



*Desarrollo y evaluación  
de filamentos poliméricos con  
fármaco mediante extrusión para  
impresión 3D  
de medicamentos*

Jesús Alonso Cañizal

Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Máster

Máster en Especialización Profesional en Farmacia

Especialidad en industria farmacéutica

**Título del trabajo:** Desarrollo y evaluación de filamentos poliméricos con fármaco mediante extrusión para impresión 3D de medicamentos

**Autor:** Jesús Alonso Cañizal

**Lugar y fecha de presentación:** Sevilla, 12 de Julio de 2019

**Departamento:** Farmacia y Tecnología farmacéutica

**Tutor:** Marta Casas Delgado



**Marta Casas Delgado**, Profesora del Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado ***Desarrollo y evaluación de filamentos poliméricos con fármaco mediante extrusión para impresión 3D de medicamentos*** ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica durante el curso académico 2018/19, constituyendo la memoria que presenta el graduado **Jesús Alonso Cañizal** como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad en industria farmacéutica, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a ... de Julio de 2019

Fdo.: Marta Casas Delgado

Vº Bº

Fdo.: María Luisa González Rodríguez  
Directora del Departamento

## Resumen

La impresión 3D ha demostrado ser una de las tecnologías actuales con mayor crecimiento debido a sus múltiples aplicaciones, desde industria hasta alimentación, incluso a nivel farmacéutico, ayudando, por ejemplo, a crear nuevos sistemas farmacéuticos.

Una de las técnicas más utilizadas de impresión 3D es la FDM (*Fused deposition modeling*) por sus múltiples ventajas como su bajo coste, sencillez y versatilidad. La FDM consiste en la extrusión de un filamento que se va depositando capa a capa hasta formar un modelo previamente diseñado digitalmente. Para que los sistemas elaborados sean farmacéuticos estos filamentos pueden ser cargados previamente con fármaco mediante la técnica de extrusión por fusión en caliente (HME), combinando así el polímero con el principio activo.

El objetivo del trabajo fue el desarrollo y caracterización de filamentos poliméricos cargados con fármaco mediante extrusión, para su uso en la tecnología de impresión 3D por FDM. Para ello, se realizaron filamentos con distintas proporciones de mezclas binarias del poliuretano Tecoflex™ EG72D e ibuprofeno, desde el 20% hasta el 50% de fármaco. Estos filamentos han sido caracterizados desde el punto de vista físico y biofarmacéutico. Asimismo, se elaboraron sistemas farmacéuticos con aquellos filamentos que poseían características adecuadas para su impresión 3D por la técnica de FDM, y se llevó a cabo la caracterización biofarmacéutica de estos sistemas.

Por último, se ha realizado el ajuste cinético de los resultados de disolución según varios modelos y se ha establecido el punto crítico del umbral de percolación de ibuprofeno en los filamentos, de acuerdo con la teoría de la percolación.

En conclusión, es posible elaborar filamentos con una amplia variedad de mezclas de diferentes proporciones, si bien no todos presentan las mismas características. Pese a la necesidad de optimizar ciertos aspectos, la impresión 3D presenta grandes posibilidades de futuro al sector farmacéutico.

**Palabras clave:** impresión 3D, ibuprofeno, polímero, extrusión, FDM

## Abstract

3D printing has proved to be one of the fastest growing technologies due to its multiple applications, from industry to food, even at pharmaceutical level, helping, for example, to create new pharmaceutical systems.

One of the most used techniques of 3D printing is the FDM (Fused deposition modeling) for its multiple advantages such as its low cost, simplicity and versatility. The FDM consists in the extrusion of a filament that is deposited layer by layer until forming a previously digitally designed model. In order to elaborate pharmaceutical systems, these filaments can be pre-loaded with drug using the hot melt extrusion technique (HME), combining the polymer with the active principle.

The objective of this work was the development and characterization of polymeric filaments loaded with drug by extrusion, for its use in 3D printing technology by FDM. For this reason, filaments with different proportions of binary mixtures of polyurethane Tecoflex™ EG72D and ibuprofen were made, from 20% to 50% of drug load. These filaments have been characterized from physical and biopharmaceutical point of view. Likewise, pharmaceutical systems were developed with filaments that had adequate characteristics for 3D printing by the FDM technique, and the biopharmaceutical characterization of these systems was carried out.

Finally, kinetic adjustment of the dissolution results has been carried out according to several models and the critical point of the percolation threshold of ibuprofen in the filaments has been established, according to the percolation theory.

In conclusion, it is possible to make filaments with a wide variety of mixtures of different proportions, although all filaments do not have the same characteristics. Despite the need to optimize certain aspects, 3D printing presents great possibilities for the future of the pharmaceutical sector.

**Keywords:** 3D printing, ibuprofen, polymer, extrusion, FDM.

# ÍNDICE

Resumen.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	7
Impresión 3D.....	7
HME.....	11
Poliuretanos.....	13
DSC.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
Materiales.....	19
EG72D.....	19
Ibuprofeno.....	20
Otros materiales.....	22
Métodos.....	22
Pulverización del polímero.....	22
Realización de la mezcla y granulación.....	23
Formación del filamento.....	24
DSC.....	25
Ensayo de disolución.....	26
Realización de los imprimidos.....	26
Ajuste cinético.....	27
Determinación del umbral de percolación.....	28
4. RESULTADOS.....	29
DSC.....	29
Filamentos.....	35
Ensayos de disolución.....	37
Sistemas impresos en 3D: <i>Imprimidos</i> .....	39
5. DISCUSIÓN.....	41
Mezclas.....	41
DSC.....	41
Filamentos.....	42
Ensayos de disolución.....	44

Ajuste cinético .....	45
<i>Imprimidos</i> .....	48
6. CONCLUSIONES .....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52
ANEXO .....	56

## 1. INTRODUCCIÓN

### Impresión 3D

El desarrollo de fármacos de dosis bajas (estrecho margen terapéutico), el aumento de la concienciación sobre la farmacogenómica o la necesidad de formular nuevas combinaciones de principios activos nos conducen a desarrollar nuevas formas de preparar medicamentos más allá de la fabricación en masa de un rango limitado de dosis (Goyanes et al., 2015). Una de estas nuevas formas es la impresión 3D.

La impresión 3D es una técnica que permite construir o formar objetos mediante la acumulación de capas.

El origen de la impresión 3D se remonta hasta el año 1984, cuando Charles Hull patentó la estereolitografía (SLA), un sistema que partiendo de datos digitales permite crear un modelo en 3D, mejorando y adaptando las impresoras de inyección de tinta. Más adelante, en 1988, se desarrollan nuevas técnicas de impresión, como el sinterizado selectivo por láser (SLS) desarrollado por Carl Deckard, que consiste en fundir polvo del material con láser para dar forma al objeto de impresión, o el modelado por deposición fundida (FDM), creada por Scott Crump mientras realizaba un juguete con una pistola de pegamento.

En 1992 se comercializó el primer modelo de impresora 3D, que utilizaba la técnica SLA.

En 1999 un grupo de investigadores del Wake Forest de medicina regenerativa consiguieron crear una vejiga mediante técnicas de impresión 3D.

En 2005 el movimiento Rep-rap publica un proyecto de código abierto de una impresora 3D autorreplicable, comenzando la expansión de esta tecnología.

A partir de 2009, al finalizar la patente de la FDM se popularizó la impresión 3D llegando a usuarios a nivel doméstico (*on3dprinting.com*, 2013; *diwo.bq.com*, 2015; *3dfils.com*, 2018; *impresoras3d.com*, 2018; *createbot.mx*).

En el año 2015 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprueba el primer medicamento por impresión 3D, *Spritam*<sup>®</sup>, un medicamento con principio activo

levetiracetam, utilizado para tratar algunos tipos de convulsiones en pacientes epilépticos (spritam.com, 2019).

Actualmente, existen diversas técnicas de impresión 3D como la impresión de tinta (IP), estereolitografía (SLA), sinterizado selectivo por láser (SLS), procesamiento digital de luz (DLP), curado en base sólida, fabricación laminada o FDM (diwo.bq.com, 2015; Pietrzak et al., 2015).

Para todas ellas es necesario realizar previamente mediante ordenador el elemento a imprimir (Barnatt, 2013) y se emplean diversos tipos de materiales como polímeros termoplásticos, ceras, arcillas o pastas (Awad et al., 2018).

Esta técnica, relativamente moderna, tiene un gran campo de aplicación en el ámbito de la farmacia y la medicina, desde distribuir un fármaco sobre una matriz hasta crear una nueva forma de dosificación, dosificar fármacos con un estrecho margen terapéutico e incluso tratamientos personalizados a los pacientes (Goyanes et al., 2014).

El modelado por deposición fundida (FDM), es una de las técnicas más utilizadas en el campo de la impresión 3D. En esta técnica un filamento de material es introducido en un cabezal extrusor, el cual se encuentra a alta temperatura, que va fundiéndolo y depositándolo en la superficie de trabajo (Norman et al., 2017). La primera capa se deposita sobre la plataforma de la impresora mientras que las sucesivas se van sobreponiendo a la anterior. Cada vez que una capa termina se ajusta la distancia entre la plataforma y el cabezal extrusor de forma que la siguiente capa se deposite justo encima de la anterior (Figura 1).

En ocasiones, cuando la capa superior es mayor que la anterior es necesario añadir un soporte a las piezas para que puedan ser correctamente impresas. Este soporte se realiza mediante un segundo cabezal extrusor, con un material que posteriormente pueda ser separado con facilidad de la pieza o que sea soluble en agua (McMains, 2005).

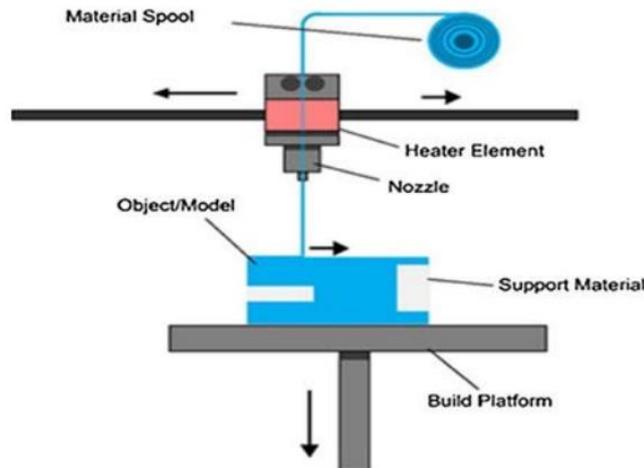


Figura 1. Esquema de una impresora 3D con la técnica de FDM (Fuente: 3dprint.com).

Una de las principales ventajas es que es posible añadir el fármaco al filamento de polímero. Este filamento suele tener un diámetro de 1.75-3 mm (Goyanes et al., 2014). Esta técnica nos permite imprimir objetos huecos, además de ser más económica que otras técnicas de impresión 3D y nos permite trabajar con una amplia gama de polímeros (Goyanes et al., 2015). Igualmente, la FDM nos permite controlar los perfiles de liberación de un fármaco controlando parámetros como la geometría, el polímero seleccionado o el porcentaje de fármaco (Martinez et al., 2017; Verstraete et al., 2018).

Aunque también presenta algunos inconvenientes como puede ser la lentitud de la impresora para piezas de gran tamaño, la limitación de trabajar con fármacos sensibles a la temperatura o que la carga de fármaco debe ser previa a la impresión (Kollamaram et al., 2018; Skowrya et al., 2015).

Los primeros filamentos comercializados eran de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o de ácido poliláctico (PLA), sin embargo, actualmente existe un gran campo de investigación en este aspecto debido a las propiedades físicas y mecánicas de otros materiales con los que realizar estos filamentos, como por ejemplo el acetato de polivinilo (PVA) (Melocchi et al., 2016).

Sin embargo, hasta el momento la cantidad de polímeros que han sido usados mediante la técnica de FDM es limitada (Verstraete et al., 2018) y la cantidad de

fármaco que estos pueden llevar rara vez supera el 30% (Goyanes et al., 2014). Esta proporción puede aumentarse con la inclusión de plastificantes que mejoren las propiedades mecánicas del filamento (Pietrzak et al., 2015). Inicialmente, muchos filamentos que se cargaban con fármaco se hacían por difusión pasiva en una solución, sin embargo, también es posible el desarrollo de filamentos poliméricos con principio activo mediante extrusión (*hot-melt extrusion*) (HME). Esta técnica consiste en la mezcla de los materiales a alta temperatura que, ayudados por un tornillo rotatorio, dan como resultado un producto uniforme con la forma que se le aplique (Goyanes et al., 2015).

El desarrollo de medicamentos mediante impresión 3D nos aporta tres principales ventajas respecto a las técnicas tradicionales de fabricación: mayor complejidad de la estructura del producto, personalización y fabricación bajo demanda (Norman et al., 2017).

## HME

Una de las técnicas empleadas para la fabricación de filamentos para FDM es la extrusión, también conocida por sus siglas en inglés HME (*Hot-Melt Extrusion*).

Se trata de un proceso a temperaturas elevadas en el que el material de interés es fundido y conducido hacia un orificio para obtener un producto con la forma deseada (Figura 2).

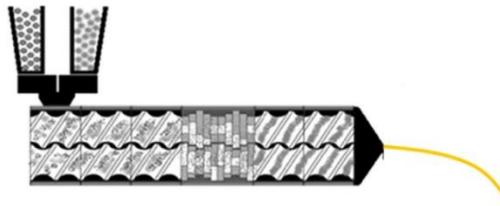


Figura 2. Proceso de HME (Fuente: Zhang et al., 2017).

HME es una técnica con un amplio interés en la industria farmacéutica. HME es uno de los métodos preferidos para la realización de dispersiones sólidas, ya que da lugar a extruidos con propiedades favorables. También tiene la ventaja de no requerir solventes orgánicos y poder ser usado en continuo (Sarode et al., 2013). Desde los años 80 ya se han registrado más de 300 patentes relacionadas con esta técnica y se ha demostrado viable para producir una amplia variedad de formas farmacéuticas (Goyanes et al., 2015).

El extrusor más simple y económico consta de un tornillo en el cual el material se transporta mediante arrastre. Existen también otros modelos formados por dos tornillos, que pueden ser corrotativas o contrarrotativas. Estas extrusoras de tornillo doble proporcionan una mejor mezcla y dispersión, además de ser más adecuadas para polímeros y principios activos sensibles a degradación termomecánica (Aho et al., 2015).

Hay dos factores en HME que van a limitar la extrusión de una mezcla de polímero y fármaco:

El primero de ellos es la temperatura de extrusión. En mezclas con un alto contenido en fármaco, si la temperatura se encuentra por encima de la temperatura

de fusión del principio activo la matriz, el polímero, no va a ser capaz de abarcar el fármaco fundido, dando como resultado un filamento con poca plasticidad. Además, un exceso de temperatura puede conducir a pérdidas de fármacos termosensibles, cambios polimórficos y degradaciones.

El segundo es la cantidad de polvo de la mezcla a extruir. Una gran cantidad de material a extruir por debajo de la temperatura de fusión del API dificulta el giro del tornillo. Asimismo, la fracción de poliuretano debe ser suficiente para garantizar la plasticidad durante el proceso térmico (Claeys et al., 2016).

## Poliuretanos

Los poliuretanos son el resultado de la reacción entre un tiol y un isocianato en presencia de una amina terciaria que actúa como catalizador. La gran acidez de los tioles permite minimizar la cantidad de catalizador utilizada y la alta nucleofilia de los aniones tiolato favorece la rapidez de la reacción con un alto rendimiento. Los polímeros creados por esta vía tienen gran uniformidad y unas propiedades mecánicas favorables (Ellson et al., 2018).

El primer poliuretano fue creado en 1937 a partir de la reacción de 1,6-diisocianatohexano y 1,4-butanodiol. A finales de la década de 1940 los poliuretanos empezaron a ser comercializados, debido entre otras razones a su densidad respecto al plástico y actualmente se encuentran entre los principales grupos de materiales usados en numerosos campos (Król, 2007).

La estructura química de los poliuretanos consiste en fragmentos de segmentos duros (*Hard Segments*) alternados en una fase continua de segmentos blandos (*Soft Segments*) (Figura 3). Los segmentos blandos están formados por poliésteres o poliéteres largos y flexibles y proporcionan elasticidad. Los segmentos duros están compuestos por 4,4'-metileno difenil diisocianato o por su forma hidrogenada y contribuyen a la fuerza del polímero (Claeys et al., 2016).

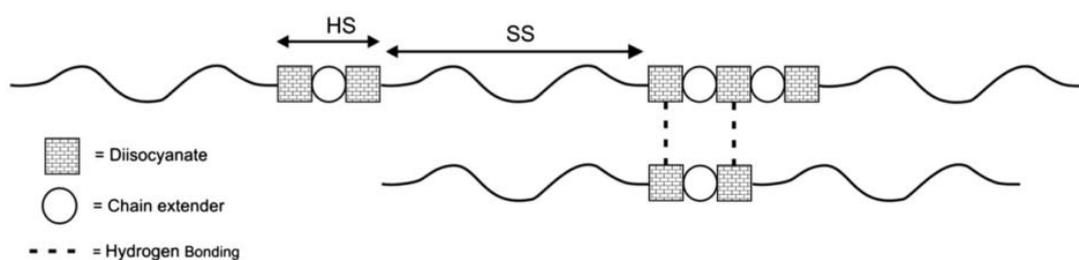


Figura 3. Esquema de la estructura de los poliuretanos (Claeys et al., 2016).

La síntesis de poliuretanos puede llevarse a cabo en una etapa o en dos etapas (prepolímero) (Figura 4). En la síntesis en una etapa los isocianatos, oligodiolos y extensores de cadena se mezclan a la vez. En la síntesis en dos etapas los isocianatos y oligodiolos reaccionan primero, originando lo que se conoce como prepolímeros,

añadiéndose después el extensor de cadena. La síntesis en una etapa es más rápida, pero el producto de la síntesis en dos etapas tiene una estructura más uniforme (Penczek et al., 1993).

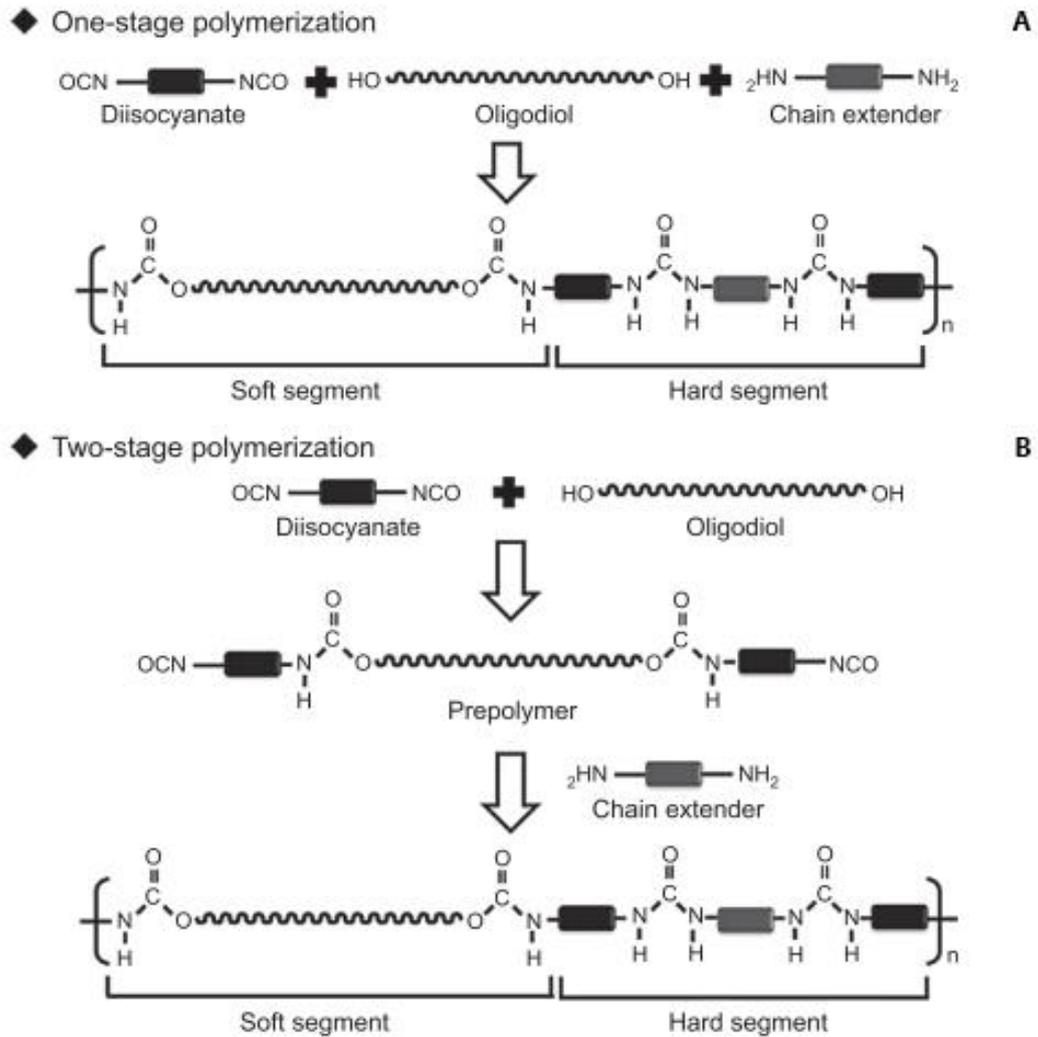


Figura 4. Proceso de síntesis de poliuretanos en una etapa (a) y en dos etapas (b) (Hung, Tseng and Hsu, 2016).

Los isocianatos utilizados en la síntesis de poliuretanos pueden ser aromáticos o alifáticos. Los isocianatos aromáticos tienen mayor reactividad y por lo general sus propiedades mecánicas son mejores, aunque poseen peor fotoestabilidad y mayor toxicidad. Por su parte, los isocianatos alifáticos tienen mejor fotoestabilidad y menor toxicidad (Hung et al., 2016).

Los poliuretanos basados en poliéteres tienen flexibilidad y resistencia a hidrólisis, así como mejores propiedades a baja temperatura, aunque tienen una menor estabilidad oxidativa y térmica.

Los poliuretanos basados en poliésteres tienen mejor resistencia mecánica y térmica, mientras que sí sufren degradación por hidrólisis.

Los poliuretanos basados en policarbonatos tienen buenas propiedades mecánicas, estabilidad térmica y resistencia a la hidrólisis (Hung et al., 2016).

En función de la temperatura podríamos clasificar los polímeros en tres grupos: termoestables, termoplásticos y elastómeros.

- Los termoestables son infusibles e insolubles.
- Los termoplásticos se dividen en amorfos, que presentan únicamente transición vítrea, y los semicristalinos, que presentan transición vítrea y fusión.
- Los elastómeros poseen propiedades intermedias entre los termoestables y los termoplásticos (González Arias and Torres Cabrera, 2014).

## DSC

La calorimetría diferencial de barrido, conocida por sus siglas en inglés DSC (*differential scanning calorimetry*) es una técnica termoanalítica en la cual se hace variar la temperatura de una muestra para registrar el calor evolucionado del proceso respecto al de una de referencia.

Existen dos tipos de DSC: de potencia compensada y de flujo de calor.

En el primero, un termómetro de platino mide la temperatura de la muestra y la referencia, teniendo cada una de ellas una resistencia que le aporte calor cuando sea necesario. Cuando se produce una diferencia de temperatura entre ambas se activa la resistencia correspondiente y midiendo esta corriente se determina el calor entregado por unidad de tiempo.

En la calorimetría de flujo de calor este se mide mediante la conductividad térmica entre la muestra y la referencia, siendo este un método de mayor estabilidad y gran sensibilidad.

Un DSC tiene tres partes bien diferenciadas. En la primera se calienta para alcanzar la temperatura de inicio y para igualar la temperatura de la muestra y la referencia. En la segunda parte se produce un calentamiento hasta la temperatura máxima determinada para el proceso. En la tercera parte se produce un enfriamiento hasta volver a la temperatura de inicio.

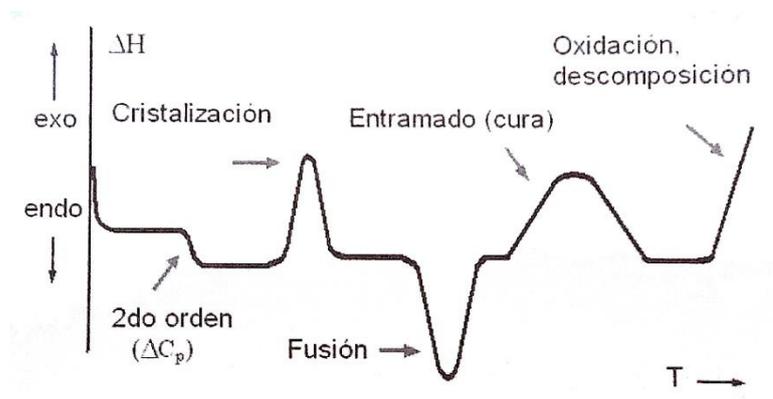


Figura 5. Principales procesos detectados por DSC en polímeros (Fuente: González Arias and Torres Cabrera, 2014).

El resultado del DSC es una gráfica en la que se refleja el flujo de calor en el eje de ordenadas y la temperatura en el eje de abscisas. Esta gráfica nos permite conocer datos como la temperatura de fusión, degradación, cristalización o temperatura de transición vítrea de un polímero (Figura 5).

La calorimetría diferencial de barrido se ha convertido en una importante herramienta para conocer las transiciones vítreas y cristalizaciones de plásticos y elastómeros (González Arias and Torres Cabrera, 2014).

## 2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el desarrollo y caracterización de filamentos poliméricos incorporando un principio activo mediante la técnica de extrusión para su utilización en impresión 3D por FDM de una forma farmacéutica, *imprimidos*.

Más detalladamente, este objetivo se desglosa en los siguientes:

- Elaboración de mezclas binarias fármaco/polímero en distintas proporciones.
- Desarrollo de filamentos en el equipo de extrusión *Filastruder* con las mezclas preparadas, analizando los puntos críticos del proceso.
- Caracterización física de los filamentos obtenidos.
- Caracterización biofarmacéutica de los filamentos.
- Diseño y realización de formas farmacéuticas impresas en 3D con los filamentos resultantes y posterior valoración.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### Materiales

##### EG72D

El polímero Tecoflex™ EG72D (Lubrizol, España) es un poliuretano termoplástico alifático de grado médico que se obtiene por la síntesis de metilen bis(p-ciclohexil isocianato), 1,4-butanodiol y poli(tetrametilenglicol).

Su rango máximo de temperatura por fundición es 177 - 232 °C. El EG72D tiene una dureza de 67 según el modelo D para dureza de Shore (Tabla 1) (Lubrizol, 2013).

La forma de presentación del polímero EG72D es en pellets, de color neutro y con un olor leve. Su densidad relativa es de 1-1,1.

En el análisis mecánico dinámico de Tecoflex EG-72D se observan dos relajaciones. El primer pico corresponde a la temperatura de transición vítrea de una fase mixta formada por segmentos duros y blandos y ocurre a 61°C. A 120 ° C tiene lugar la segunda relajación, que se corresponde con la transición vítrea de los segmentos duros (Cui et al., 2011).

Products & Properties	ASTM Test	EG-72D
Durometer (Shore Hardness)	D2240	67D
Specific Gravity	D792	1.11
Flexural Modulus (psi)	D790	92,000
Ultimate Tensile (psi)	D412	8,100
Ultimate Elongation (%)	D412	310
at 100% Elongation		3400
at 200% Elongation		4800
at 300% Elongation		7100
Mold Shrinkage (in/in)	D955	.004-.006

Tabla 1. Propiedades mecánicas del EG72D (Lubrizol, 2013).

La rigidez del TFX EG-72 cambia dramáticamente cuando la temperatura está por encima de la temperatura de transición vítrea. Cuando la temperatura se encuentra por debajo de la temperatura de transición vítrea, las cadenas de polímero adoptan un estado aleatorio de alta entropía. Por el contrario cuando se encuentra por

encima de la temperatura de transición vítrea, el polímero se deforma fácilmente en un estado de baja entropía, ya que las cadenas de polímero adquieren un estado más alineado (Atli et al., 2009).

## Ibuprofeno

Como fármaco modelo hemos utilizado ibuprofeno (Acofarma, España). El ibuprofeno es un fármaco perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Se utiliza en pacientes con dolor leve a moderado acompañado de inflamación, así como en pacientes de artritis reumatoide y osteoartritis.

Su nombre completo es ácido (2*RS*)-2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico, un derivado del ácido aril-propiónico con un carbono quiral en la posición alfa del propionato (Figura 4). Su apariencia es en forma de polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros (Real Farmacopea Española, 2015).

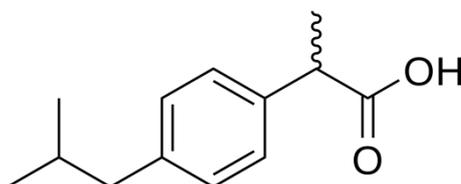


Figura 4. Estructura química del ibuprofeno.

El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de las ciclooxygenasas. Afecta por lo tanto a la COX1 y a la COX2, impidiendo la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, mediadores de la inflamación (Aristil Chéry, 2013).

Algunos de los efectos adversos más frecuentes de este fármaco son náuseas, vómitos, molestias epigástricas, cefaleas o visión borrosa.

Propiedades fisicoquímicas ibuprofeno	
Masa molar	206,29 g/mol
Punto de fusión	75-77.5 °C
Punto de ebullición	157 °C
pka	5,3
Solubilidad	25 mg/L a 25°C

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas del ibuprofeno.

Puede ser administrado por vía oral, parenteral o tópica. Tienen una vida media corta (<5h) y se une a proteínas plasmáticas al 99%. Se metaboliza en plasma e hígado y es eliminado por vía renal.

EL ibuprofeno tiene un bajo punto de fusión, siendo este de 76°C aproximadamente (Tabla 2).

El ibuprofeno tiene muy baja solubilidad en agua a pH ácido, sin embargo esta aumenta considerablemente a pH básico (tabla 3). El ibuprofeno también es altamente soluble en alcoholes, hidrocarburos clorados y dimetilsulfóxido (Higgins et al., 2001).

El ibuprofeno puede ser detectado por espectroscopía ultravioleta debido a las bandas de absorción del grupo fenilo, una en el rango de 255-275 nm y otro pico alrededor de 225nm (Higgins et al., 2001).

Composición del sistema	Solubilidad (mg/ml)
Agua destilada (pH 3)	<0,1
pH 1 (HCl)	<0,1
pH 4 (tampón fosfato)	<0,1
pH 6 (tampón fosfato)	1,0
pH 8 (tampón fosfato)	>100

Tabla 3. Solubilidad del ibuprofeno a distintos pH (Fuente: Higgins et al., 2001).

## Otros materiales

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E5 fue adquirido a Colorcon (Reino Unido).

Las sales  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{NaOH}$  fueron adquiridas a Acofarma (España).

## Métodos

### Pulverización del polímero

El polímero EG72D se presenta en forma de pellets, por lo que fue sometido a una pulverización.

La pulverización se llevó a cabo en un molino de cuchillas (Retsch, modelo ZM 200, Alemania) con un tamiz de 1 mm de luz de malla. Debido a la plasticidad del polímero y al calentamiento del equipo por la fricción de los pellets de polímero el proceso había que llevarlo a cabo añadiendo al mismo tiempo nitrógeno líquido ( $-173^\circ\text{C}$ ), así como la preparación previa del equipo también con nitrógeno líquido (Figura 6a). Antes de añadir el polímero al molino también hay que sumergirlo en nitrógeno. Se obtuvo el polímero en forma de polvo fino (Figura 6b).



Figura 6. Proceso de pulverización del polímero (a). Antes y después de la pulverización de EG72D (b).

## Realización de la mezcla y granulación

Se realizaron las siguientes mezclas de polímero EG72D e ibuprofeno:

- 80% polímero y 20% ibuprofeno.
- 70% polímero y 30% ibuprofeno.
- 60% polímero y 40% ibuprofeno.
- 50% polímero y 50% ibuprofeno.

Las cantidades de cada material se mezclaron durante 20 minutos en túbula, WAB modelo T2F (Suiza). Posteriormente se procedió a su granulación vía húmeda utilizando como aglutinante una solución al 5% de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5).

La solución de HPMC se preparó añadiendo lentamente y con agitación continua 2.5 g de HPMC en 50 ml de agua destilada, en una placa calefactora a una temperatura de 80°C.

Disponiendo la mezcla en un mortero se le iba añadiendo gota a gota la solución, sin dejar de agitar. A continuación se dejaba en estufa a 40°C hasta peso constante (Figura 7).

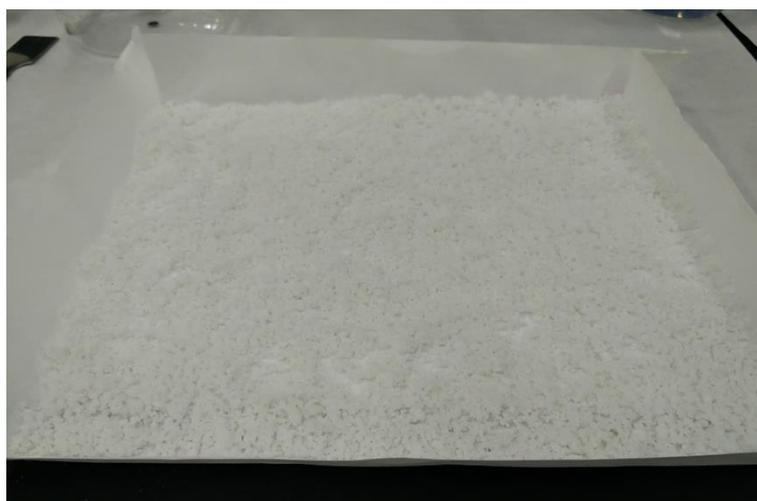


Figura 7. Mezcla de EG72D e ibuprofeno después de la granulación.

## Formación del filamento

Para la formación del filamento se utilizó un extrusor *Filastruder* (Estados Unidos).

*Filastruder* es un pequeño extrusor compuesto de motor, caja de protección, tornillo sin fin, camisa de acero para el tornillo, cabeza extrusora de 1.75mm, camisa de aislamiento, sensor de temperatura y ventiladores (Figura 8).

El modelo utilizado es el de número de serie 2995.

Sus características técnicas son:

- Tamaño: 18"x6"x4"
- Tasa de extrusión típica: 5-8 horas por kilogramo (dependiendo del material, diámetro y temperatura).
- Temperatura de extrusión: hasta 260°C.
- Potencia: 110-240 VCA, 50/60 Hz, pico de 60 vatios, promedio de 50 vatios



Figura 8. Equipo extrusor *Filastruder* (Fuente: [filastruder.com](http://filastruder.com)).

La mezcla se introdujo manualmente a través de la tolva de alimentación y fue arrastrada por un tornillo sin fin, que la desplazaba hasta la cabeza extrusora (Figura 9).

Mezcla	Tª de extrusión
80/20	120°C
70/30	120-130°C
60/40	120°C
50/50	110-115°C

Tabla 4. Temperatura de extrusión de las distintas mezclas.



Figura 9. Extrusión de un filamento de polímero y fármaco por la técnica HME en el equipo Filastruder.

Posteriormente, se realizó la caracterización física de los filamentos obtenidos midiendo su diámetro con calibre (VWR International, Bélgica).

Tras la extrusión de cada mezcla el equipo se limpió completamente para evitar contaminaciones, incluyendo cabezal, rejilla, tornillo y camisa. Para retirar los restos de polímero y fármaco el cabezal se introdujo en un horno mufla a 300°C.

## DSC

La calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo en un equipo Setaram-DSC 131 (Setaram, Francia). Los pocillos utilizados fueron de aluminio 30 µl con dimensiones 6,7x3 mm.

La fase 1 se llevó a cabo a 30°C.

La fase 2 se llevó a cabo de 30°C a 250° con una velocidad de 5°C/min en el caso del ibuprofeno, mezclas y filamentos, y hasta 350°C en el caso del polímero solo.

La fase 3 se realizó desde 250°C o 350°C según la muestra anteriormente comentada hasta los 30°C iniciales.

### **Ensayo de disolución**

El ensayo de disolución se llevó a cabo en un aparato USP II Sotax AT7 smart (Suiza) con 900 ml de buffer fosfato pH 7,2 a 37,5°C ±0,5 como medio de disolución. La velocidad de agitación fue de 50 rpm.

Se utilizaron 6 vasos para el ensayo de disolución por lo que fue necesario preparar 6L del medio de disolución de la siguiente manera: 1500 ml de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2M, 1050 ml de NaOH 0,2M y completar con agua destilada, comprobando y ajustando posteriormente el pH.

Las muestras tomadas fueron de 5 ml a los tiempos de 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 1440 y 2880 minutos. El porcentaje de fármaco liberado se cuantificó en un espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8453 (California, USA) a 222 nm con cubeta de cuarzo de 10 mm. El ensayo se realizó por triplicado para cada tipo de filamento.

Además, se llevó a cabo un ensayo con los sistemas impresos elaborados a partir de los filamentos con las mezclas 80/20 y 75/25.

### **Realización de los imprimidos**

Se utilizó una impresora REGEMAT 3D V1 (Regemat 3D S.L., España) (Figura 9).

Con los filamentos de la mezcla 80/20 que eran aptos para impresión realizamos *imprimidos* (Figura 10) con las siguientes características:

- Altura: 6 mm (17 capas)
- Diámetro: 10 mm
- Tamaño de poro: 0,6 x 0,6 mm
- Perímetros: 2
- SBL: 2
- Altura de capa: 0,35
- Temperatura: 140°C
- Velocidad de perímetro: 3 mm/s
- Velocidad relleno: 3 mm/s

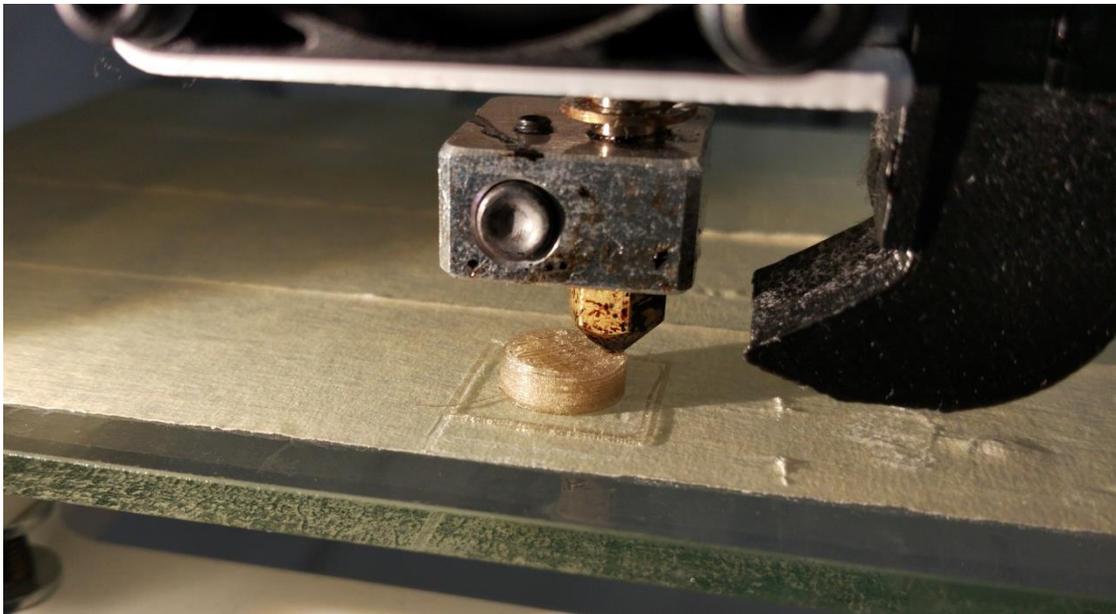


Figura 10. Impresora 3D realizando un *imprimido*

### Ajuste cinético

Con los resultados de los ensayos de disolución hasta el 60% de fármaco liberado, se calcularon las ecuaciones siguientes (I-IV) para determinar el modelo cinético que mejor se ajusta a la liberación del fármaco:

- Orden 0 (Ford et al., 1991)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 \cdot t \quad (I)$$

Siendo  $M_t/M_\infty$  la cantidad de fármaco liberado,  $k_0$  la constante de liberación y  $t$  el tiempo transcurrido.

- Higuchi (Higuchi, 1963)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2} \quad (II)$$

Donde  $M_t/M_\infty$  es la fracción del fármaco disuelto en el tiempo y  $K$  es la constante de velocidad de liberación.

- Korsmeyer (Korsmeyer et al., 1983)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_k t^n \quad (III)$$

Donde  $k_k$  es la constante de Korsmeyer, que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación,  $t$  es el tiempo de liberación y  $n$  es un indicador del mecanismo de liberación y tipo de matriz que se emplea.

- Peppas y Sahlin (Peppas y Sahlin, 1989):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad (IV)$$

Siendo  $k_1$  la constante de relajación,  $m$  el exponente de difusión de Fickian para un sistema de liberación controlada y  $K_2$  la constante de erosión/relajación.

### **Determinación del umbral de percolación**

De acuerdo con la teoría de la percolación, los puntos críticos representan discontinuidades en las propiedades del sistema, debido a la transición geométrica de fase de los componentes. Por ello, para la estimación del umbral de percolación del fármaco, se representaron las constantes cinéticas de orden cero, Higuchi, Korsmeyer y Peppas y Sahlin frente al porcentaje de fármaco evaluando las posibles discontinuidades asociadas a puntos críticos.

#### 4. RESULTADOS

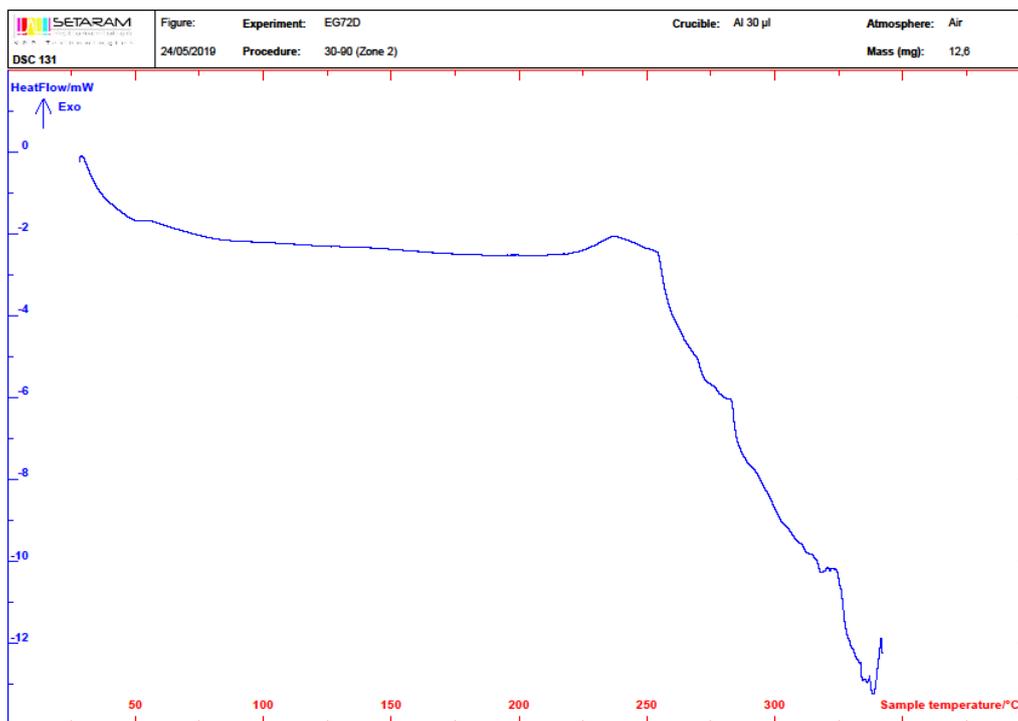
Para todas las mezclas elaboradas se realizaron con éxito los filamentos por HME.

A continuación se muestran los resultados de los análisis calorimétricos por DSC del polímero EG72D (Gráfica 1), ibuprofeno (Gráfica 2), HMPC E5 (Gráfica 3) y las distintas mezclas y sus respectivos filamentos (Gráficas 4-11).

También se muestran las medidas de diámetro de los distintos filamentos, desviación estándar y temperatura de extrusión (Tablas 5-11).

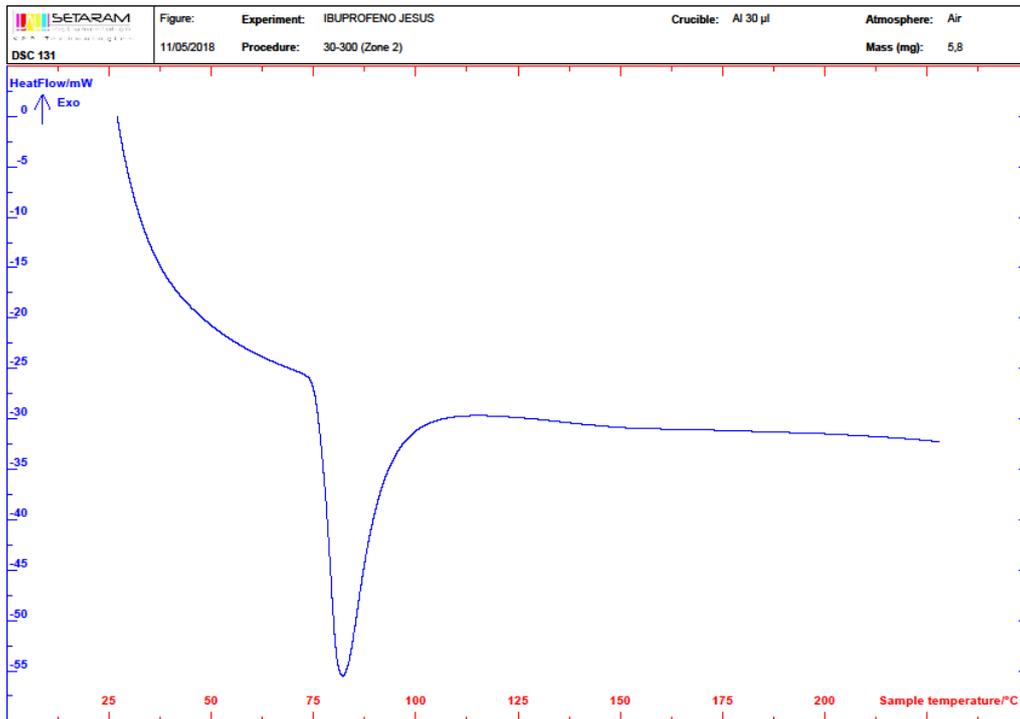
#### DSC

#### EG72D



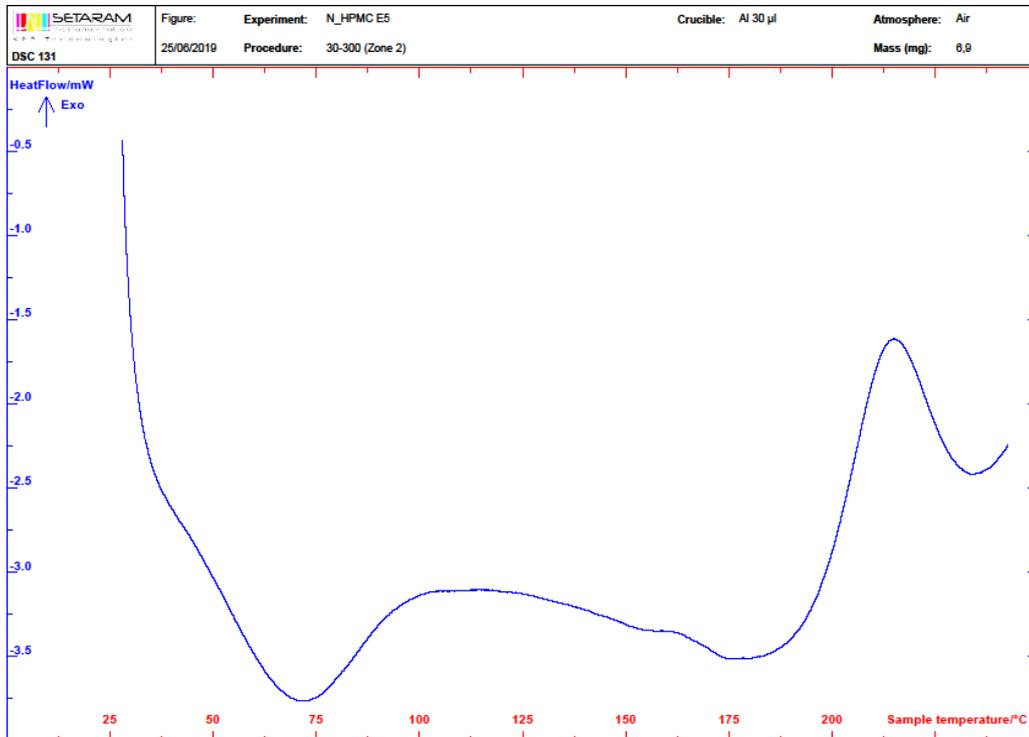
Gráfica 1. DSC del polímero EG72D.

# Ibuprofeno

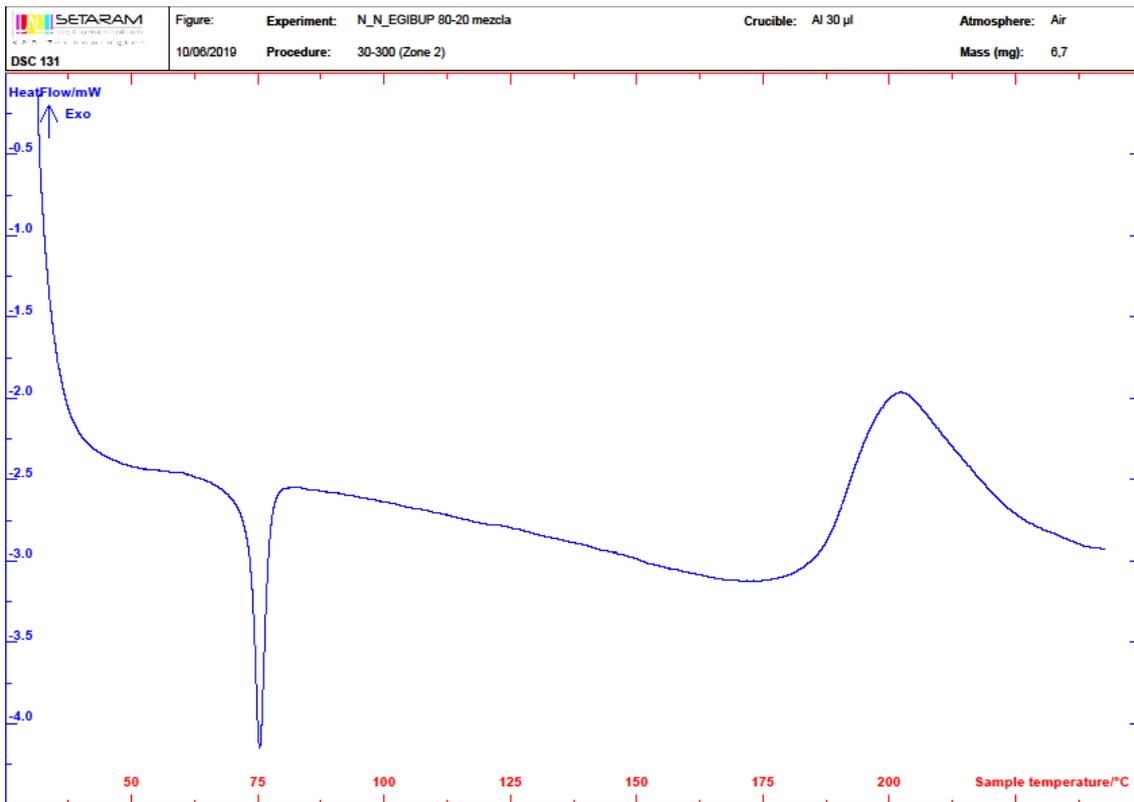


Gráfica 2. DSC del ibuprofeno.

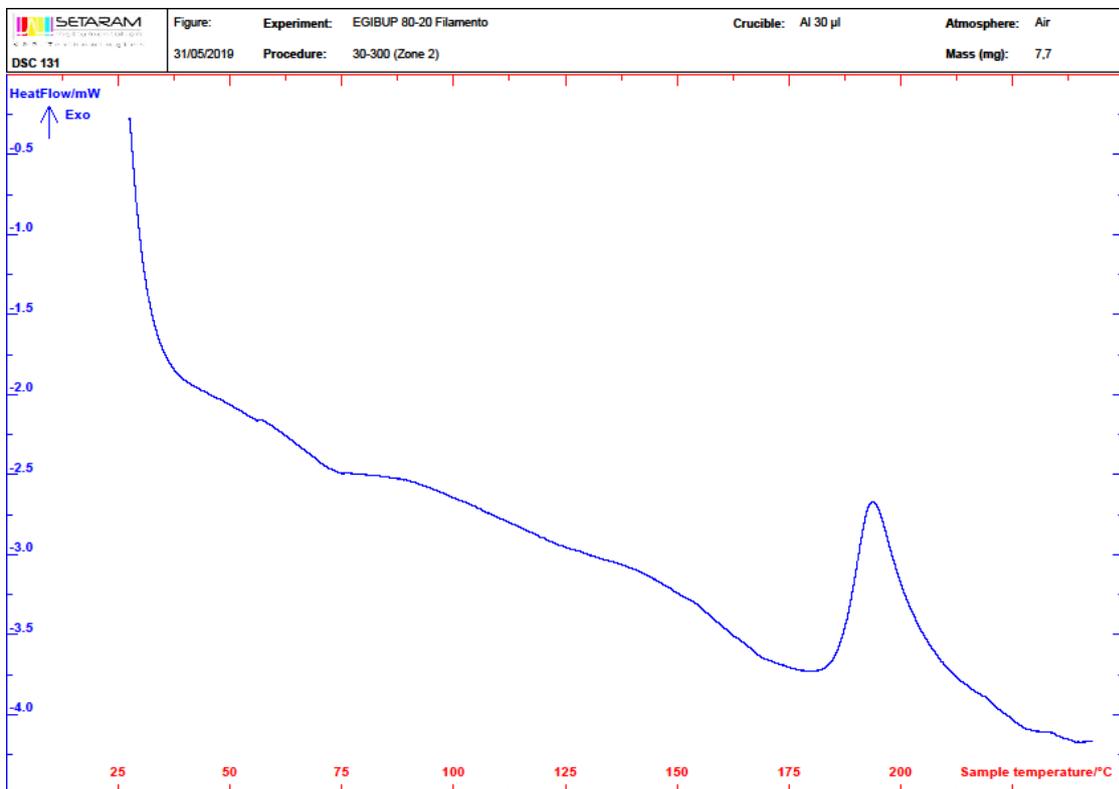
# HPMC E5



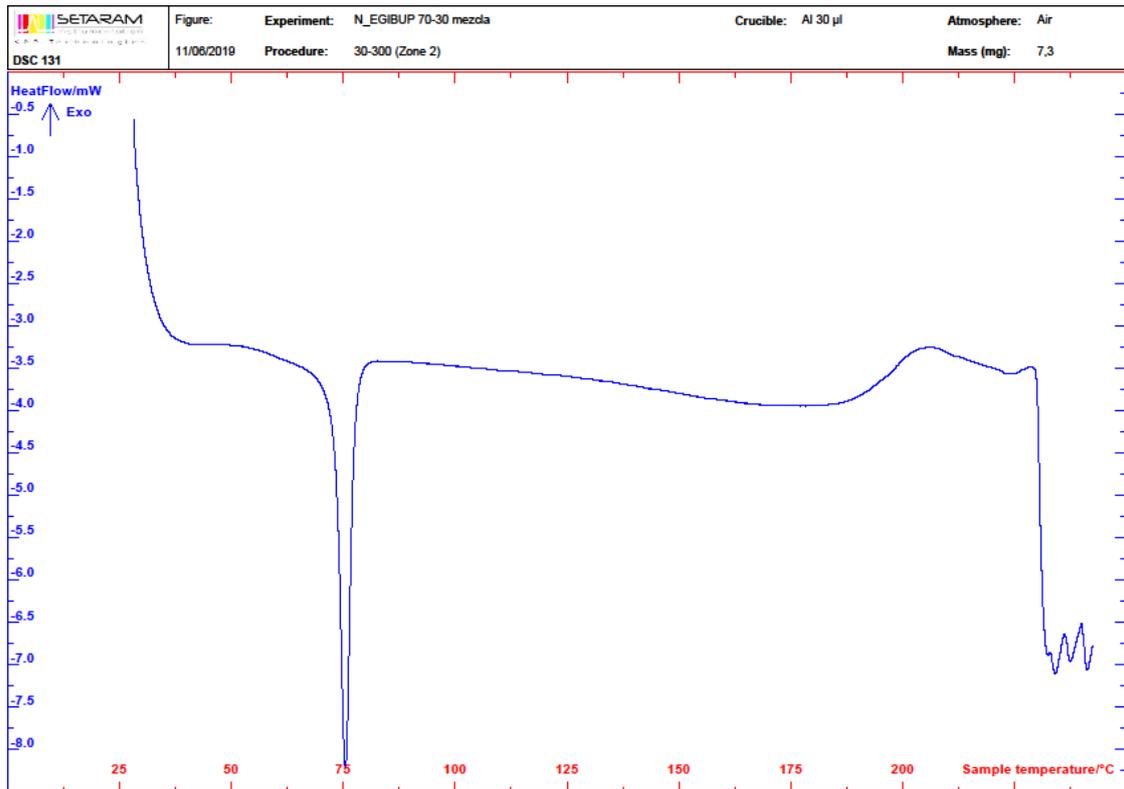
Gráfica 3. DSC de HPMC E5.



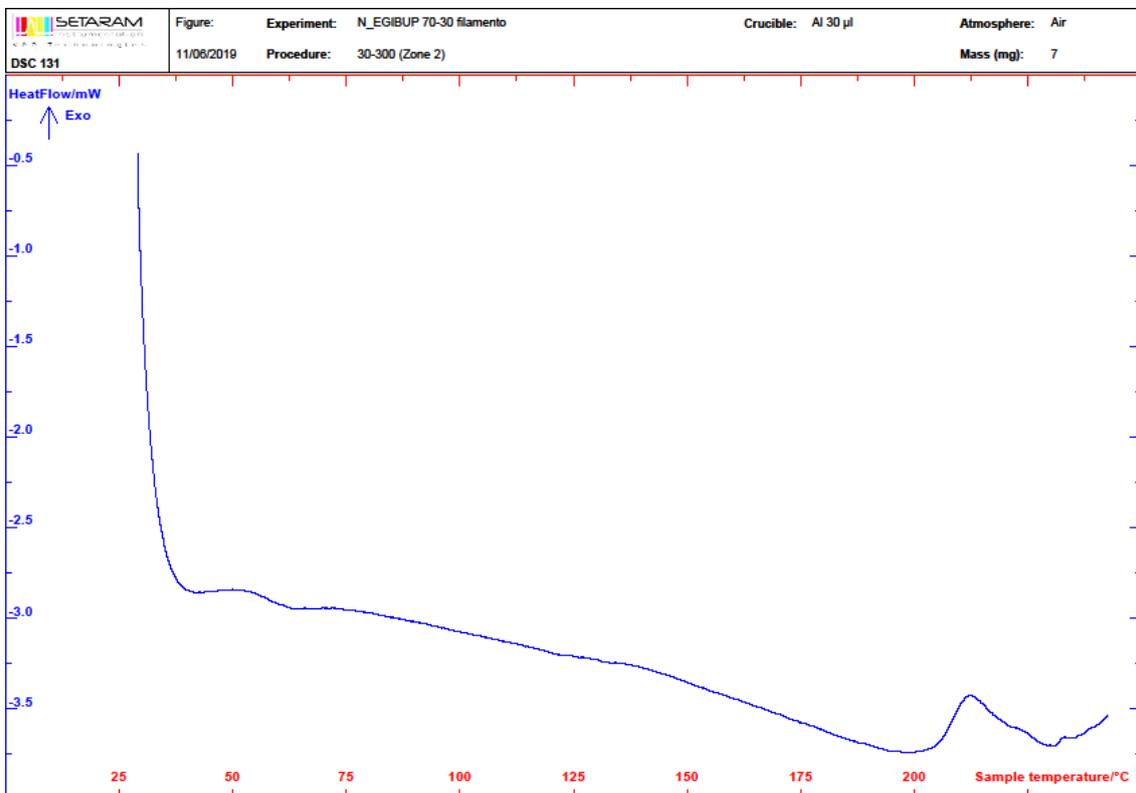
Gráfica 4. DSC de la mezcla 80/20 de EG72D e ibuprofeno.



Gráfica 5. DSC del filamento 80/20 de EG72D e ibuprofeno.

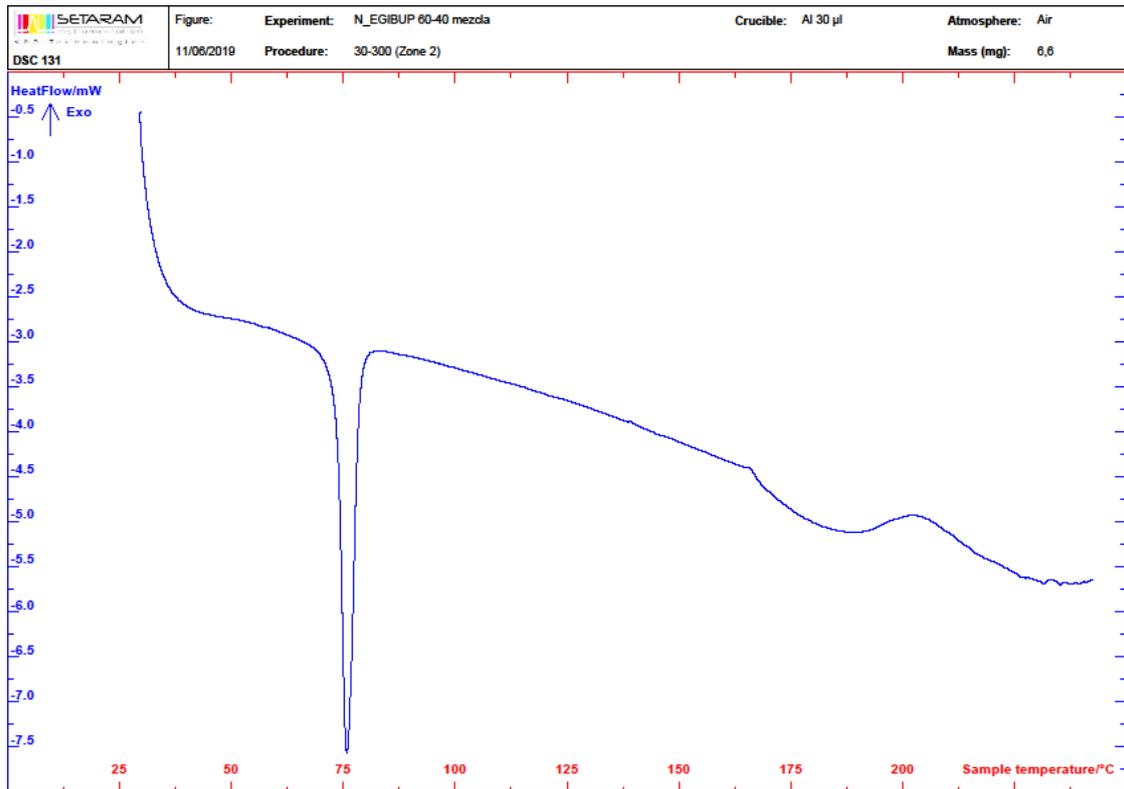


Gráfica 6. DSC de la mezcla 70/30 de EG72D e ibuprofeno.

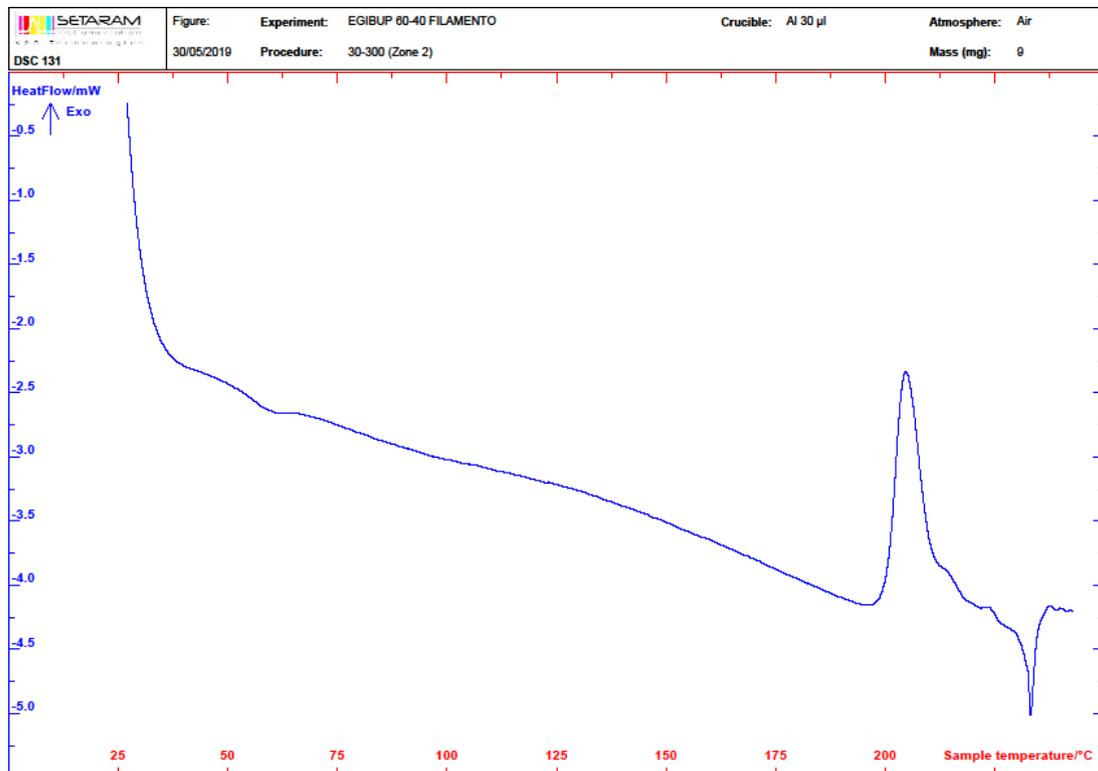


Gráfica 7. DSC del filamento 70/30 de EG72D e ibuprofeno.

60/40

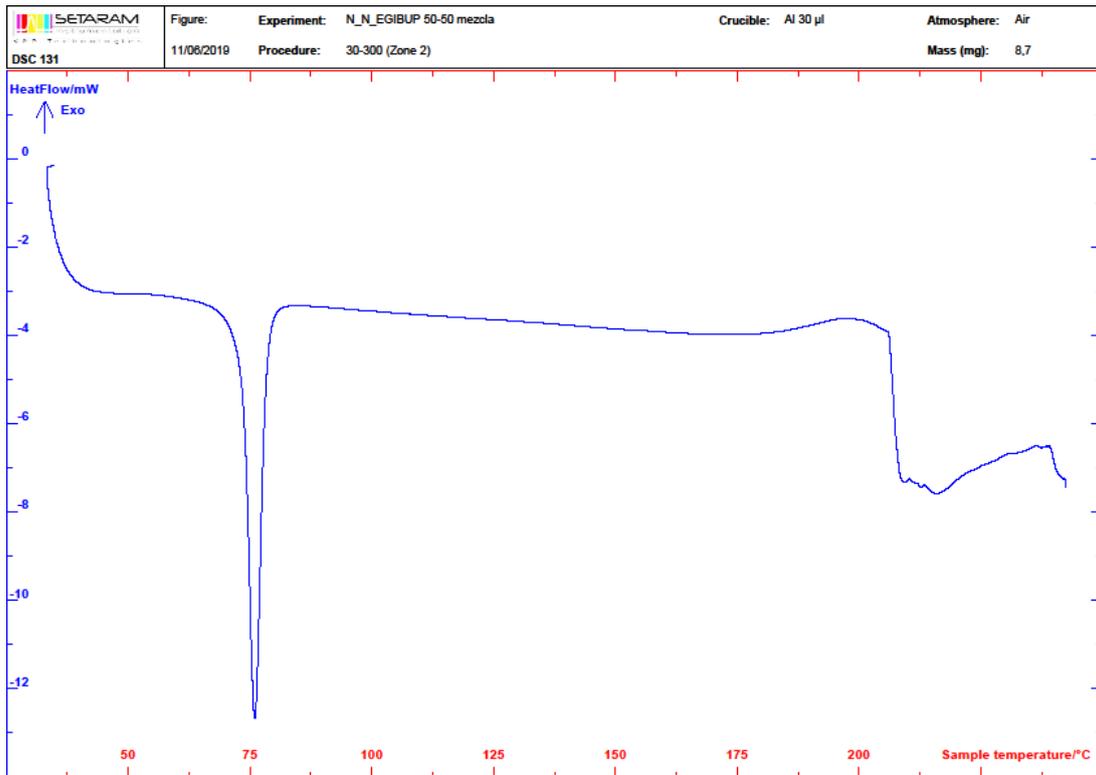


Gráfica 8. DSC de la mezcla 60/40 de EG72D e ibuprofeno.

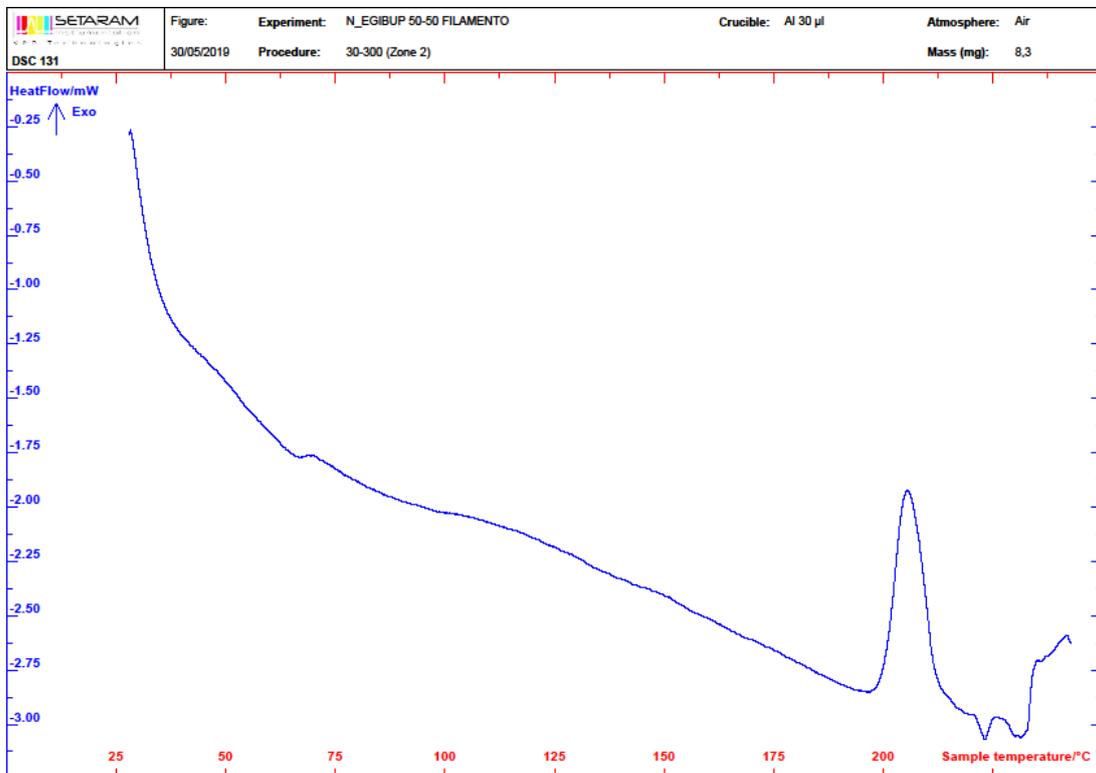


Gráfica 9. DSC del filamento 60/40 de EG72D e ibuprofeno.

50/50



Gráfica 10. DSC de la mezcla 50/50 de EG72D e ibuprofeno.



Gráfica 41. DSC del filamento 50/50 de EG72D e ibuprofeno.

## Filamentos

El diámetro de los filamentos es una de sus características más importante pues va a condicionar su posterior uso para impresión 3D por FDM. El número de medidas se realizó en función de la longitud del filamento, tomándose cada 10 cm aproximadamente (Tablas 5-8).

<b>EG72D + Ibuprofeno 80/20</b>	
<b>Diámetro medio (mm)</b>	1,656
<b>Desv. Est.</b>	0,095
<b>Tª Extrusión</b>	130°C

Tabla 5. Características del filamento de EG72D e ibuprofeno en proporción 80/20.

<b>EG72D + Ibuprofeno 70/30</b>	
<b>Diámetro medio (mm)</b>	1,728
<b>Desv. Est.</b>	0,165
<b>Tª extrusión</b>	120-130°C

Tabla 6. Características del filamento de EG72D e ibuprofeno en proporción 70/30.

<b>EG72D + Ibuprofeno 60/40</b>	
<b>Diámetro medio (mm)</b>	1,488
<b>Desv. Est.</b>	0,99
<b>Tª extrusión</b>	120°C

Tabla 7. Características del filamento de EG72D e ibuprofeno en proporción 60/40.

<b>EG72D + Ibuprofeno 50/50</b>	
<b>Diámetro medio (mm)</b>	1,499
<b>Desv. Est.</b>	0,079
<b>Tª extrusión</b>	110-115°C

Tabla 8. Características del filamento de EG72D e ibuprofeno en proporción 50/50.

Los filamentos de EG72D puro son transparentes y rígidos, extruyéndose con facilidad, manteniendo el diámetro a lo largo del filamento y enfriándose rápidamente.

A medida que vamos aumentando la cantidad de ibuprofeno los filamentos van volviéndose más flexibles, llegando incluso a cierto grado de elasticidad. Los filamentos adquieren un ligero tono amarillo.



**Figura 11. Comparación entre el filamento de EG72D (arriba) y un filamento elaborado con la mezcla 70/30 (abajo).**

Cuando la cantidad de ibuprofeno supera el 30%, además de las características anteriormente descritas, el filamento se va volviendo adherente y tarda más en enfriarse, lo que dificulta que pueda ser extruido con el diámetro adecuado.

## Ensayos de disolución

Para el cálculo de las cantidades liberadas se realizó previamente una recta de calibrado con concentraciones conocidas de ibuprofeno, dando como resultado la ecuación:  $y = 35,301x + 0,0702$   $r^2=0,9885$

En las tablas 9-12 se muestran los resultados de los ensayos de liberación. Además se presenta una comparación de los distintos ensayos (Gráfica 12).

EG72D+Ibuprofeno 80/20			
t (min)	% de fármaco liberado V1	% de fármaco liberado V2	% de fármaco liberado V3
15	0	0	0
30	0	0	0
45	0	0	0
60	0	0	0
120	0	0	0
180	0	0	0
240	0	0	0
300	0	0	0
360	0,46	0	1,00
420	1,23	0,14	1,81
480	1,62	0,74	2,22
1440	4,04	2,80	4,31
2880	4,13	5,44	4,13

Tabla 9. Porcentaje de fármaco liberado en el ensayo de disolución del filamento 80/20.

EG72D+Ibuprofeno 70/30			
t	% de fármaco liberado V1	% de fármaco liberado V2	% de fármaco liberado V3
15	0,24	0	0
30	0,24	0	0
45	0,24	0	0
60	0,24	0	0
120	0,50	0	0,46
180	0,99	0	0,43
240	2,40	0,25	1,32
300	2,83	0,60	1,57
360	2,72	1,01	1,32
420	3,36	1,42	1,89
480	3,58	3,13	2,01
1440	7,55	6,48	5,52
2880	11,38	9,68	9,68

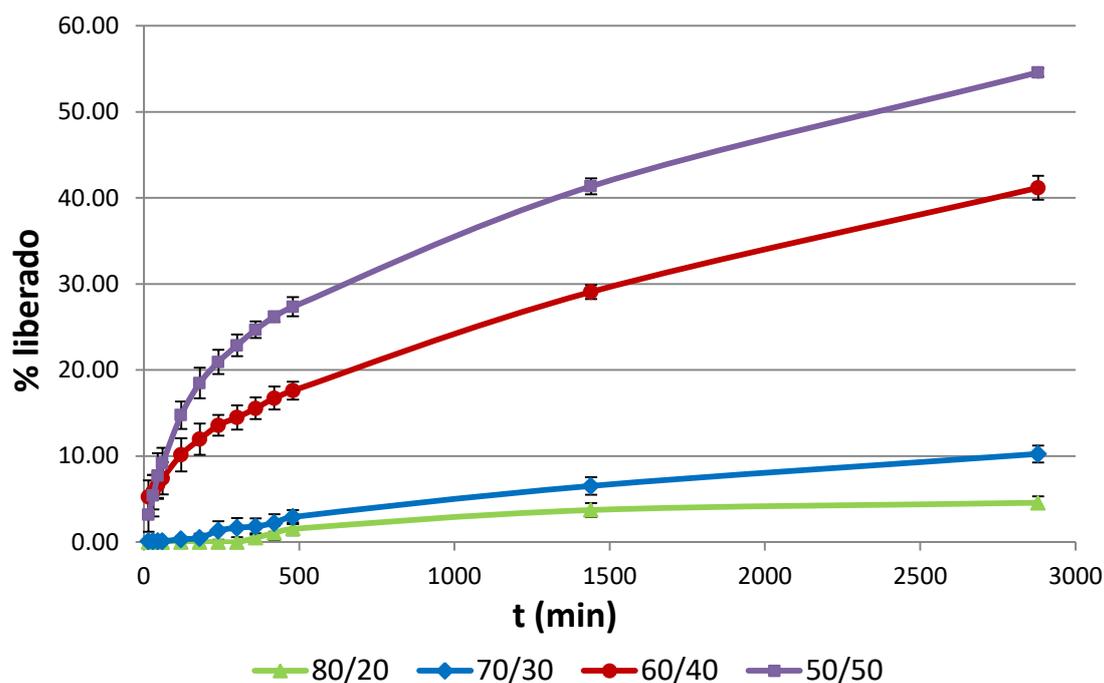
Tabla 50. Porcentaje de fármaco liberado en el ensayo de disolución del filamento 70/30.

EG72D+Ibuprofeno 60/40			
t	% de fármaco liberado V1	% de fármaco liberado V2	% de fármaco liberado V3
15	6,20	3,08	6,54
30	6,76	3,50	7,13
45	7,40	4,78	7,81
60	8,25	5,28	8,70
120	10,95	7,92	11,54
180	12,64	9,90	13,33
240	13,86	12,23	14,62
300	14,85	12,94	15,66
360	15,80	14,17	16,66
420	17,00	15,27	17,93
480	17,65	16,54	18,61
1440	28,13	29,42	29,66
2880	39,59	42,21	41,74

Tabla 61. Porcentaje de fármaco liberado en el ensayo de disolución del filamento 60/40.

EG72D+Ibuprofeno 50/50			
t	% de fármaco liberado V1	% de fármaco liberado V2	% de fármaco liberado V3
15	2,13	1,94	5,48
30	4,01	4,00	8,18
45	5,93	6,51	10,69
60	7,95	8,24	11,23
120	13,58	14,07	16,57
180	17,55	17,35	20,53
240	19,90	20,35	22,55
300	21,87	22,42	24,29
360	24,16	24,08	25,81
420	26,05	25,67	26,86
480	26,64	26,77	28,63
1440	40,85	40,78	42,42
2880	54,35	54,27	55,16

Tabla 7. Porcentaje de fármaco liberado en el ensayo de disolución del filamento 50/50.



Gráfica 12. Comparación de los resultados del ensayo de disolución de filamentos en distintas proporciones.

### Sistemas impresos en 3D: *Imprimidos*

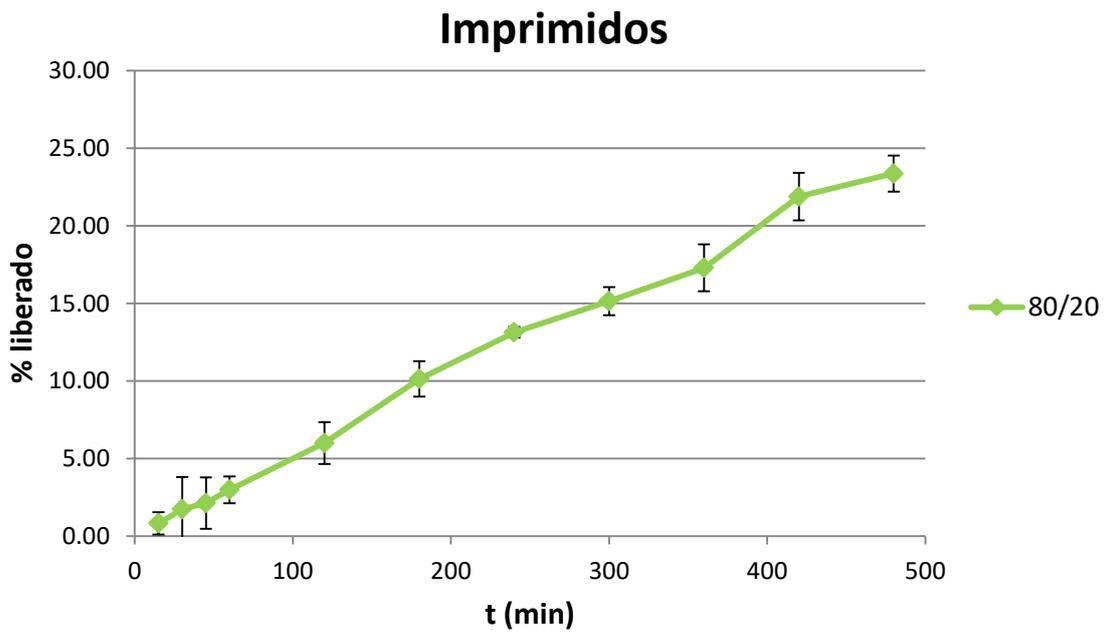
Se realizaron *imprimidos* con los filamentos que cumplían las condiciones para impresión, correspondientes a la mezcla 80/20. Las características físicas de estos sistemas se muestran en la Tabla 13. Los resultados del ensayo de liberación de estos *imprimidos* se muestran en la Tabla 14 y la Gráfica 17.

<i>Imprimido</i>	Altura y diámetro	Peso
<b>EGIBUP 80/20 I</b>	5,38 x 9,78 mm	269,8 mg
<b>EGIBUP 80/20 II</b>	5,48 x 9,80 mm	287,9 mg
<b>EGIBUP 80/20 III</b>	5,41 x 9,84 mm	286,1 mg

Tabla 13. Características físicas de los *imprimidos* realizados.

Imprimido EG72D+Ibuprofeno 80/20			
t (min)	% de fármaco liberado V1	% de fármaco liberado V2	% de fármaco liberado V3
15	1,17	1,32	0,62
30	1,17	4,04	2,23
45	1,17	4,04	2,07
60	2,01	3,66	2,98
120	3,15	5,64	4,69
180	4,68	6,69	5,99
240	10,52	9,97	10,14
300	13,88	12,13	13,13
360	15,77	13,44	15,13
420	17,98	15,53	17,27
480	21,42	21,02	21,86

Tabla 14. Porcentaje de fármaco liberado en el ensayo de disolución de los *imprimidos* realizados con el filamento 80/20.



Gráfica 5. Perfil de liberación de los *imprimidos* realizados con los filamentos de la mezcla 80/20.

## 5. DISCUSIÓN

### Mezclas

Las mezclas realizadas fueron únicamente binarias polímero/fármaco para evitar el aumento de factores que pudieran interferir en los resultados.

El principio activo, ibuprofeno, fue elegido por tener su punto de fusión dentro del intervalo de temperatura de trabajo de la extrusora. El EG72D fue seleccionado como polímero al ser biocompatible y cuya temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) lo hacía apto para ser extruido en *Filastruder* e impresión 3D por FDM.

El polímero EG72D, suministrado en forma de pellets, se pulverizó debido a la gran diferencia de tamaño respecto al principio activo y fue necesaria una posterior granulación húmeda con el fármaco puesto que el extrusor utilizado no admite mezclas pulverulentas.

Todas las mezclas binarias propuestas pudieron ser extruidas con éxito, aunque los filamentos resultantes presentaron ligeras diferencias.

### DSC

Los resultados de DSC del polímero y fármaco confirmaron los valores de temperatura de fusión y  $T_g$  del ibuprofeno y del polímero, respectivamente. Así, en el DSC del polímero EG72D observamos un pequeño cambio de pendiente a 60°C, aproximadamente, que corresponde con la  $T_g$  del polímero, de acuerdo con lo descrito en bibliografía (Cui et al., 2011). A partir de 225-250°C comienza la degradación del polímero.

Por su parte, el DSC de ibuprofeno puro, como sustancia cristalina, muestra con claridad un pico cerca de los 75°C que se corresponde con la temperatura de fusión del fármaco. En el resto de intervalo estudiado no se aprecia degradación.

El análisis térmico del DSC del HPMC E5, utilizado como aglutinante en la granulación, se realizó para comprobar que no existía ningún pico que interfiriera en las muestras.

En los DSC de las mezclas observamos el pico de fusión del ibuprofeno que, como cabría esperar, es mayor conforme aumenta la proporción de fármaco en las mezclas. Por su parte, la  $T_g$  del polímero no se observa, probablemente porque queda solapado con el comienzo del pico del fármaco, que es mucho más pronunciado. A partir de los 200°C vemos que comienza el proceso de degradación.

A diferencia de las mezclas, los resultados de los DSC de los filamentos no muestran el pico de fusión del ibuprofeno, intuyéndose sólo un pequeño cambio alrededor de los 75°C, que aumenta ligeramente conforme aumenta la proporción de este. Este hecho puede atribuirse a la obtención de dispersiones sólidas tras el proceso de extrusión, en el que el fármaco podría encontrarse como estado amorfo o cristalizado con un tamaño de partícula muy pequeño. En el caso de que fuera en estado amorfo, no hay consumo energético, por lo que no se detecta en el análisis de DSC. Mientras que en el caso de cristales de muy pequeño tamaño, podrían disolverse en el polímero durante el calentamiento del DSC sin llegar a fundirse, por lo que tampoco se detectaría. Para poder distinguir un proceso de otro tendríamos que recurrir a técnicas como HSM (*hot stage microscopy*) o difracción de rayos X. En cualquiera de los casos, el cambio producido en el fármaco durante la extrusión afectará a la liberación del mismo.

## **Filamentos**

Las características de los filamentos extruidos van a depender principalmente del porcentaje de fármaco en la mezcla y de la temperatura de extrusión.

A medida que aumentamos el porcentaje de ibuprofeno los filamentos resultantes son más blandos, flexibles y elásticos. Hasta el 30% de ibuprofeno los filamentos tienen cierta rigidez, sin embargo, los realizados con las mezclas 60/40 y 50/50 resultan blandos y adherentes.

La temperatura de extrusión resultó ser un factor crítico en el proceso ya que si la temperatura de extrusión es demasiado baja no se consigue fundir toda la mezcla, mientras que si nos excedemos con la temperatura tendremos el riesgo de que salga demasiado líquido, tardando más tiempo en enfriar y dando como resultado un diámetro inferior al necesario. Por tanto, para cada mezcla realizada hubo que determinar la temperatura óptima de trabajo.

Otro factor crítico fue la velocidad de alimentación. Cuando la alimentación no es suficiente se pueden llegar a formar burbujas de aire en los filamentos, pues el tornillo no tiene material suficiente para desplazar la mezcla hacia la cabeza. Por el contrario, si alimentamos demasiado o en grandes cantidades corremos el riesgo de bloquear el tornillo y que el motor no tenga potencia para hacerlo girar. Sólo una alimentación constante y en cantidad suficiente proporciona una velocidad de extrusión y salida del filamento adecuadas.

Respecto a las características de los filamentos realizados, no se apreciaron diferencias en el color, por lo que podemos concluir que este no depende de la cantidad de fármaco. No obstante, cuando las mezclas se sometieron a altas temperaturas los filamentos adquirieron una tonalidad amarillenta (Figura 12). Por otro lado, los filamentos con polímero puro resultaron transparentes, mientras que los de las mezclas con ibuprofeno presentaban cierta opacidad, que aumentaba con el paso del tiempo.



**Figura 12.** Filamento extruido a una temperatura superior, dando como resultado un color amarillo.

Para que los filamentos realizados sean aptos para su uso en la impresora 3D, deben medir aproximadamente 1,75 mm de diámetro y ser más o menos uniformes en su longitud. Se observó mayor dificultad para obtener el diámetro adecuado a altas concentraciones de fármaco, probablemente atribuido a la disminución de la cantidad de polímero que conlleva una pérdida de soporte en el filamento. De todos los

filamentos realizados sólo cumplen los requisitos de diámetro los de la mezcla 80/20. Algunos filamentos de la mezcla 70/30 cumplían con el requisito de diámetro, pero sus características mecánicas no eran adecuadas para su uso en la impresora por FDM.

Los filamentos con mayor proporción de fármaco, 60/40 y 50/50, no cumplían con el diámetro necesario ni tenían consistencia suficiente para ser usados en impresión 3D.

Por ello, sólo se realizaron sistemas impresos con los filamentos de 80/20.

Una de las opciones para intentar hacer filamentos aptos con mayor proporción de fármaco podría ser la realización de mezclas más complejas con diferentes excipientes, tales como plastificantes, para mejorar las características físicas de los filamentos, o de canalizantes solubles en agua, para mejorar la disolución. Sin embargo, en el presente trabajo sólo nos hemos centrado en mezclas binarias.

### **Ensayos de disolución**

Para la realización de los ensayos de disolución fue necesario preparar un buffer fosfato a pH 7,2, debido a la baja solubilidad del ibuprofeno en medios ácidos de acuerdo con su pKa (5,3).

Los filamentos con proporciones más bajas de ibuprofeno presentaron una liberación inicial muy baja o casi inexistente sin llegar a liberar más de un 50% tras 48 horas de ensayo. La baja liberación de los filamentos puede tener su origen en la extrusión de los mismos. Cuando el polímero y el fármaco funden, el primero, al estar en mayor proporción, rodea y embebe al ibuprofeno, y por su hidrofobicidad evita que el agua pueda acceder a las partículas del mismo. A medida que aumenta la proporción de fármaco, a partir del 40% p/p, este queda más disponible y la liberación aumenta notablemente, como se observa para las mezclas más concentradas.

Este hecho podría explicarse con la teoría de la percolación. La teoría de la percolación es una teoría física estadística que estudia la distribución de los componentes de sistemas caóticos y desordenados. Esta teoría se ha empleado en

diferentes campos como la física, química, epidemiología y, desde el año 1987, por el Dr. Leuenberger también en farmacia (Leuenberger et al., 1987). El objetivo principal es estudiar las propiedades, parámetros o predecir comportamientos cerca del umbral de percolación. En el caso de sistemas binarios como nuestros filamentos, en función de sus relaciones de volumen relativo, uno o ambos componentes pueden constituir un clúster percolante, es decir, estar formado por partículas del mismo componente en contacto entre sí desde un lado a los otros del sistema (Castellanos-Gil et al., 2008). La concentración a la que existe la máxima probabilidad para que ocurra esta transición de fase geométrica se denomina umbral de percolación. Cerca de ese umbral de percolación pueden ocurrir cambios importantes en el sistema, lo que se define como punto crítico. Diversos estudios han estimado umbrales de percolación de fármacos y excipientes confirmando cambios en propiedades reológicas, mecánicas, de conductividad y, sobre todo, de disolución. Uno de los métodos de determinación del umbral de percolación se basa en la representación de las constantes cinéticas frente al porcentaje de uno de los componentes evaluando las posibles discontinuidades asociadas a puntos críticos.

### Ajuste cinético

Los datos de liberación se ajustaron a las ecuaciones de los modelos de orden 0, Higuchi, Korsmeyer y Peppas y Sahlin. La Tabla 18 muestra los resultados de las constantes para los diversos filamentos.

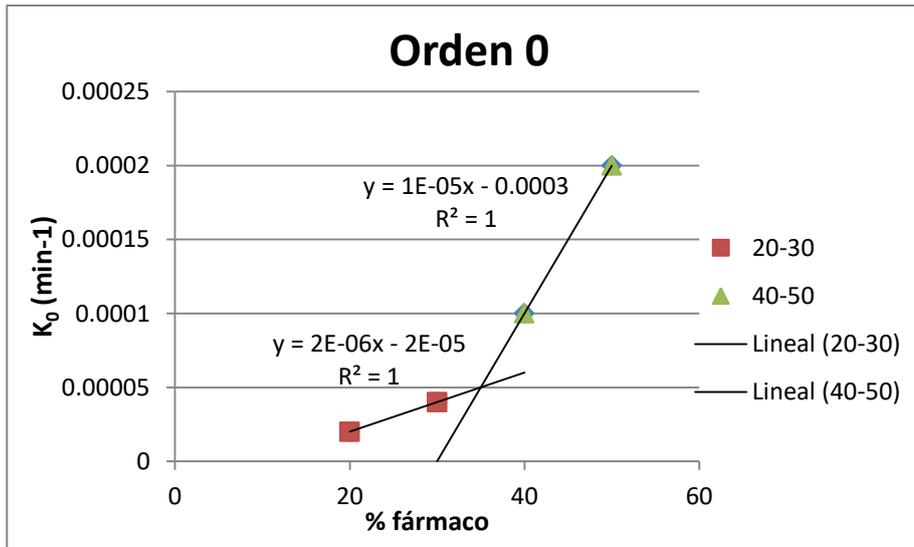
	ORDEN 0		HIGUCHI		KORSMEYER		PEPPAS y SAHLIN		
	$K_0$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$r^2$	$b$ ( $\text{min}^{-0.5}$ )	$r^2$	$n$	$r^2$	$K_d$ ( $\text{min}^{-m}$ )	$K_r$ ( $\text{min}^{-2m}$ )	$r^2$
<b>80/20</b>	0,00002	0,9003	0,0011	0,903	0,9344	0,632	0,0006	9,00E-06	0,9185
<b>70/30</b>	0,00004	0,971	0,0021	0,9731	1,1337	0,5246	0,0011	2,00E-05	0,9903
<b>60/40</b>	0,0001	0,9334	0,0072	0,9992	0,4036	0,6936	0,0069	6,00E-06	0,9994
<b>50/50</b>	0,0002	0,8264	0,0103	0,9728	0,5338	0,4724	0,016	-0,0001	0,9961

**Tabla 8. Resultados de las constantes y coeficientes de determinación de los distintos modelos cinéticos.  $b$ , constante cinética de Higuchi;  $n$ , exponente difusional;  $k_d$ , constante cinética de Korsmeyer;  $k_d$ , constante de difusión de Peppas;  $k_r$ , constante de relajación de Peppas;  $r^2$ , coeficiente de determinación.**

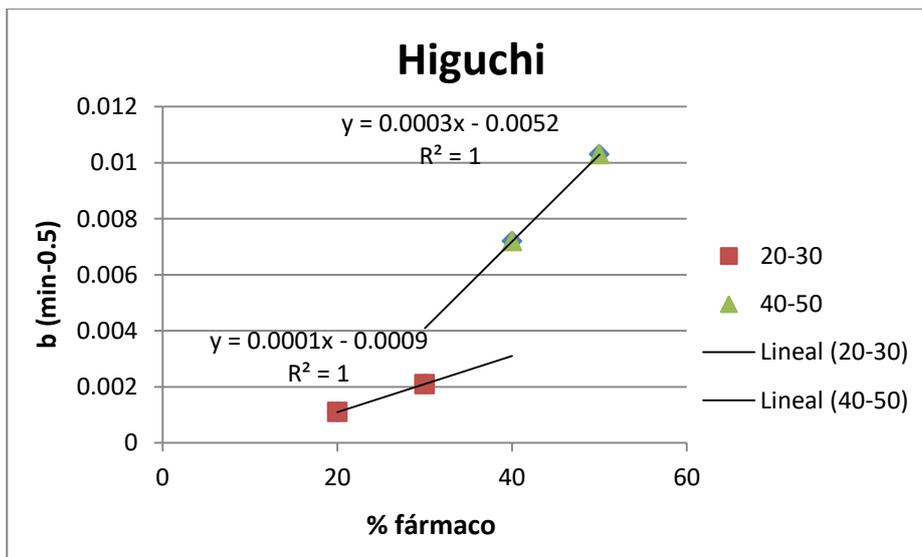
El mejor ajuste cinético para los resultados de liberación corresponde con el modelo propuesto por Peppas y Sahlin, ya que presenta el mejor coeficiente de determinación de la recta ( $r^2$ ). Según este modelo es posible conocer las contribuciones aproximadas de los mecanismos de difusión ( $K_d$ ) y erosión ( $K_r$ ). En nuestro caso, el mecanismo de difusión predomina respecto al de erosión.

El valor de la  $n$  de Korsmeyer cercano a 0,5 indica también un mecanismo de liberación del fármaco mediante difusión. Sin embargo, en las concentraciones bajas de fármaco este valor es cercano a 1, lo que sugiere que se está produciendo una difusión anómala.

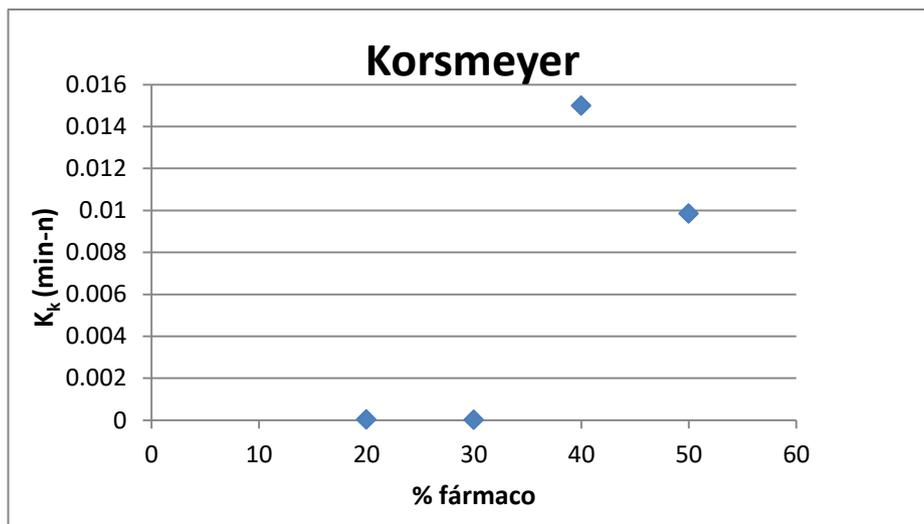
Los valores de las constantes de estos modelos se representaron frente al porcentaje de ibuprofeno (Gráficas 18-21). El punto crítico puede estimarse como el punto de corte entre la recta formada por los valores por debajo del umbral de percolación y la recta creada con los valores por encima del umbral de percolación. En nuestro estudio, este cálculo fue posible con los modelos de orden 0 y de Peppas y Sahlin. Así, pudo estimarse el umbral de percolación del fármaco en el 34,62% p/p. En los dos modelos restantes, aunque no pudo calcularse, se observa igualmente un cambio de tendencia entre el 30-40% de fármaco. Este punto crítico podría explicar la diferencia de los perfiles de liberación observados, ya que por debajo del 34,62% de fármaco este se encuentra como clústers aislados resultando en una lenta e incompleta liberación. Mientras que por encima del umbral de percolación el fármaco se encontraría como clusters percolantes, aumentando su liberación.



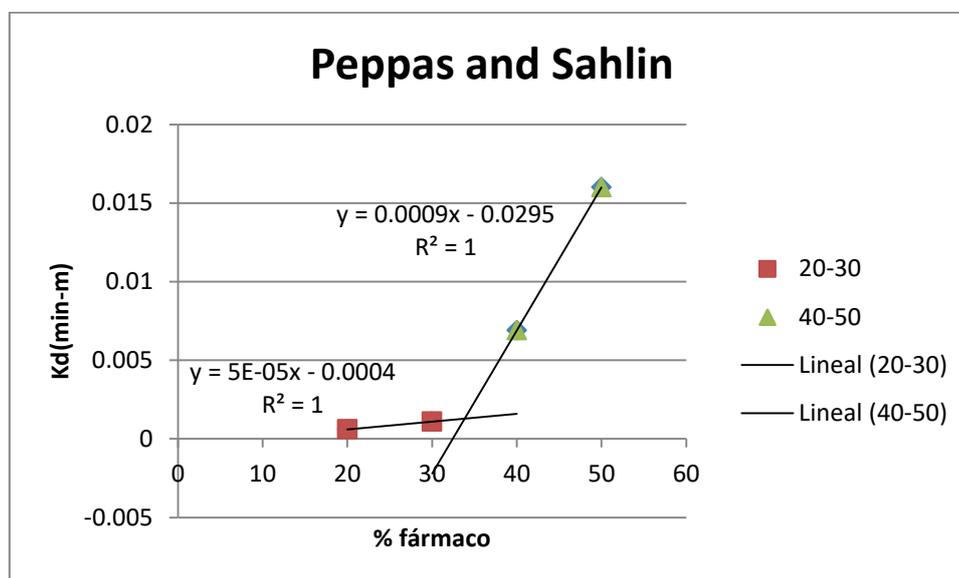
Gráfica 6. Cálculo del punto crítico según la intersección de las rectas del modelo de orden 0.



Gráfica 7. Cálculo del punto crítico según la intersección de las rectas del modelo de Higuchi.



Gráfica 8. Cálculo del punto crítico según la intersección de las rectas del modelo de Korsmeyer.



Gráfica 9. Cálculo del punto crítico según la intersección de las rectas del modelo de Peppas y Sahlin.

### Imprimidos

A la hora de realizar estas formas farmacéuticas impresas es importante que los filamentos se adapten a las características de la impresora.

El diámetro adecuado para nuestra impresora es de 1,75 mm, aunque hemos conseguido que aceptara filamentos de hasta 1,70 y 1,80 mm.

El modelo seguido a la hora de la impresión fue un cilindro basado en capas circulares externas que forman un perímetro, combinadas con un entramado interno formado por líneas perpendiculares (Figura 12).

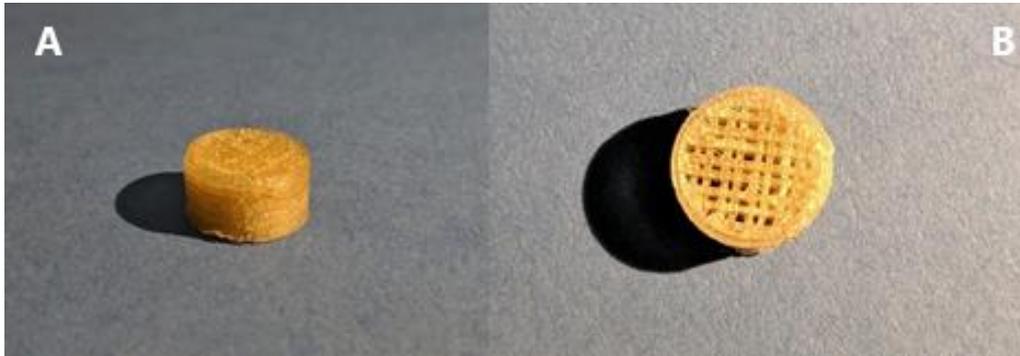
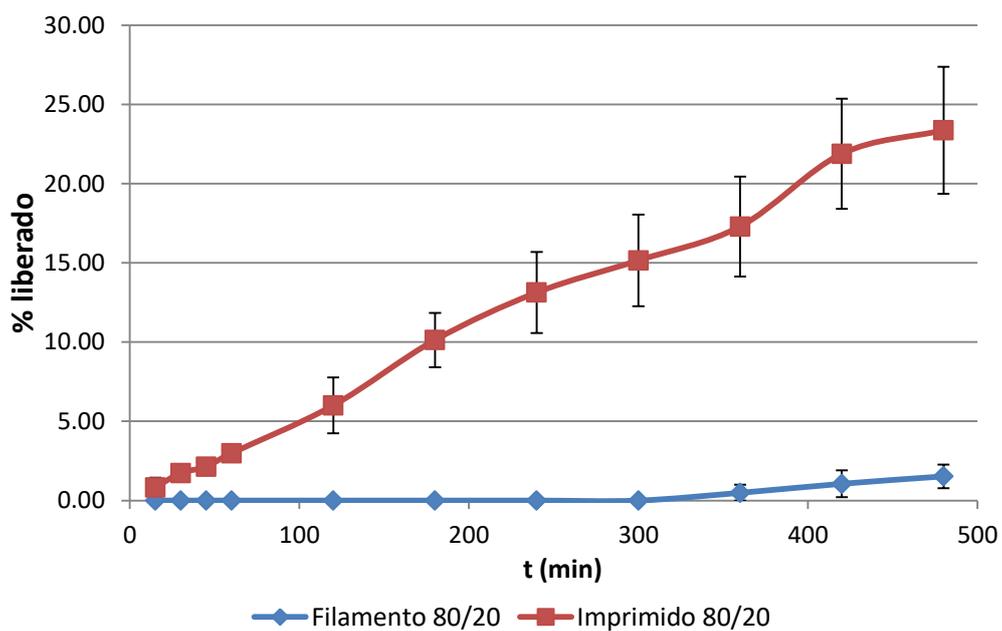


Figura 13. Vista lateral (a) y cenital (b) de los *imprimidos*.

A diferencia de la baja liberación de fármaco observada en los filamentos con la mezcla de 80/20, la liberación de los *imprimidos* con estos mismos filamentos experimentó un importante aumento (Gráfica 22). Este hecho podría explicarse por el diámetro de los filamentos creados por la impresora con FDM. Así, el filamento creado por FDM tiene un diámetro aproximado de 0,4 mm, frente al diámetro de 1,75 mm de los filamentos de partida. Esto supone que existe una mayor proporción de fármaco en superficie que estará expuesto al medio, aumentando así la liberación.

## Comparación filamento/imprimido



Gráfica 10. Comparación de los resultados del ensayo de disolución del filamento 80/20 y del imprimido realizado con el filamento 80/20.

## 6. CONCLUSIONES

La extrusión en caliente como método para la elaboración de filamentos para impresión 3D por FDM presenta 2 factores críticos importantes: las características de la mezcla y la temperatura de extrusión.

Los filamentos elaborados con las distintas proporciones de polímero y fármaco estudiadas presentan características físicas y biofarmacéuticas muy diferentes. El mayor porcentaje de polímero supone mejores propiedades físicas pero menor liberación de fármaco. Los perfiles de liberación de los filamentos permitieron estimar el umbral de percolación del fármaco, en el 34,62% p/p.

Es posible realizar formas farmacéuticas impresas por FDM con los filamentos con alta proporción de polímero y estos presentan un aumento de la velocidad de disolución respecto al filamento de partida, debido a la mayor superficie expuesta.

El profundo conocimiento de los materiales aptos para la tecnología de extrusión en caliente, así como los factores críticos del proceso, resultan imprescindibles para la obtención de sistemas farmacéuticos por impresión 3D por FDM.

## BIBLIOGRAFÍA

3dfils.com . Historia de la impresión 3D [En línea]. [Consultado en Abril 2019]

Disponible en: [https://www.3dfils.com/de/blog/20\\_historia3d](https://www.3dfils.com/de/blog/20_historia3d)

Aho J, Boetker JP, Baldursdottir S, Rantanen J. Rheology as a tool for evaluation of melt processability of innovative dosage forms. *Int J Pharm* 2015;494:623–42.

doi:10.1016/j.ijpharm.2015.02.009.

Aristil Chéry PM. Manual de farmacología básica y clínica. 6ª ed. Santa Fe: Mc Graw Hill; 2013.

Atli B, Gandhi F, Karst G. Thermomechanical Characterization of Shape Memory Polymers. *J Intell Mater Syst Struct* 2009;20:87–95. doi:10.1177/1045389X07086689.

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

Barnatt C. 3D Printing: The Next Industrial Revolution. 3D Print. Next Ind. Revolut. 1ª Edición, CreateSpace Independent Publishing Platform; 2013, p. 276.

Castellanos-Gil E, Caraballo I, Bataille B. Tablet design. In: Gad SC, editor. *Pharm. Manuf. Handb. Prod. Process.*, New Jersey: Wiley-interscience; 2008, p. 977–1052.

Claeys B, Vervaeck A, Hillewaere XKD, Possemiers S, Hansen L, Beer T De, et al. Hydrophilic thermoplastic polyurethanes for the manufacturing of highly dosed oral sustained release matrices via hot melt extrusion and injection molding. *Int J Pharm* 2016;506:214–21. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.04.057.

createbot.mx. [En línea]. [Consultado en Abril 2019] Disponible en:

<http://createbot.mx/sitio/la-impresion-3d/>

Cui J, Kratz K, Heuchel M, Hiebl B, Lendlein A. Mechanically active scaffolds from composites 2011. doi:10.1002/pat.1733.

diwo.bq.com. 2015. ¿Cómo surgió el mundo de la impresión 3D? Impresión 3D antes de RepRap [en línea] [Consultado en Abril 2019] Disponible en:

<http://diwo.bq.com/impresion-3d-historia/>

Ellson G, Carrier X, Walton J, Mahmood SF, Yang K, Salazar J, et al. Tough thiourethane thermoplastics for fused filament fabrication. *J Appl Polym Sci* 2018;135:1–7.

doi:10.1002/app.45574.

Ford JL, Mitchell K, Rowe P, Armstrong DJ, Elliott PNC, Rostron C, et al. Mathematical modelling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: Effect of temperature. *Int J Pharm* 1991;71:95–104. doi:10.1016/0378-5173(91)90071-U.

González Arias A, Torres Cabrera C. *Introducción a las técnicas termoanalíticas*. 1ª ed. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid; 2014.

Goyanes A, Buanz ABM, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm* 2014;476:88–92. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.09.044.

Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm* 2015;494:657–63.

doi:10.1016/j.ijpharm.2015.04.069.

Higgins JD, Gilmore TP, Martellucci SA, Bruce RD, Brittain HG. Ibuprofen 2001;27:265–300. doi:10.1016/S1075-6280(01)27008-6.

Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci* 1963;52:1145–9.

doi:10.1002/jps.2600521210.

Hung KC, Tseng CS, Hsu SH. *3D Printing of Polyurethane Biomaterials*. Elsevier Ltd; 2016. doi:10.1016/B978-0-08-100614-6.00005-6.

impresoras3d.com. 2018. Breve historia de la impresión 3D [en línea][Consultado en Abril 2019] Disponible en: <https://www.impresoras3d.com/breve-historia-de-la-impresion-3d/>

Kollamaram G, Croker DM, Walker GM, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Low temperature fused deposition modeling (FDM) 3D printing of thermolabile drugs. *Int J Pharm* 2018;545:144–52. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.055.

Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* 1983;15:25–35. doi:10.1016/0378-5173(83)90064-9.

Król P. Synthesis methods, chemical structures and phase structures of linear polyurethanes. Properties and applications of linear polyurethanes in polyurethane elastomers, copolymers and ionomers. *Prog Mater Sci* 2007;52:915–1015. doi:10.1016/j.pmatsci.2006.11.001.

Leuenberger H, Rohera BD, Haas C. Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design. *Int J Pharm* 1987;38:109–15. doi:10.1016/0378-5173(87)90105-0.

Lubrizol. Tecoflex TPU - Clear TDS 2013;20160826:2013.

Martinez PR, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *Int J Pharm* 2017;532:313–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.003.

McMains S. Layered Manufacturing Technologies. *Commun. ACM* 2005;48:50–6. doi:10.1145/1064830.1064858.

Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int J Pharm* 2016;509:255–63. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.036.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española. Quinta Edición. Madrid. 2015 [En línea]. [Consultado en Marzo de 2019]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/index.php>

Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;108:39–50. doi:10.1016/j.addr.2016.03.001.

on3dprinting.com. 2013. Inventor of 3D Printing Scott Crump: “My Dreams Started in a Garage” [en línea][Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <http://on3dprinting.com/2013/09/17/inventor-of-3d-printing-scott-crump-my-dreams-started-in-a-garage/>

Penczek P, Frisch K, Szczepaniak B, Rudnik E. Synthesis and properties of liquid crystalline polyacetylene derivatives 1993:472–472. doi:10.1109/stsm.1994.835667.

Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm* 1989;57:169–72. doi:10.1016/0378-5173(89)90306-2.

Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;96:380–7. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.027.

Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *Eur J Pharm Sci* 2013;48:371–84. doi:10.1016/j.ejps.2012.12.012.

Skowrya J, Pietrzak K, Alhnan MA. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur J Pharm Sci* 2015;68:11–7. doi:10.1016/j.ejps.2014.11.009.

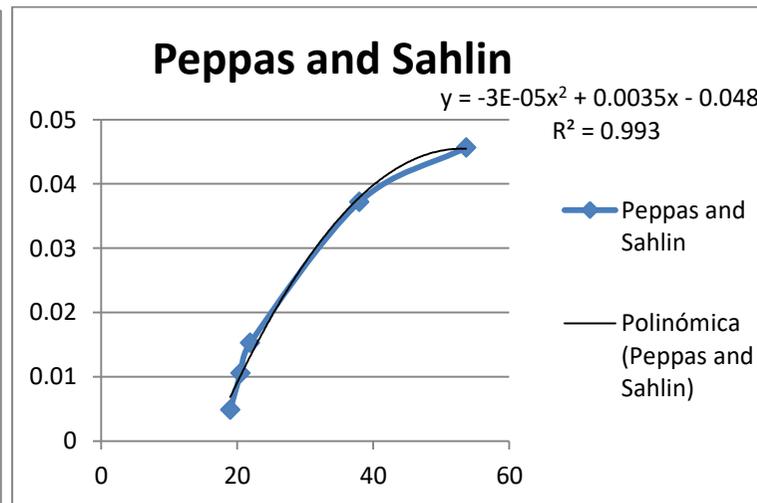
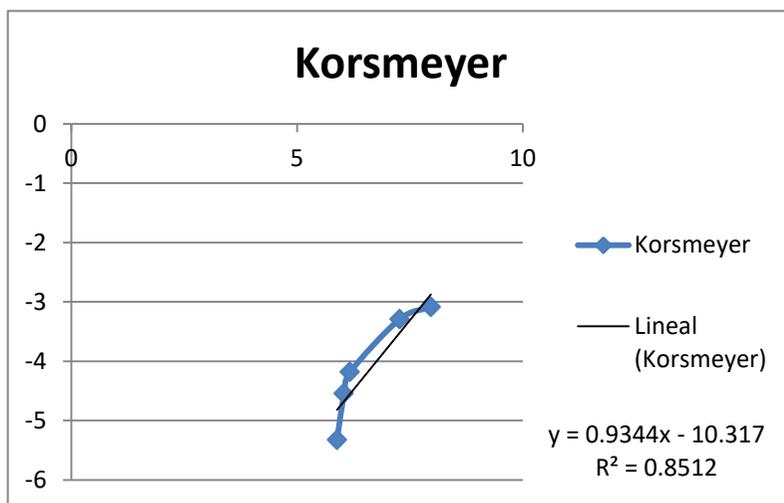
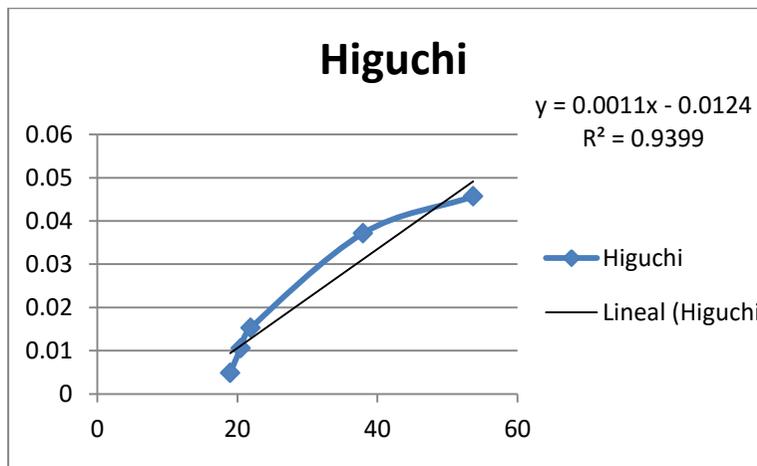
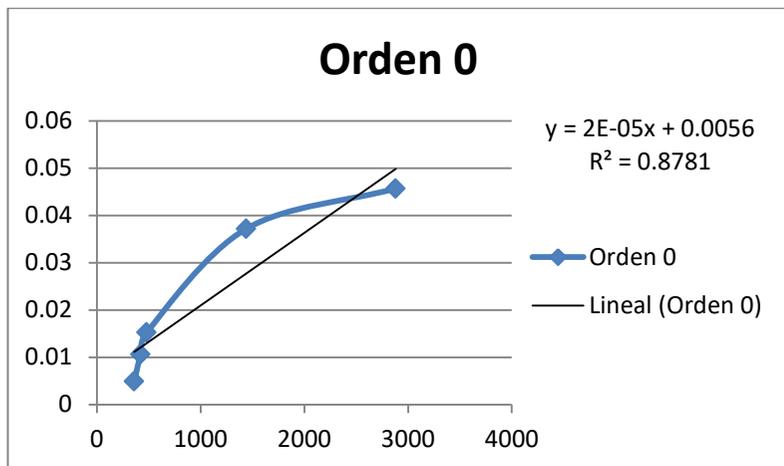
spritam.com. 2019. What is Spritam? [en línea][Consultado en Marzo 2019] Disponible en: <https://www.spritam.com/#/patient/about-spritam/what-is-spritam>.

Verstraete G, Samaro A, Grymonpré W, Vanhoorne V, Van Snick B, Boone MN, et al. 3D printing of high drug loaded dosage forms using thermoplastic polyurethanes. *Int J Pharm* 2018;536:318–25. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.12.002.

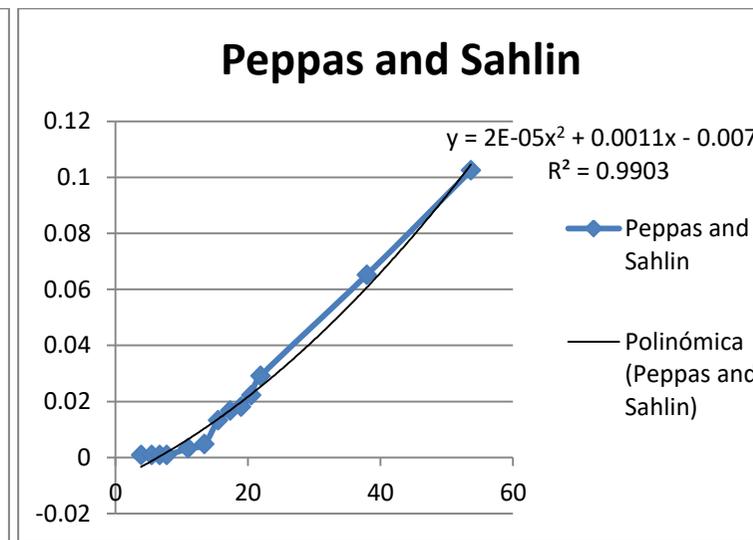
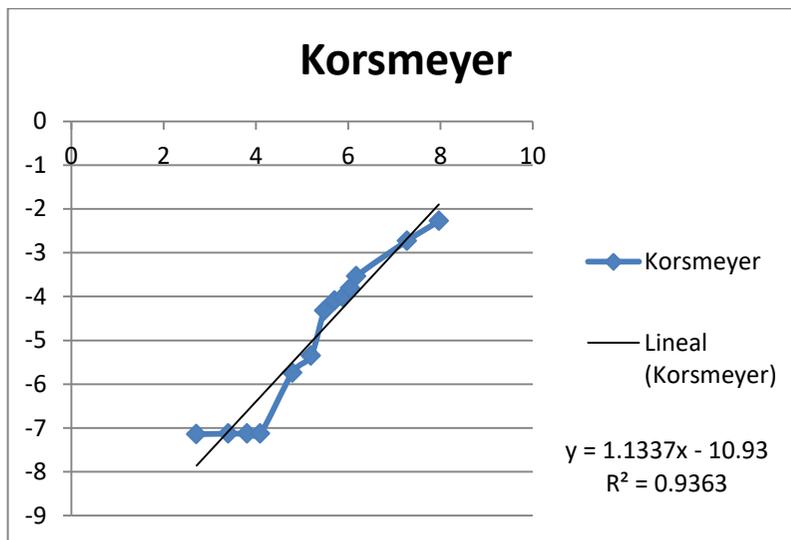
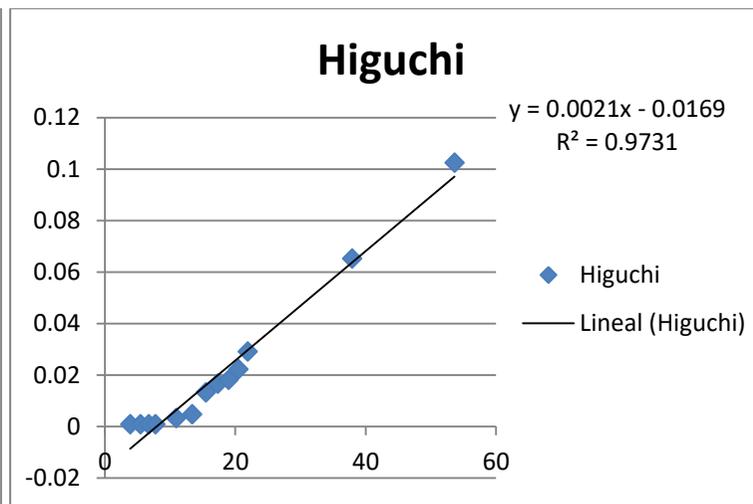
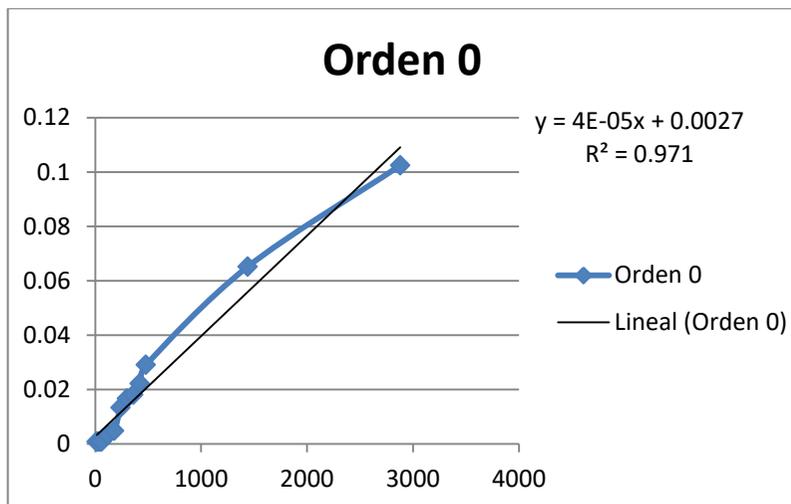
Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm* 2017;519:186–97. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.12.049.

## ANEXO

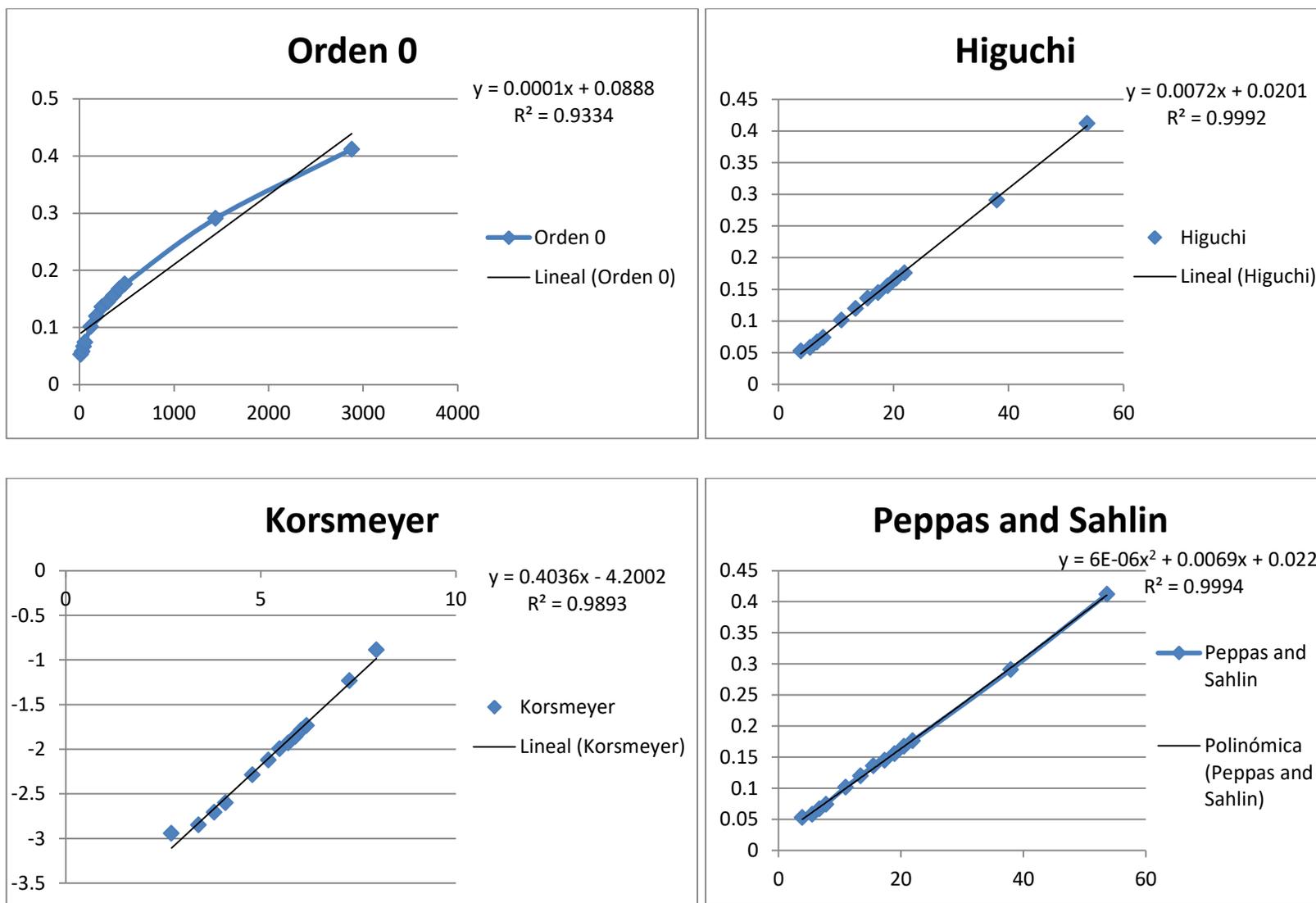
### Anexo 1. Representaciones gráficas para cálculos de los parámetros cinéticos de los filamentos 80/20.



Anexo 2. Representaciones gráficas para cálculos de los parámetros cinéticos de los filamentos 70/30.



Anexo 3. Representaciones gráficas para cálculos de los parámetros cinéticos de los filamentos 60/40.



Anexo 4. Representaciones gráficas para cálculos de los parámetros cinéticos de los filamentos 50/50.

