (SLA), procesamiento de luz digital (DLP) o producción de interfaz líquida continua.

1.2.2 Sistemas de solidificación de polvo

1. Impresión 3D por inyección de aglutinantes

La impresora de inyección de aglutinantes funciona mediante la liberación de polvo desde un depósito, el cual se esparce en una capa delgada y uniforme mediante el uso de un rodillo. A continuación, se aplica la solución aglutinante desde otro depósito utilizando un cabezal de impresión y se construye la primera capa de acuerdo con el diseño geométrico previamente establecido en el archivo digital. Este proceso se repite en cada capa sucesivamente hasta que se completa la impresión del medicamento (Sen et al., 2021).

2. Sinterizado o Fusión Selectiva por Láser (SLS/SLM)

Se basa en la fusión selectiva de polvo mediante el uso de un láser que se enfoca en áreas específicas de un lecho de polvo de acuerdo con el diseño del archivo digital. Con esta técnica se logra producir piezas tridimensionales con una precisión y densidad extremadamente alta (Javaid and Haleem, 2019).

1.2.3 Sistemas basados en Extrusión

1. Microjeringa asistida por presión (PAM)

La tecnología PAM se basa en tres métodos de extrusión: extrusión neumática mediante aire comprimido, extrusión de pistón, y extrusión mecánica. Consiste en la extrusión de un material viscoso semisólido a través de una jeringa para la creación del objeto 3D deseado. El proceso puede llevarse a cabo a temperatura ambiente (Goole and Amighi, 2016; Borandeh et al., 2021).

2. Modelado por Deposición Fundida (FDM)

Es una técnica de impresión 3D aditiva que se emplea para imprimir objetos en 3D utilizando filamentos termoplásticos como material de origen, obtenidos a través de un paso previo denominado “Hot Melt Extrusion” (Rahim et al., 2019).

3. Extrusión Directa de Polvo (EDP)

Esta técnica consiste en introducir una mezcla de excipientes y fármacos en la tolva de una impresora 3D formada por un solo tornillo colocado en posición vertical que mediante calentamiento, extrusión e impresión por deposición irá construyendo el medicamento capa por capa. Esto da a lugar a la obtención de la forma farmacéutica en un solo paso y sin necesidad de preparar filamentos cargados con el fármaco objetivo (Sánchez-Guirales et al., 2021).

Las técnicas de impresión 3D mencionadas están teniendo un fuerte impacto en la elaboración de medicamentos, ya que suponen numerosas ventajas, como la oportunidad de fabricar medicamentos personalizados para cada paciente, con dosis controladas y formas farmacéuticas diseñadas para un uso concreto, evitando de esta forma muchos efectos adversos debido a que la mayoría de medicamentos están destinados a hombres adultos y sanos. Por todo esto, los niños, ancianos, drogadictos, pacientes con enfermedades crónicas o raras u otras enfermedades relacionadas con pacientes más vulnerables, podrían ser tratadas de una manera más óptima, reduciendo de esta forma los múltiples efectos adversos y otros contratiempos que surgen con el diseño de medicamentos empleados hasta la actualidad.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de la impresión 3D mediante la extrusión directa de polvo y sus aplicaciones en el ámbito farmacéutico.

Como objetivos específicos se plantea analizar el funcionamiento de la tecnología EDP, investigar acerca de los excipientes más empleados con esta técnica y estudiar los medicamentos fabricados hasta la fecha mediante EDP.

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO Y PERIODO DE ESTUDIO

Se ha realizado una revisión de la literatura científica durante los meses de febrero a mayo de 2023. La revisión de la literatura se considera como un “estudio detallado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto”. El objetivo de la misma es explorar bibliografía publicada acerca de un determinado tema de interés y extraer conclusiones (Enver Vega, 2019).

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La ejecución de este estudio se ha llevado a cabo mediante una búsqueda bibliográfica en relación a las investigaciones publicadas sobre EDP y sus aplicaciones en el campo farmacéutico.

La búsqueda se ha realizado en las siguientes bases de datos:

ScienceDirect, Scopus, Pubmed, MDPI, Springer.

Las “keywords” utilizadas en las bases de datos han sido: 3D printing; Direct powder extrusion

En la Tabla 1 pueden observarse los filtros aplicados, la estrategia de búsqueda seguida y finalmente los resultados obtenidos.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda y resultados en función de la base de datos.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Nº de resultados
PUBMED	“3D printing” “3D printing Direct Powder Extrusion”		27
		Fecha de publicación: 2019-2023	23
		Idioma: inglés	23
		Tipo de documento: meta-análisis y revisión	6
SCOPUS	“3D printing” “3D printing Direct Powder Extrusion”		97
		Fecha de publicación: 2019-2023	78
		Idioma: inglés	76
		Tipo de documento: artículo científico revisión	71
SCIENCE DIRECT	“3D printing” “3D printing Direct Powder Extrusion”		5134
		Fecha de publicación: 2019-2023	3942
		Idioma: inglés	3942
		Tipo de documento: artículos y revisión	1147
		Areas: Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science	114
MDPI	“3D printing” “3D printing Direct Powder Extrusion”		10
		Fecha de publicación: 2019-2023	9
		Idioma: inglés	9
		Tipo de documento: artículo y revisión	9
SPRINGER	“3D printing” “3D printing Direct Powder Extrusion”		12
		Fecha de publicación: 2019-2023	12
		Idioma: inglés	12
		Tipo de documento: artículo	5

3.3 CRITERIOS APLICADOS

Criterios de exclusión

Estudios que no proceden de revistas científicas

Estudios que no estén redactados en español o inglés

Estudios cuyo título no concierne al tema

Estudios cuyo “abstract” no concierne al tema

Criterios de inclusión

Estudios que hagan referencia al tema: impresión en 3D por Extrusión Directa de Polvo.

Estudios que hagan referencia exclusivamente a la técnica “Extrusión Directa de Polvo”

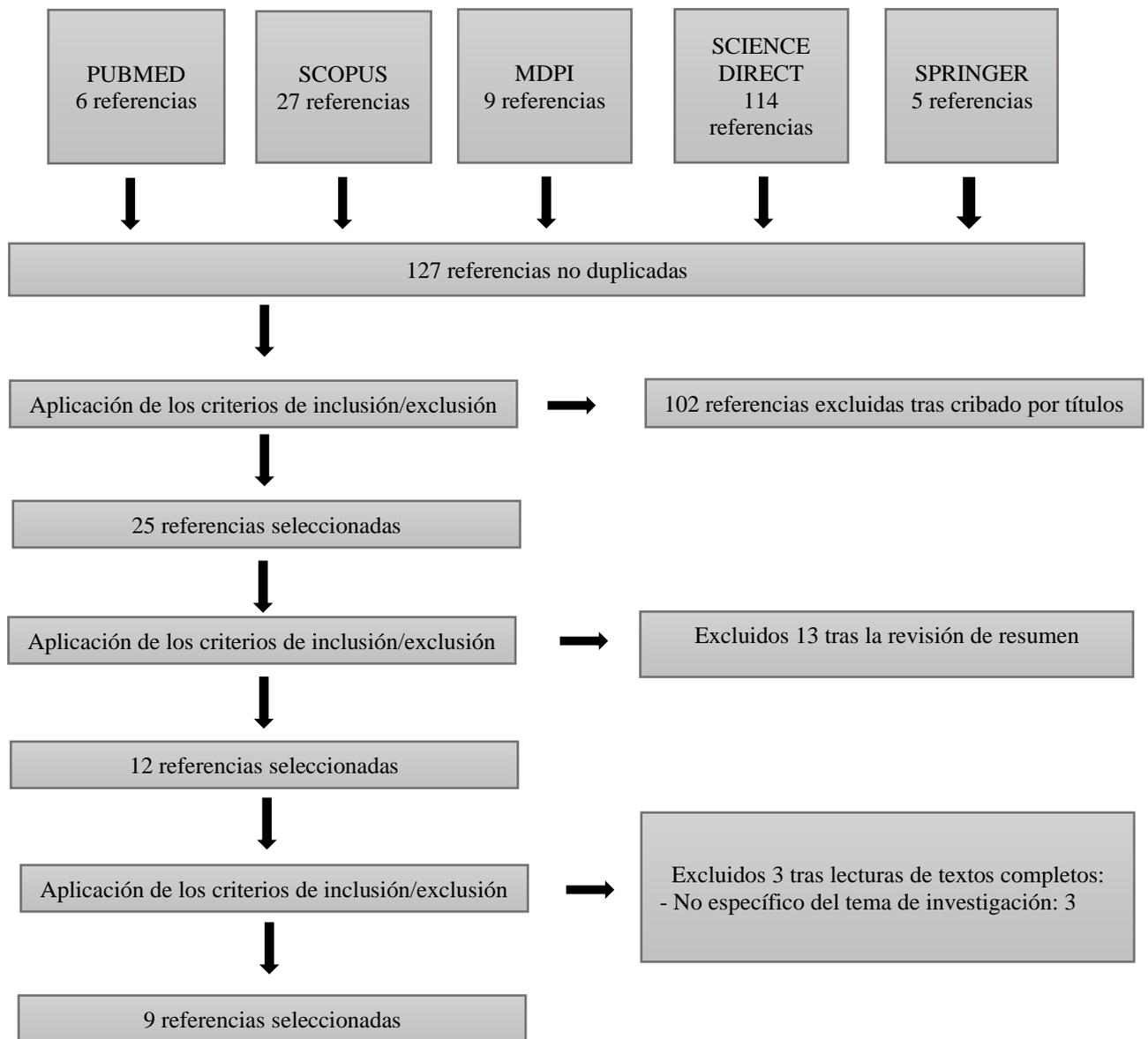
Estudios de carácter experimental recogidos en revistas o artículos científicos.

Estudios publicados en Revistas pertenecientes a la categoría de Farmacia.

3.4 CATEGORIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS ENCONTRADOS EN RELACIÓN AL OBJETIVO PLANTEADO.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos (detalladas en la Tabla 1), que dio lugar a la obtención de 161 artículos. Se descartaron 34 artículos que estaban duplicados y luego se revisaron los títulos y resúmenes de los restantes 127 artículos, descartando respectivamente 102 y 11 artículos. Después de este proceso, quedaron 14 referencias que fueron leídas en su totalidad. Se excluyeron 3 artículos porque no eran relevantes para el tema de investigación, y finalmente se seleccionaron 9 artículos para su análisis (Esquema 1)

(Esquema 1) Proceso metodológico esquematizado



Después de realizar la búsqueda bibliográfica y aplicar los criterios de inclusión/exclusión, se clasificaron las 9 referencias según el factor de impacto y el cuartil de la revista en Journal Citation Reports (JCR) (Tabla 2).

Tabla 2. Factor de impacto y cuartil de las revistas en las que están publicados los artículos				
Nombre de la revista	Año	Artículo	Factor de impacto	Cuartil
International Journal of Pharmaceutics	2019	1	4.845	Q1
International Journal of Pharmaceutics	2020	1	5.875	Q1
International Journal of Pharmaceutics	2022	1	5.875	Q1
International Journal of Pharmaceutics	2023	2	6.510	Q1
Pharmaceutics	2021	2	6.525	Q1
Pharmaceutics	2022	1	5215*	Q1
<i>Drug Delivery and Translational Research</i>	2022	1	5671*	Q1

*Factor de impacto de 2022 no disponible, se indica el de 2021.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 IMPRESIÓN EN 3D POR EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO (EDP)

En 2019 se realizó el primer estudio sobre EDP. El objetivo que se buscaba era encontrar una alternativa a la impresión 3D FDM, mencionada anteriormente, debido a que esta técnica presenta algunos inconvenientes como la necesidad de realizar un paso previo de preparación de filamentos mediante “Hot Melt Extrusion”. Esta técnica consiste en aplicar calor y presión para fundir el polímero cargado con el fármaco y forzar su paso a través de una boquilla (Vithani et al., 2019).

Este paso previo de HME es una limitación en la fabricación de medicamentos, no solo por la probabilidad de degradación del fármaco debido a las altas temperaturas empleadas, sino por la dificultad de encontrar materiales con características mecánicas y físicas adecuadas para dar lugar a filamentos adecuados para su impresión en 3D (Fuenmayor et al., 2018; Goyanes et al., 2015).

El proceso de impresión 3D mediante EDP consiste en la adición de la mezcla de fármaco y polímero con ayuda de una espátula pequeña a la tolva de la impresora para que se imprima directamente tras pasar por una extrusora de un solo tornillo. Gracias al diseño de la extrusora, colocada en posición vertical, se facilita el flujo de polvo hacia el tornillo y se evita la formación de burbujas durante el proceso de impresión (Goyanes et al., 2019).

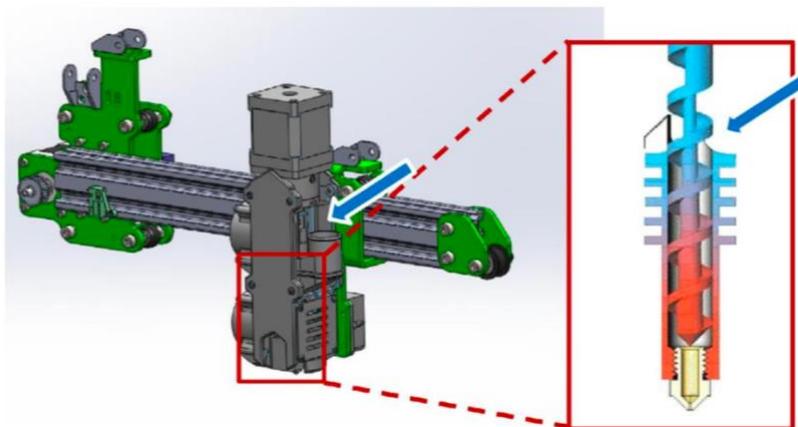


Fig.1 Diseño de la boquilla de la impresora en 3D FabRx con extrusora directa de polvo de un solo tornillo. Las flechas azules indican el sitio de adición de la mezcla (Goyanes et al., 2019).

El polvo pasa de la tolva al tornillo vertical, cuya velocidad de giro está controlada por el software de la impresora, y desplaza la mezcla calentándola a medida que avanza. De esta forma, la mezcla fundida se extruye por la boquilla, que tiene un diámetro de orificio predeterminado, y que se mueve en las 3 dimensiones para imprimir el medicamento capa por capa directamente sobre la base de la impresora.

En definitiva, es una tecnología que permite extruir e imprimir una mezcla de polvo en un solo paso, evitando el paso intermedio de HME, ahorrando tiempo y pérdidas de material, así como evitando al fármaco y excipientes someterse a un estrés térmico adicional que limita el número de excipientes y fármacos que pueden emplearse con esta técnica.

4.2 IMPRESORAS DE EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO

A pesar de que el número de estudios relacionados con la elaboración de medicamentos mediante EDP es aún limitado, se han desarrollado diferentes tipos de impresoras para desarrollar la aplicación de esta técnica:

4.2.1 M3DIMAKER (FabRX).

La impresora M3DIMAKER® (Ver Figura 2) procede de la empresa española FabRX, cuyo CEO, Álvaro Goyanes, es uno de los investigadores que realizan el primer estudio publicado relacionado con la aplicación de la EDP a la elaboración de medicamentos. Asimismo, se ha utilizado esta impresora en tres estudios más (Goyanes et al., 2019; Ong et al., 2020; Boniatti et al., 2021).



Fig 2. Impresora 3D M3DIMAKER.

La M3DIMAKER está diseñada con un sistema de hardware que permite imprimir con diferentes cabezales de impresión. Los diferentes cabezales de impresión que se pueden utilizar dependen de la técnica de impresión en 3D con la que se va a trabajar. Para la Extrusión Directa de Polvo se emplea el tercer cabezal que puede observarse en la Figura 3 y que consiste en un tornillo vertical para facilitar el flujo de polvo con un sistema calefactor con control de temperatura.



Fig 3. Diferentes boquillas que se pueden adaptar a la M3DIMAKER

Los cabezales de impresión están controlados por un software especializado que permite al farmacéutico seleccionar una dosis personalizada para cada paciente. Además, esta impresora utiliza huella dactilar y un lector de matriz de datos para asegurar que sólo personal capacitado pueda utilizar las funciones avanzadas de la tecnología. De esta forma se garantiza la seguridad del proceso de impresión.

Otros sistemas de seguridad con el que cuenta la impresora son unos procedimientos avanzados de control de calidad y una cámara para monitorear el proceso y detectar cualquier problema durante la fabricación.

4.2.2 Engine SR Hyrel acoplada con extrusora TAM-15.

Tanto la impresora 3D como la extrusora pertenecen a la misma empresa tecnológica, Hyrel (Ver figuras 4 y 5). Las impresoras SR funcionan con todos los cabezales de impresión Hyrel, lo que les permite trabajar con numerosos materiales, comerciales o de fabricación propia. Las cabezas modulares son de conexión plug-and-play y la impresora está lista para opciones de actualización y expansión. Es compatible con extrusores de gran volumen.



Fig 4. Impresora 3D Engine SR de Hyrel



Fig 5. Extrusora TAM-15 de Hyrel

Esta impresora para poder usarla mediante EDP se le aplica la extrusora TAM-15 que es donde se carga el polvo de la mezcla. Se utiliza en dos estudios (Sánchez-Guirales et al., 2021b; Malebari et al., 2022).

4.2.3 Impresora 3D ForMe (Farmalabor)

Esta impresora consta de una tolva de carga, un extrusor de un solo tornillo y sistemas de control y detección de temperatura (ver Figura 6). Es una impresora 3D diseñada exclusivamente para el ámbito farmacéutico. Se trata de una impresora muy novedosa por lo que no hay mucha información de ella (Pistone et al., 2023).

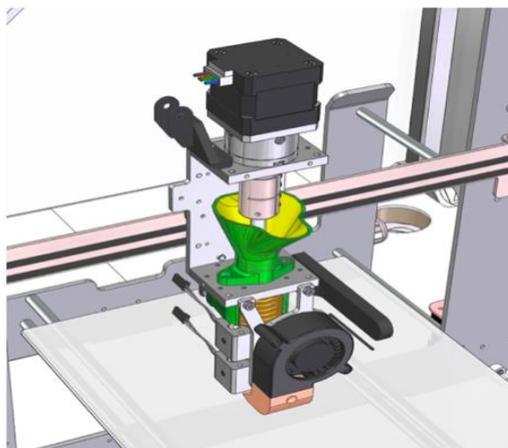


Fig 6. boquilla del extrusor directo de polvo de un solo tornillo de la impresora 3D de Farmalabor (Pistone et al., 2022)

4.2.4 Impresora Single Head 3D Bioprinter (3D Cultures)

Esta impresora, que puede observarse en la figura 7, cuenta con una alta precisión que permite una deposición de material precisa y control total de temperatura tanto del cabezal de extrusión como de la plataforma de construcción.



Fig 7. Impresora Single Head 3D bioprinter de 3D Cultures

Una característica destacable de esta impresora es que no utiliza un mecanismo neumático ni compresores, sino que funciona completamente con sistemas electro-mecánicos, lo que la hace más eficiente en términos de energía y reducción de costos en comparación con otras impresoras que requieren de mecanismos neumáticos. Se emplea en dos estudios (Moroni et al., 2022; Maurizii et al., 2023).

4.3 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN EDP

EXCIPIENTE	FUNCIÓN	FÁRMACO	REFERENCIA
Hidroxipropilcelulosa (HPC) (L, SL, SSL, UL)	Se utiliza como formador de matriz hidrófila. Mientras más peso molecular, mayor será el grado de viscosidad y mayor el control de liberación del fármaco.	Itraconazol	(Goyanes et al., 2019)
		Tramadol	(Ong et al., 2020)
		Nifedipino	(Sánchez-Guirales et al., 2021)
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	Se utiliza también como espesante para otorgar una mejor estructura al medicamento. Participa en la liberación modificada	Niclosamida	(Pistone et al., 2022)
		Budesonida	(Pistone et al., 2023)

Óxido de polietileno (PEO)	Es un polímero termoplástico no iónico. Se utiliza como disuador del abuso del fármaco mediante la formación de un gel viscoso. Mejora la resistencia de los printlets frente a manipulación física.	Tramadol	(Ong et al., 2020)
Manitol	Plastificante	Tramadol	(Ong et al., 2020)
Estearato de magnesio	Lubricante	Tramadol	(Ong et al., 2020)
		Nifedipino	(Sánchez-Guirales et al., 2021)
		Lopinavir Ritonavir	(Kara et al., 2022)
Kollidon VA 64 (KOL)	Excipiente formador de matriz hidrófila. Inhibición de formas cristalinas	Praziquantel	(Boniatti et al., 2021)
Kolliphor SLS Fine (SLS)	Surfactante aniónico. Aumenta la disolución de la dispersión sólida producida por HME.	Praziquantel	(Boniatti et al., 2021)
Span 20	Surfactante no iónico. Aumenta la disolución de la dispersión sólida	Praziquantel	(Boniatti et al., 2021)
Polietilenglicol 4000 (PEG 4000)	Plastificante	Nifedipino	(Sánchez-Guirales et al., 2021)
		Lopinavir Ritonavir	(Kara et al., 2022)
Succinato de acetato de HPMC (HPMCAS)	Polímero formador de matriz para liberación modificada	Nifedipino	(Sánchez-Guirales et al., 2021)
		Lopinavir Ritonavir	(Kara et al., 2022)
HPMC HME 15 LV	Polímero hidrófilo. Formación de complejo ternario PMC/HP-β-CD/NCS	Niclosamida	(Pistone et al., 2022)
		Budesonida	(Pistone et al., 2023)
Polietilenglicol 6000 (PEG 6000)	Plastificante	Niclosamida	(Pistone et al., 2022)
		Budesonida	(Pistone et al., 2023)

HP-β-CD	Agente complejante y solubilizante	Niclosamida	(Pistone et al., 2022)
		Budesonida	(Pistone et al., 2023)
Poli (3-hidroxi-butilato) (PHB)	Biopolímero termoplástico biodegradable de liberación prolongada	Acetaminofén	(Moroni et al., 2022)
Ácido tartárico/ Ácido cítrico/ bicarbonato de sodio	Mezcla adyuvante para acelerar la disolución del HPMC	Budesonida	(Pistone et al., 2023)
Citrato de trietilo	Plastificante	Budesonida	(Pistone et al., 2023)
Etilvinilacetato (EVA)	Polímero termoplástico que controla la velocidad de liberación en parches trasdérmicos	Ibuprofeno Diclofenaco sódico	(Maurizii et al., 2023)

4.4 MEDICAMENTOS FABRICADOS MEDIANTE LA EXTRUSIÓN DIRECTA DE POLVO

En este apartado analizaremos los medicamentos fabricados hasta la fecha mediante la técnica EDP, clasificados en función de sus distintas formas farmacéuticas.

4.4.1 Printlets

Los printlets o comprimidos impresos, son medicamentos que se utilizan para vía oral. Pueden tener una impresión o marca en su superficie que proporciona información como el nombre del fármaco, la dosis y el fabricante. Tienen dosis específicas de fármaco y están diseñados para un paciente en concreto, lo que ayuda a identificar y distinguir los medicamentos, prevenir errores de medicación y mejorar la adherencia al tratamiento (Goyanes et al., 2017).

Esta forma farmacéutica se utilizó en el primer estudio de Goyanes y colaboradores(2019), en el que se pretendía elaborar un medicamento con el fármaco itraconazol.

En este estudio se pretendía aplicar por primera vez la EDP, como una tecnología novedosa de un solo paso, para llevar a cabo la impresión de medicamentos sin necesidad de preparar previamente filamentos mediante “Hot Melt Extrusion”.

El objetivo de este primer estudio fue la fabricación de un medicamento impreso de itraconazol de liberación sostenida, haciendo especial hincapié en los perfiles de disolución del fármaco.

Para ello se utilizó la impresora M3DIMAKER de FabRX, empleando como excipientes principales diferentes grados de Hidroxipropilcelulosa (HPC).

Todas las mezclas llevaban un 35% de itraconazol. Se eligieron diferentes grados de HPC con distintos pesos moleculares con el fin de comparar su comportamiento en las diferentes pruebas. Durante todo el proceso cabe destacar los diferentes tipos de análisis llevados a cabo para comprobar a priori y posteriori la eficacia de la técnica:

Previamente se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) para demostrar la capacidad del itraconazol y de los excipientes de soportar la temperatura de impresión (170°C).

El resultado fue que los polímeros de HPC no mostraron degradación alguna hasta los 250°C, mientras que el itraconazol, ni alcanzando dicha temperatura mostró ninguna alteración.

El difractograma de rayos X reveló que el fármaco en estado puro se muestra en forma cristalina, mientras que en la formulación aparecen amplios halos que representan la forma amorfa del fármaco (ver Fig.7)

Para llevar a cabo el ensayo de contenido se practicó una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), coincidiendo la cantidad teórica del fármaco con la cantidad que se obtuvo en el ensayo.

Se llevó a cabo un ensayo de disolución con fluido gástrico simulado. Todas las formulaciones mostraron una liberación sostenida, siendo la UL (Tipo de HPC de menor peso molecular) la que mostró una liberación más rápida y por el contrario la HPC de mayor peso molecular, es decir la (L), tuvo un perfil de disolución más lento. Aun así, en todas las formulaciones se obtuvo una liberación de itraconazol durante más de 24 horas (Ver figura 9). Estos estudios demostraron un aumento en la solubilidad de la formulación, 20 veces mayor que la del fármaco solo (Miller et al., 2008).

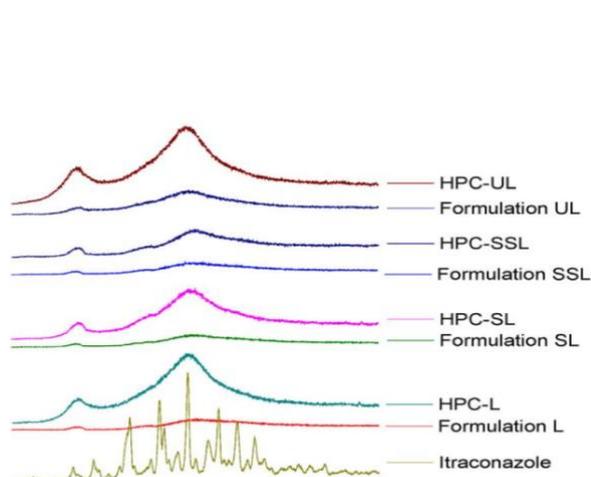


Fig 8. Difractogramas de rayos X en polvo de componentes puros y disco impreso en 3D de las cuatro formulaciones (Goyanes et al., 2019).

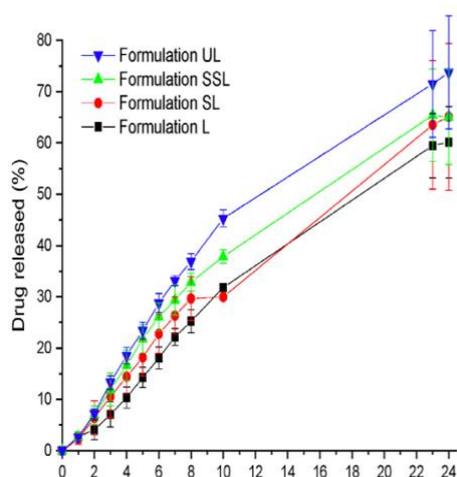


Fig 9. Perfiles de disolución del itraconazol impreso con dosis equivalentes a 100mg (Goyanes et al., 2019).

La técnica EDP consiguió la amorfización del fármaco, aumentando la solubilidad del mismo. Todo el proceso de impresión se realizó en un solo paso ahorrando tiempo y evitando el paso previo de HME en el que se pueden deteriorar los materiales, además de suponer un incremento de gasto. Se alcanzó uno de los principales objetivos que era obtener el medicamento sin un desperdicio de los recursos, por ello se concluyó que esta técnica puede ser de gran ayuda en el ámbito de los ensayos preclínicos en los que existe escasez de recursos (Goyanes et al., 2019).

Debido al aumento del consumo de opioides, en la sociedad se ha disparado el número de personas que abusan de los mismos, de forma inhalada o inyectada, por lo que surge la necesidad de modificar la formulación para evitar el abuso. En un primer momento el abuso de esta categoría de fármacos proviene de la ingesta desproporcionada, pero como se crea tolerancia, los abusadores, para alcanzar la euforia utilizan otras vías de administración (Young et al., 2010).

Ong et al., (2020) desarrollaron un medicamento con características disuasorias frente al abuso y resistente al alcohol, probando distintas formulaciones con materiales concretos y empleando la técnica de EDP. Se fabricaron printlets con una resistencia a la fractura comparable a los obtenidos mediante la técnica de la FDM.

Para este estudio se utilizó la misma impresora del estudio anterior, la M3DIMAKER de FabRX. Los materiales utilizados en este caso son: tramadol como fármaco, óxido de polietileno (PEO), cuya función fue aportar resistencia frente a la manipulación física de los printlets, es un polímero termoplástico no iónico previamente usado para disuadir el abuso de fármacos vía nasal al formar un gel viscoso), D-manitol (plastificante), estereato de magnesio (lubricante) e hidroxipropilcelulosa (HPC) (polímero formador de matriz hidrófila) de diferentes grados con diferente peso molecular.

La composición cuantitativa de las formulaciones es la siguiente: 5% de fármaco y 5% de estereato de magnesio; Las dos formulaciones con PEO tienen un 20% del mismo, así como un 60% de HPC-SL Y HPC-L, respectivamente; por otro lado, las formulaciones sin PEO tienen un 50% de HPC-SL Y HPC-L, respectivamente. En relación con el D-manitol, las formulaciones con PEO llevarán un 10% mientras que las que no tienen PEO contienen un 40% (Ong et al., 2020).

Los perfiles de disolución de los medicamentos obtenidos se evaluaron simulando las condiciones del tracto gastrointestinal en ayunas, variando el pH a medida que transcurre el tiempo para asemejarse a las condiciones fisiológicas finales (Fadda and Basit, 2005; Goyanes et al., 2015).

Se realizaron pruebas de extracción de solvente para extraer químicamente el fármaco a partir de 4 disolventes, también se crearon los perfiles de disolución.

En relación con este tipo de pruebas se hizo un test de insuflación nasal y por otra parte se realizó la prueba de la jeringa, que es una simulación del intento de un abusador de preparar una solución de fármaco adecuada para inyección intravenosa. Después de hacer la prueba se volvió a hacer una HPLC para determinar la cantidad de fármaco.

Durante la prueba de la jeringa el HPC actuaba como gelificante dificultando el paso del fármaco por la aguja hipodérmica y en la prueba nasal, este gel daba lugar a molestias nasales, actuando como un agente de aversión (Ong et al., 2020).

Los medicamentos formulados con PEO obtuvieron mejores resultados. En la prueba de la jeringa, la cantidad menor extraída del fármaco se concluyó que fue gracias a las propiedades inherentes del PEO de liberación modificada (Externbrink et al., 2019).

El uso de HPC ya le concedió al medicamento propiedades disuasorias y resistentes al alcohol, pero la inclusión del PEO fortaleció esa capacidad de disuasión, además de otorgarle una liberación más sostenida, permitiendo la posibilidad de limitar la cantidad de fármaco disponible para el abuso (Ong et al., 2020).

La técnica EDP se ha empleado, asimismo, para elaborar printlets de praziquantel, que ha sido el tratamiento estándar durante más de 40 años para la esquistosomiasis (Meyer et al., 2009; Silva et al., 2020). Este fármaco también se utiliza en quimioterapia preventiva. Actualmente el tratamiento para niños de la esquistosomiasis se trata de un uso off-label del praziquantel mediante el fraccionamiento de comprimidos comerciales para adultos (Coulibaly et al., 2017; Hoekstra et al., 2020).

Esta estrategia conlleva una serie de problemas, y es que un error en la dosificación puede ser muy tóxico, así como el medicamento fraccionado resulta amargo para los niños, lo que dificulta la adherencia al tratamiento.

El objetivo perseguido con la aplicación de la técnica de impresión 3D mediante EDP era solventar los problemas de solubilidad del praziquantel mediante la creación de dispersiones sólidas amorfas (DSA), ocultar el sabor amargo y obtener un medicamento personalizado para niños en edad preescolar (Maniruzzaman et al., 2014; Al-Kasmi et al., 2021).

Durante el estudio se probaron varias formulaciones, ya que se combinó el proceso de HME con la EDP, es decir, se obtuvieron primero los filamentos y a posteriori se transformaron en polvo y pellets para poder seguir con la técnica de EDP.

La composición cualitativa y cuantitativa de las formulaciones que se crearon y obtuvieron resultados positivos fueron tres:

- M50:** 50% (PZQ) 50%(KOL)
- M35 Span:** 35% (PZQ) 60%(KOL) 5% (Span 20)
- M35 SLS:** 35% (PZQ) 60% (KOL) 5% (SLS)

La **M** significa polvo molido; **PZQ** praziquantel; **KOL** Kollidon (excipiente formador de matriz hidrófila.) **SLS** kolliphor (Surfactante aniónico, Kolliphor® SLS Fine); **Span** (surfactante no iónico que aumenta la disolución de la dispersión sólida).

Las mezclas obtenidas se adicionaron a la impresora 3D M3DIMAKER con la boquilla de extrusión directa de polvo.

Las formulaciones que se desarrollaron a partir de las mezclas de polvo mostraron una mayor fluidez y el proceso de impresión mejoró considerablemente respecto a las fórmulas que se emplearon en forma de pellets. Aun así, la fórmula con un 50% de fármaco mostró una dificultad de impresión mayor que la de 35%, produciendo limitaciones en la reproducibilidad.

Los perfiles de disolución de las impresiones mencionadas mostraron un aumento de más de 4 veces en la velocidad de disolución del fármaco en comparación con el PZQ solo, lo que puede deberse a la presencia de dispersiones sólidas amorfas.

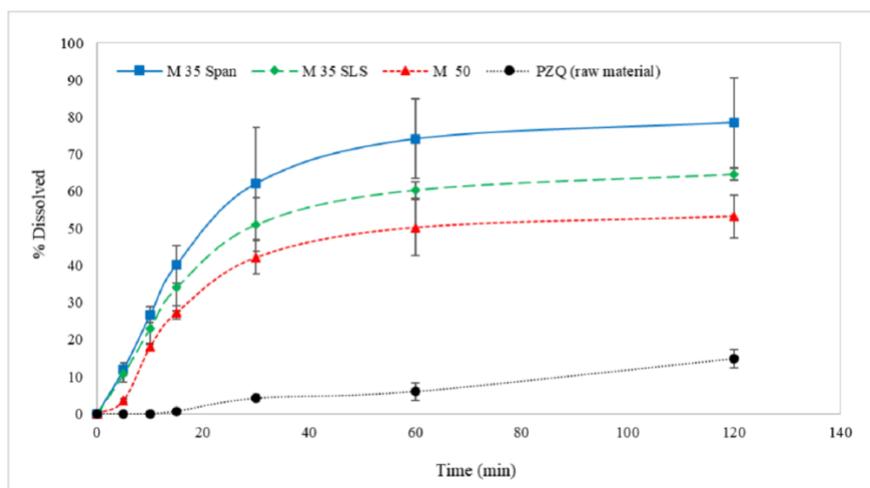


Fig 10. Perfiles de disolución invitro de PZQ e impresiones (M50, M 35SLS, M 35Span) (Boniatti, Januskaite, Da Fonseca, et al., 2021).

Antes como después de la impresión se evaluaron los impresos M35 Span y M35 SLS para medir el enmascaramiento del sabor, siguiendo el método de disolución bucal según Keeley y colaboradores (2019), basándose en la concentración de PZQ liberada. Antes de ser impresos, las fórmulas mostraron una concentración de más de 0,2 mg/ml en la saliva artificial.

Según Muster y colaboradores (2017), la concentración mínima para respuesta de sabor de PZQ era de 0,06mg/ml.

En la Figura10 observamos cómo la liberación de los impresos es significativamente menor que la del polvo recién molido.

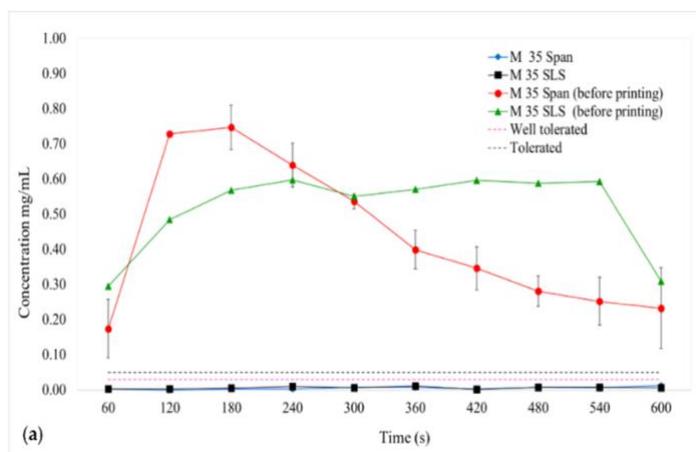


Fig.11 Liberación en (mg/ml) de PZQ, M35 Span y M35SLS antes y después de la impresión (Boniatti et al., 2021).

La prueba de enmascaramiento del sabor además resultó adecuada, ya que verificó la importancia de la técnica EDP para enmascarar el sabor de los medicamentos. Además, se observó que los medicamentos presentaban buena apariencia físicas y una superficie lisa y brillante. Aunque la técnica aún muestre limitaciones, este estudio supone un paso importante para considerar esta técnica para el futuro de impresiones de este tipo de comprimidos dirigido a poblaciones pediátricas (Boniatti et al., 2021).

Pistone y colaboradores (2022) probaron la **niclosamida** (NCS) como fármaco modelo, debido a su escasa solubilidad, para su uso con ciclodextrinas (hidroxipropil- β -ciclodextrina) (HP- β -CD) para la extrusión directa de polvo.

El estudio se llevó a cabo a través de la impresora 3DForme de Farmalabor. Se prepararon cuatro mezclas de polvo con diferentes concentraciones de excipientes y una proporción fija de fármaco(10%). Los excipientes utilizados fueron diferentes concentraciones de HPMC, PEG 6000 en la 2º y 4º formulación a distinta proporción y HP- β -CD en la 3º y 4º mezcla a la misma proporción.

Teniendo en cuenta que era la primera vez que se aplicaban las ciclodextrina a la EDP, la impresión de la formulación 3 fue insatisfactoria debido a que la HP- β -CD humedeció el polvo y creó un vacío de aire dentro de la extrusora, por lo que falló la fluidez de la mezcla. Por otro lado, en la mezcla 4 no apareció este problema debido a que el PEG 6000 ayudó al proceso de impresión favoreciendo el flujo de polvo.

Mediante una espectroscopia FT-IR, se buscó la presencia de HP- β -CD y de la formación de dispersiones sólidas amorfas, aunque no se concluyó nada seguro.

El termograma obtenido mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Ver figura 12) se realizó como una segunda prueba con el fin de investigar la presencia de la forma amorfa del fármaco. Se consideró la posibilidad de su existencia, ya que el pico a 230° del NCS no aparecía en ninguna formulación.

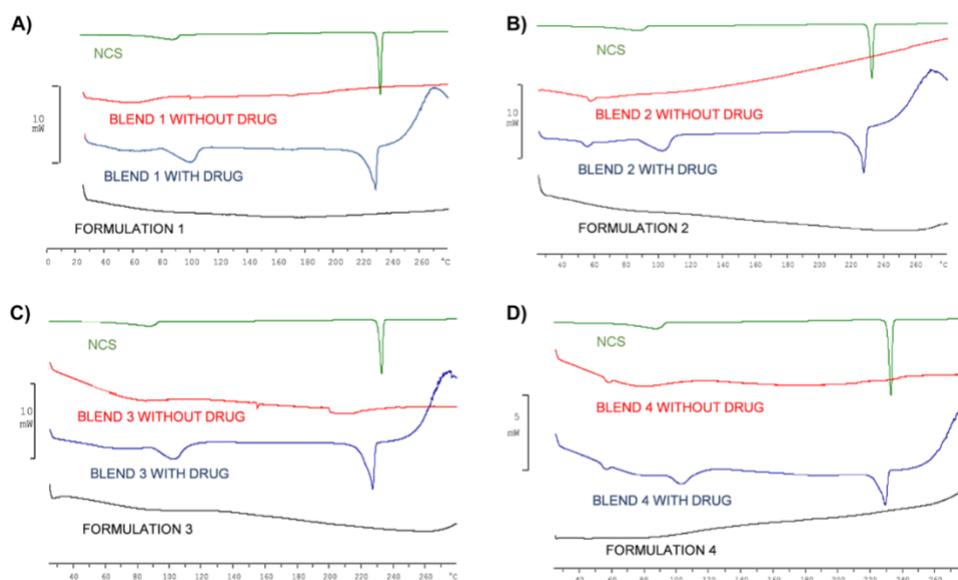


Fig 12. Termograma de las 4 formulaciones comparada con NCS y las respectivas mezclas con y sin el fármaco imagen tomada por (Pistone et al., 2022).

Por último, se realizaron los perfiles de disolución de las formulaciones. En ellos se observó que las formulaciones que contenían HP- β -CD consiguieron la liberación del 100% del fármaco a las 24h, mientras que la 1 y la 2 liberaron un 65% y un 70% a las 24h y la liberación completa se produjo a las 48h (ver Figura 12).

Esto se puede deber al HPMC que es capaz de formar un gel viscoso que impide la liberación del fármaco (Palugan et al., 2021). El uso de HP- β -CD como componente hidrofílico y formador de

complejos y el HPMC como estabilizador justifican el perfil de liberación sostenida de la 3ª y 4ª formulación (Ver figura 13).

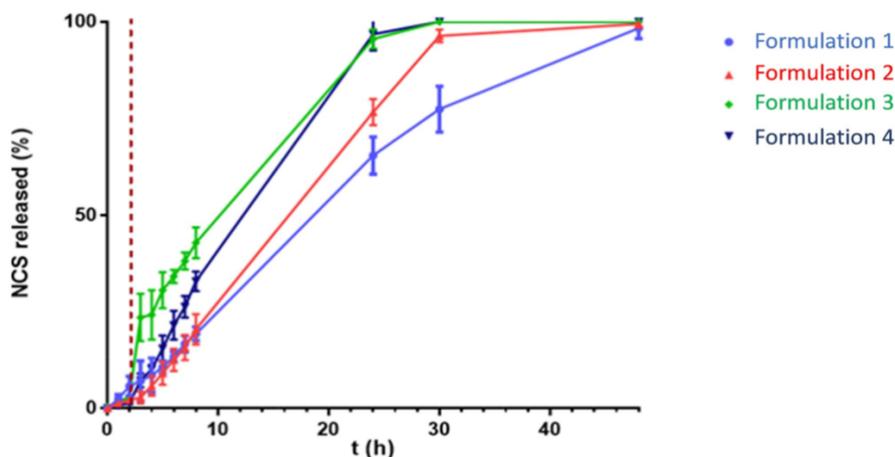


Fig 13 Perfiles de disolución en fluido gástrico y entérico (Pistone et al., 2022).

La extrusión directa de polvo se completó satisfactoriamente obteniendo unos comprimidos impresos que mostraron unas buenas características mecánicas y físicas. La HP- β -CD, utilizada por primera vez en esta técnica, determinó una mayor velocidad de liberación de NCS al aumentar la solubilidad de la misma, demostrando una vez más la eficacia de esta tecnología para estudios preclínicos.

4.4.2. Mini tablets o mini comprimidos impresos.

Esta forma farmacéutica es similar a los printlets, siendo la única diferencia su menor tamaño.

Sánchez-Guirales y colaboradores (2021) emplearon la EDP con **nifedipino**. Este fármaco se utiliza como antihipertensivo para controlar patologías cardiovasculares. Se ha observado que el 50% de los pacientes no cumplen con la pauta posológica estricta.

El objetivo que se planteó en este estudio es que a través de minitables de nifedipino los pacientes lograran superar esa falta de adherencia. Para ello se utiliza la EDP, aplicada mediante la impresora 3D Engine SR Hyrel FDM, como solución para desarrollar un medicamento con las características del nifedipino en cuanto a escasa solubilidad y conseguir la liberación modificada más óptima, evitando el paso de HME, lo cual agiliza el proceso.

La composición cualitativa y cuantitativa de la formulación consistió en una alta dosis de fármaco, con un 25% de nifedipino, 15% de PEG 4000, 40% de HPC, 19% de succinato de acetato de HPMC (HPMCAS) o en la misma cantidad Kollidon VA64 y 1% de estearato de magnesio.

Se analizó cómo afectaban los excipientes a la solubilidad del fármaco. Mientras que el PEG 4000 exhibió un efecto insignificante, se demostró que el HPMCAS enlentecía la liberación en mayor proporción que el Kollidon.

Por otro lado, mediante un análisis de difracción de rayos X se comprobó la estructura cristalina del nifedipino en ausencia del resto de excipientes y más adelante, de la estructura amorfa del fármaco en el medicamento impreso, debido a la ausencia de los picos característicos (ver Figura 14).

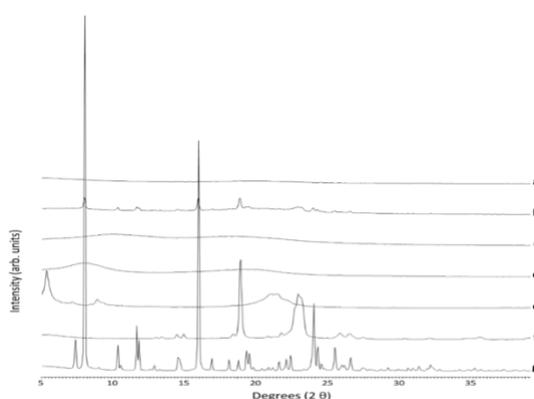


Fig. 14 a) minitab b) mezcla en polvo c) HPMCAS d) HPC e) Estereato de magnesio f) PEG 4000 g) Nifedipino (Imagen tomada de Sánchez-Guirales et al., 2021).

Por último, se realizaron los estudios de disolución en los que se compararon los perfiles de disolución de los medicamentos comerciales con el medicamento impreso. Para el nifedipino, se utilizó debido a sus características, lauril sulfato sódico (Ver figura 15).

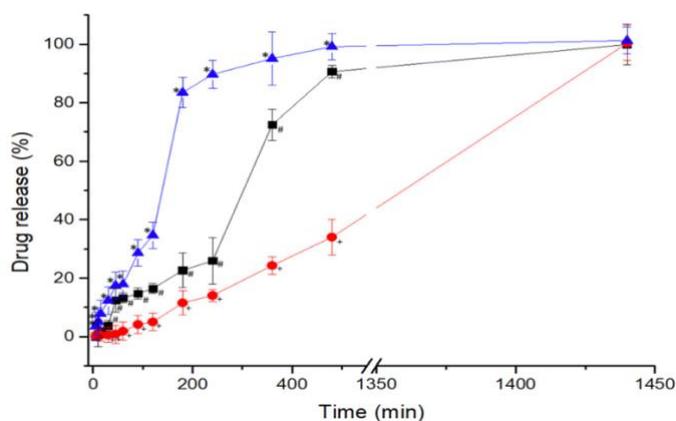


Fig 15. Perfil de disolución de minitabets impresas en 3D (----) y medicamentos de nifedipino comercializados: Adalat Oros (----) y Adalat Retard (----)(Sánchez-Guirales et al., 2021).

Se observa que las minitablets impresas tienen un perfil de liberación intermedio al de los medicamentos comerciales con liberación sostenida hasta las 4 horas y luego aumentando la liberación hasta las 24 horas.

La geometría de los minitablets impresos se mantiene intacta durante el proceso de disolución y la erosión solo es visible con el tiempo. Por otro lado, en el caso de Adalat retard aunque se empleen excipientes de liberación prolongada, su estructura se ve más afectada por la erosión, desintegrándose en fragmento más pequeños.

Se demostró que la EDP es una tecnología eficaz para obtener comprimidos impresos pequeños con alta carga de fármaco, manteniendo una liberación sostenida y personalizada para cada paciente, evitando el *burst effect* que puede dar lugar a efectos secundarios como la hipotensión ortostática.

Pistone y colaboradores (2023) elaboraron mini comprimidos impresos de **budesonida** para tratar a la colitis eosinofílica en pacientes pediátricos. El fármaco en cuestión presenta problemas de solubilidad y absorción, además de la necesidad de liberación en el intestino. Los medicamentos fabricados hasta la fecha son para adultos sanos, siendo los niños tratados “off label”. Actualmente no existe un tratamiento específico para esta enfermedad. La budesonida tiene pobre solubilidad acuosa (Laquintana et al., 2019). Asimismo, el porcentaje del fármaco que llega al colon es muy bajo (Herbada et al., 2021).

En este estudio se aplica la EDP como técnica para la fabricación de minitablets de budesonida, para evitar el paso de HME, además de aprovechar el proceso de amorfización anteriormente descrito por Goyanes y colaboradores (2019) La técnica se lleva a cabo en la impresora 3D Forme de farmalabor con la extrusora específica para polvo de ES DE 2023 (Pistone et al., 2023).

Se prepararon tres mezclas con un mismo porcentaje de fármaco y distinto porcentaje de polímeros. La composición cuantitativa y cualitativa de las mezclas es:

Mix BD→ 0,59% BD; 20% AB; 3,97% PEG 6000; 75,44% HPMC

MixBD-CD→ 0,59%BD; 8,17%AB; 2,99% PEG 6000; 41,84% HPMC; 46,41% HP-β-CD

Mix IC→ 47% IC 8,17%AB; 2,99% PEG6000; 41,84% HPMC;

Siendo IC= *complejo de inclusión budesonida/ciclodextrinas.*

Siendo AB= *mezcla adyuvante que consiste en ácido cítrico/ tartárico/ bicarbonato sódico.*

Cabe destacar que en este estudio también se aplicó una capa de Eudragit FS a la mezcla Mix BD-CD o minitabledt 2, mediante un recubrimiento en lecho fluido con el fin de retrasar la liberación del fármaco. Posteriormente también se añadió talco y citrato de trietilo como antiadherente y plastificante, respectivamente.

Para caracterizar el estado sólido del fármaco se llevó a cabo un termograma obtenido por DSC, representado los diferentes compuestos tratados. Se puede observar cómo la falta del pico endotérmico de la budesonida referencia la presencia amorfa del fármaco en la minitabledt. (ver figura 16).

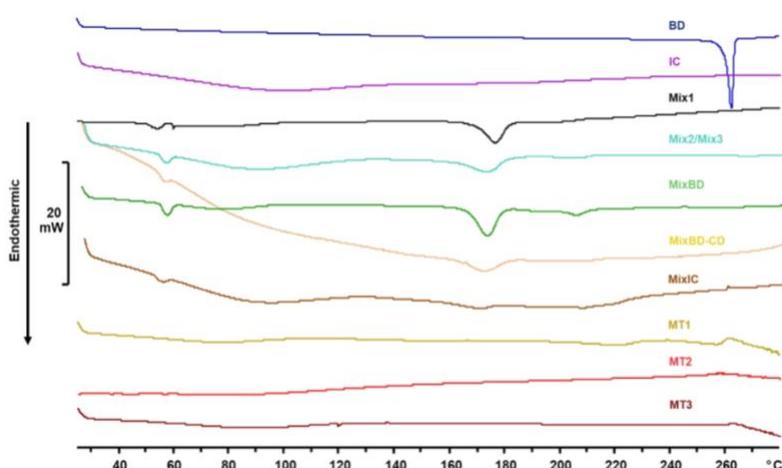


Fig. 16 Termograma representativo de los diferentes compuestos tratados; de arriba abajo, el fármaco puro (BD), IC obtenido, mezclas físicas sin fármaco (Mix 1, Mix 2, Mix 3) mezcla física con fármaco (Mix BD, Mix BD-CD, Mix IC), formulaciones obtenidas (MT1, MT 2, MT 3) (Pistone et al., 2023).

Después de impresos, las mezclas Mix BD, Mix BD-CD y Mix IC se denominaron como MT1, MT2 y MT3. Los perfiles de disolución del fármaco resultaron mejorar la solubilidad acuosa, aunque se apreciaron diferencias de liberación entre las distintas formulaciones. En la Figura 16, vemos como la MT1 tiene una liberación más lenta, de 8 horas, llegando experimentalmente in vitro a la altura del colon. Por otro lado, MT2 y MT3 liberaron el 100% del fármaco antes de las 4 horas. probablemente esto se deba a la mayor porcentaje de HPMC que contiene la formulación MT1 que impide la liberación del fármaco (Ver figura 17).

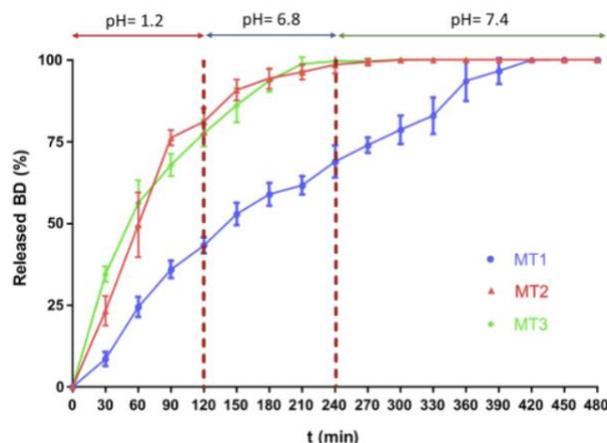


Fig. 17 Perfil de disolución de las formulaciones impresas, (Pistone et al., 2023).

Se probaron dos porcentajes diferentes del recubrimiento con Eudragit FS 30 D sobre la formulación MT2, una con un 4% y otra con un 6%, con el objetivo de conseguir la liberación del fármaco a nivel de colon. El Eudragit FS 30D fue elegido por su liberación entérica (Rabito et al., 2012). Después se volvió a estudiar la liberación del fármaco de MT2 y MT2 con Eudragit FS 30 D.

El estudio consiguió elaborar el mini comprimido impreso deseado con las características requeridas para su administración en niños, demostrando que la EDP es eficaz de nuevo para este tipo de medicamentos. Se verificó que el imprimido MT2 con una cubierta al 6% de Eudragit FS 30 D fue el que mejor liberación de fármaco produjo, ya que a partir de las 4 horas empezó a liberar el fármaco aumentando la cantidad del mismo que llegaría a nivel del colon.

4.4.3 Minitablet esféricas o mini comprimidos impresos esféricos

Kara y colaboradores (2022) llevaron a cabo una investigación para desarrollar mini comprimidos impresos con la combinación de los fármacos lopinavir/ritonavir para el tratamiento del VIH.

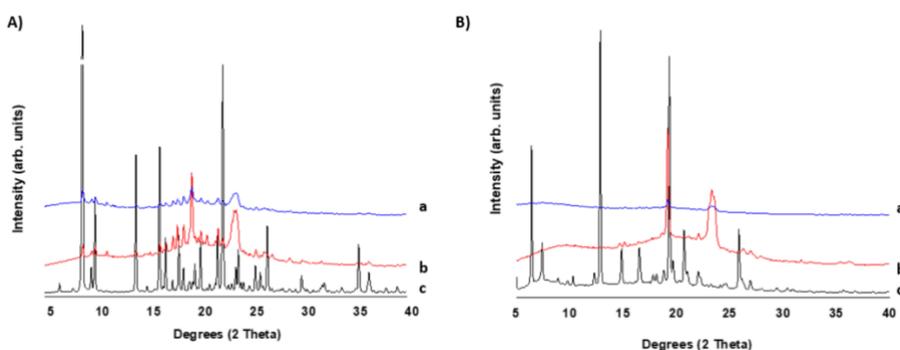
Los problemas que dan lugar a esta investigación son que para las poblaciones pediátricas, en las que se emplean el uso de jarabes y comprimidos, existen numerosos inconvenientes como el mal sabor del jarabe, el uso de alcohol, además de que como el medicamento no es específico de niños surge la necesidad de fragmentar los comprimidos, lo que ocasiona una incorrecta pauta. Los jarabes utilizados tienen una composición alta de alcohol lo que podría significar una sobredosis en lactantes y niños. Para evitar este problema se recurría a comprimidos que se trituraban y se administraban, pero se demostró que se reducía la biodisponibilidad de los fármacos hasta casi la mitad (Best et al., 2011).

Este estudio utiliza la EDP para desarrollar minitables esféricas de 6 mm de lopinavir/ritonavir con formulaciones personalizadas y adecuadas para los pacientes pediátricos, además de elaborar el medicamento mediante dispersiones sólidas del fármaco. No se puede utilizar la técnica de FDM debido a que antes habría que hacer el paso de HME. Se demostró previamente que el proceso de HME necesitaba una temperatura de 120° lo que provocaba una degradación significativa del fármaco (Kara et al., 2022).

Por otro lado, la técnica EDP también es ventajosa frente a la extrusión semisólida (SSE) debido a que no necesita utilizar solventes, fabricando unas estructuras impresas más duras, menos friables y libres de solventes tóxicos para los pacientes (Goyanes et al., 2019).

La composición cualitativa y cuantitativa del medicamento es la siguiente: 25% fármaco; 51,75% HPMCAS; 22,5% PEG 4000 y 0,75% de estereato de magnesio.

Mediante la difracción de rayos X se observó el estado cristalino de fármaco, mezcla de polvo y minitables impresas. Los fármacos solos se encontraban en estructura cristalina. Por ello se observan en el difractograma los picos tan acentuados. Por otro lado, se observa que las mezclas muestran unos picos menos intensos y finalmente se aprecia que la estructura impresa los tiene aún menos altos. Esto se debe a que en el medicamento impreso tenemos estructuras tanto amorfas como cristalinas (Ver figura 18)



*Fig. 18 A) ritonavir B) lopinavir
a) minitablet impresa 3D b) mezcla de polvo c) fármaco
(Kara et al., 2022).*

En la Figura 19 se observan los perfiles de disolución de las formulaciones elaboradas y de la formulación comercial Kaletra®. Se aprecia que el mini comprimido impreso no se disuelve apenas en pH ácido a diferencia de Kaletra debido a que se utilizó HPMCAS para resistir el entorno ácido. En pH intestinal (6,8) se demostró una liberación sostenida debido a una erosión controlada de la minitablet esférica, mientras que en los comprimidos de Kaletra se observa una fuerte precipitación del fármaco a este mismo pH.

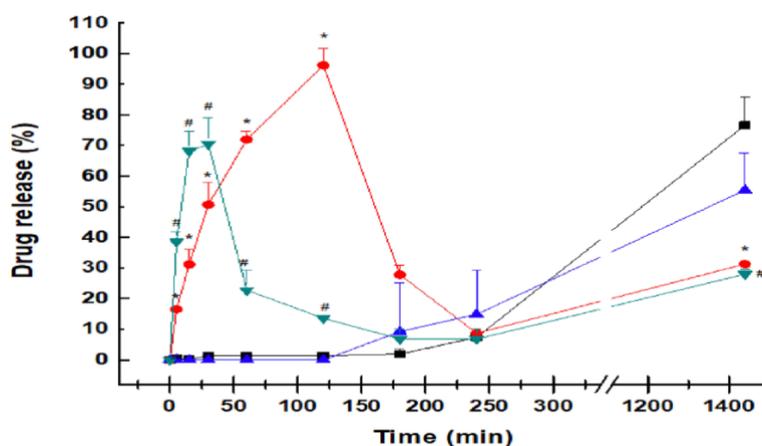


Fig. 19 Perfiles de disolución de los distintos medicamentos: mini comprimidos impresos esféricos de ritonavir (■), mini comprimidos impresos esféricos de lopinavir(▲) comprimidos Kaletra de ritonavir(●), comprimidos kaletra de lopinavir (▼) (Kara et al., 2022).

El objetivo de fabricar un medicamento basados en dispersiones sólidas amorfas, con una liberación sostenida a pH intestinal con una forma farmacéutica pequeña y sin tener que usar tratamientos perjudiciales para la degradación del fármaco como la HME se consiguió notablemente. Esto podría suponer la implementación de esta técnica en farmacias hospitalarias, ya que se podría fabricar cada minitabla en 6 minutos, produciéndose en 3 horas la medicación de un mes.

4.4.4. Parches transdérmicos

La técnica EDP se empleó con éxito por primera vez para producir parches transdérmicos basados en EVA. Se seleccionaron EVA 4030AC y EVA 1821A al 70% como matrices poliméricas debido a sus diferentes propiedades fisicoquímicas influenciadas por el contenido en porcentaje de acetato de vinilo (40 % de VA y 18 % de VA, respectivamente). Se eligieron Ibuprofeno y diclofenaco sódico al 30% como fármacos modelo para demostrar la adaptabilidad de diferentes grados de EVA a fármacos con comportamientos térmicos significativamente diferentes, para garantizar la capacidad de impresión del parche deseado.

Estableciendo 1 gramo de compuesto activo en el parche impreso 3D, consiguiendo dos mezclas de aproximadamente 3,5 gramos cada una.

Para ello, se imprimió diclofenaco sódico en asociación con EVA 1821A, ya que este fármaco tiene una temperatura de fusión más alta que el ibuprofeno, que se asoció a EVA 4030AC.

La principal función del EVA es controlar la velocidad de paso del fármaco a través del parche, ofreciendo entre otras cualidades versatilidad y facilidad de extrusión transición vítrea (Samaro et al., 2021).

La impresión se llevó a cabo mediante una impresora 3D EDP (3D cultures). La temperatura de impresión fue distinta para ambos fármacos. Para el diclofenaco se utilizó una temperatura más elevada.

Mediante un calibrador digital se pesaron y midieron los parches impresos sin mostrar diferencias significativas, lo que indica una buena reproducibilidad del proceso. Los parches que estaban cargados con fármaco presentaban un aspecto blanquecino. El diclofenaco sódico se mezcló bien con el polímero de EVA y se consiguió una gran uniformidad de contenido. Por el contrario, el ibuprofeno se había depositado parcialmente en la superficie del parche.

La liberación de fármacos se probó en una mezcla de etanol al 50%. Ambas formulaciones mostraron una liberación exponencial en las primeras 6 horas de ensayo y poco a poco la liberación pasó a ser constante, probablemente por la disolución rápida de las moléculas del fármaco que estaban en la superficie y más adelante las moléculas ya tenían que atravesar la membrana de EVA (Tang et al., 2010).

La liberación del ibuprofeno alcanzó los 366,65mg y la del diclofenaco 49,26mg, lo que corrobora que la proporción del polímero VA afecta a la velocidad de liberación, incrementándose la permeabilidad con el incremento de VA.

En conclusión, ambas formulaciones mostraron una gran reproducibilidad, asegurando una estabilidad térmica y una flexibilidad adecuada para el correcto uso de los parches.

Por ende, al unir las propiedades físicoquímicas y mecánicas versátiles del excipiente EVA con la facilidad de uso de la tecnología EDPDPE, se considera que los parches transdérmicos basados en EVA impresos en 3D tienen el potencial de ser escalables para su aplicación práctica en oficinas de farmacia y hospitales.

5. CONCLUSIONES

Según los objetivos establecidos en este estudio y basándonos en la información recopilada a través de la revisión bibliográfica realizada, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- 1) El proceso de impresión 3D mediante EDP consiste en la adición de la formulación a la impresora para que se imprima directamente tras pasar por una extrusora de un solo tornillo en posición vertical. La mezcla fundida se extruye por la boquilla, que se mueve en las 3 dimensiones para imprimir el medicamento capa por capa directamente sobre la base de la impresora.
- 2) Dentro de las técnicas de impresión 3D basadas en la extrusión, la EDP se plantea como una técnica sencilla y rápida de aplicar puesto que evita el paso previo de elaboración de filamentos requerido para la impresión FDM, lo que implica una reducción de tiempo y coste de producción. Este hecho la convierte en una excelente candidata para su uso en hospitales y oficinas de farmacia o bien para desarrollar medicamentos que se vayan a emplear en ensayos clínicos.
- 3) Hasta el momento se han desarrollado 4 impresoras diferentes para poder llevar a cabo la EDP. Las impresoras que se emplean para esta técnica pueden adaptarse para ser empleadas en otras técnicas de impresión 3D al cambiarse el cabezal de impresión.
- 4) Entre los excipientes que se han ensayado para la técnica EDP destacan polímeros formadores de matriz como el HPC, HPMC, HPMCAS o Copovidona, plastificantes como el PEG 4000, PEG 6000 o citrato de trietilo, lubricantes como el estearato de magnesio y otros excipientes como surfactantes y ciclodextrinas.
- 5) Hasta el momento se han imprimido con éxito medicamentos basados en diferentes formas farmacéuticas como printlets, miniprintlets, miniprintlets esféricos o parches transdérmicos.
- 6) La viabilidad de esta técnica para elaborar dispersiones sólidas de fármaco se ha demostrado en algunos de los estudios analizados en los que se observa la amorfización del fármaco empleado.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Aghda H, Zhang N, Wang Y, Lu J, Pillai A, Carrasco C, et al. A Novel 3D Printing Particulate Manufacturing Technology for Encapsulation of Protein Therapeutics: Sprayed Multi Adsorbed-Droplet Reposing Technology (SMART). *Bioengineering* 2022, Vol 9, Page 653. 2022 Nov 5 ;9(11):653.
2. Azizi Macheuposhti S, Mohaved S, Narayan RJ. Inkjet dispensing technologies: recent advances for novel drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019 Feb 1 ;14(2):101–13.
3. Best BM, Capparelli E V., Diep H, Rossi SS, Farrell MJ, Williams E, et al. Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Dec 12 ;58(4):385.
4. Boehm RD, Miller PR, Daniels J, Stafslie S, Narayan RJ. Inkjet printing for pharmaceutical applications. *Materials Today*. 2014 Jun 1;17(5):247-52.
5. Boniatti J, Januskaite P, da Fonseca LB, Viçosa AL, Amendoeira FC, Tuleu C, et al. Direct Powder Extrusion 3D Printing of Praziquantel to Overcome Neglected Disease Formulation Challenges in Paediatric Populations. *Pharmaceutics* 2021, Vol 13, Page 1114 . 2021 Jul 21 ;13(8):1114.
6. Borandeh S, van Bochove B, Teotia A, Seppälä J. Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Jun 1;173:349–73.
7. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares?. In *Mayo clinic proceedings* 2011 Apr 1 (Vol. 86, No. 4, pp. 304-314). Elsevier.
8. Coulibaly JT, Panic G, Silué KD, Kovač J, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged and school-aged children infected with *Schistosoma mansoni*: a randomised controlled, parallel-group, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Glob Health*. 2017 Jul 1 ;5(7):e688–98.
9. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM. Inkjet printing for pharmaceuticals—a review of research and manufacturing. *International journal of pharmaceutics*. 2015 Oct 30;494(2):554-67.

10. Externbrink A, Sharan S, Sun D, Jiang W, Keire D, Xu X. An in vitro approach for evaluating the oral abuse deterrence of solid oral extended-release opioids with properties intended to deter abuse via chewing. *Int J Pharm.* 2019 Apr 20;561:305–13.
11. Fadda HM, Basit AW. Dissolution of pH responsive formulations in media resembling intestinal fluids: Bicarbonate versus phosphate buffers. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2005;15(4):273–9.
12. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2016 Feb 29 ;499(1–2):376–94.
13. Goyanes A, Allahham N, Trenfield SJ, Stoyanov E, Gaisford S, Basit AW. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. *Int J Pharm.* 2019 Aug 15;567:118471.
14. 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. *J Control Release.* 2016 Jul 28 234:41–8.
15. Goyanes A, Fina F, Martorana A, Sedough D, Gaisford S, Basit AW. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International journal of pharmaceuticals.* 2017 Jul 15;527(1-2):21-30.
16. Goyanes A, Hatton GB, Merchant HA, Basit AW. Gastrointestinal release behaviour of modified-release drug products: Dynamic dissolution testing of mesalazine formulations. *Int J Pharm.* 2015 Apr 30;484(1–2):103–8.
17. Herbada RS, Torres-Suárez AI, Otero-Espinar FJ, Fraguas-Sanchez AI, Lopez-Cabarcos E, Rubio-Retama J, et al. Matrix tablets based on a novel poly (magnesium acrylate) hydrogel for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Int J Pharm.* 2021 Oct 25;608:121121.
18. Hoekstra PT, Casacuberta-Partal M, van Lieshout L, Corstjens PLAM, Tsonaka R, Assaré RK, et al. Efficacy of single versus four repeated doses of praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in school-aged children from Côte d’Ivoire based on

- Kato-Katz and POC-CCA: An open-label, randomised controlled trial (RePST). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Mar 1;14(3).
19. Javaid M, Haleem A. Current status and applications of additive manufacturing in dentistry: A literature-based review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019 Jul 1 9(3):179.
 20. Keeley A, Teo M, Ali Z, Frost J, Ghimire M, Rajabi-Siahboomi A, et al. In Vitro Dissolution Model Can Predict the in Vivo Taste Masking Performance of Coated Multiparticulates. *Mol Pharm*. 2019 May 6;16(5):2095–105.
 21. Laquintana V, Asim MH, Lopodota A, Cutrignelli A, Lopalco A, Franco M, et al. Thiolated hydroxypropyl- β -cyclodextrin as mucoadhesive excipient for oral delivery of budesonide in liquid paediatric formulation. *Int J Pharm*. 2019 Dec 15;572:118820.
 22. Malebari AM, Kara A, Khayyat AN, Mohammad KA, Serrano DR. Development of Advanced 3D-Printed Solid Dosage Pediatric Formulations for HIV Treatment. *Pharmaceuticals* 2022, Vol 15, Page 435. 2022 Mar 31;15(4):435.
 23. Maniruzzaman M, Boateng JS, Chowdhry BZ, Snowden MJ, Douroumis D. A review on the taste masking of bitter APIs: hot-melt extrusion (HME) evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. 2014;40(2):145–56.
 24. Maurizii G, Moroni S, Khorshid S, Aluigi A, Tiboni M, Casettari L. 3D-printed EVA-based patches manufactured by direct powder extrusion for personalized transdermal therapies. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023 Mar 25;635:122720.
 25. Meyer T, Sekljic H, Fuchs S, Bothe H, Schollmeyer D, Miculka C. Taste, a new incentive to switch to (R)-praziquantel in schistosomiasis treatment. *PLoS neglected tropical diseases*. 2009 Jan 13;3(1):e357.
 26. Miller DA, DiNunzio JC, Yang W, McGinity JW, Williams RO. Enhanced In Vivo Absorption of Itraconazole via Stabilization of Supersaturation Following Acidic-to-Neutral pH Transition. 2008 Aug;34(8):890–902.
 27. Moroni S, Khorshid S, Aluigi A, Tiboni M, Casettari L. Poly(3-hydroxybutyrate): A potential biodegradable excipient for direct 3D printing of pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 2022 Jul 25;623.

28. Münster M, Mohamed-Ahmed AHA, Immohr LI, Schoch C, Schmidt C, Tuleu C, et al. Comparative in vitro and in vivo taste assessment of liquid praziquantel formulations. *Int J Pharm.* 2017 Aug 30;529(1–2):310–8.
29. Ong JJ, Awad A, Martorana A, Gaisford S, Stoyanov E, Basit AW, et al. 3D printed opioid medicines with alcohol-resistant and abuse-deterrent properties. *Int J Pharm.* 2020 Apr 15;579:119169.
30. Pistone M, Racaniello GF, Arduino I, Laquintana V, Lopalco A, Cutrignelli A, Rizzi R, Franco M, Lopodota A, Denora N. Direct cyclodextrin-based powder extrusion 3D printing for one-step production of the BCS class II model drug niclosamide. *Drug Delivery and Translational Research.* 2022 Aug;12(8):1895-910.
31. Pistone M, Racaniello GF, Rizzi R, Iacobazzi RM, Arduino I, Lopalco A, Lopodota AA, Denora N. Direct cyclodextrin based powder extrusion 3D printing of budesonide loaded mini-tablets for the treatment of eosinophilic colitis in paediatric patients. *International Journal of Pharmaceutics.* 2023 Jan 7:122592.
32. Rabito MF, Reis AV, Reis Freitas AD, Tambourgi EB, Cavalcanti OA. A pH/enzyme-responsive polymer film consisting of Eudragit® FS 30 D and arabinoxylane as a potential material formulation for colon-specific drug delivery system. *Pharmaceutical Development and Technology.* 2012 Aug 1;17(4):429-36.
33. Rahim TN, Abdullah AM, Md Akil H. Recent developments in fused deposition modeling-based 3D printing of polymers and their composites. *Polymer Reviews.* 2019 Oct 2;59(4):589-624. review of research and manufacturing. *Int J Pharm.* 2015 Oct 30 ;494(2):554–67.
34. Samaro A, Shaqour B, Goudarzi NM, Ghijs M, Cardon L, Boone MN, et al. Can filaments, pellets and powder be used as feedstock to produce highly drug-loaded ethylene-vinyl acetate 3D printed tablets using extrusion-based additive manufacturing? *Int J Pharm.* 2021 Sep 25;607:120922.
35. Sánchez-Guirales SA, Jurado N, Kara A, Lalatsa A, Serrano DR. Understanding direct powder extrusion for fabrication of 3D printed personalised medicines: A case study for nifedipine minitables. *Pharmaceutics.* 2021 Sep 29;13(10):1583.

36. Sen K, Mehta T, Sansare S, Sharifi L, Ma AW, Chaudhuri B. Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process—a review. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021 Oct 1;177:113943.
37. Silva JC, de Souza Bernardes MV, Melo FL, Sá MP, Carvalho BM. Praziquantel versus praziquantel associated with immunomodulators in mice infected with schistosoma mansoni: A systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*. 2020 Apr 1;204:105359.
38. Tang M, Hou J, Lei L, Liu X, Guo S, Wang Z, et al. Preparation, characterization and properties of partially hydrolyzed ethylene vinyl acetate copolymer films for controlled drug release. *Int J Pharm*. 2010 Nov 15;400(1–2):66–73.
39. Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 May 1;39(5):440–51.
40. Vithani K, Goyanes A, Jannin V, Basit AW, Gaisford S, Boyd BJ. An Overview of 3D Printing Technologies for Soft Materials and Potential Opportunities for Lipid-based Drug Delivery Systems. *Pharm Res*. 2019 Jan 1;36(1).
41. Wang NW, Hsieh H, Yang YJ. Successful montelukast treatment in an infant with steroid-resistant eosinophilic colitis. *Case Reports in Gastroenterology*. 2021;15(1):389-94.
42. Young AM, Havens JR, Leukefeld CG. Route of administration for illicit prescription opioids: a comparison of rural and urban drug users. *Harm reduction journal*. 2010 Dec;7:1-7.