



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**TRATAMIENTO PERSONALIZADO:  
MEDICAMENTOS FABRICADOS CON IMPRESORA  
3D**

Autor: Marta García Piña

Tutor: Dolores Remedios Serrano López

Convocatoria: Junio 2017

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>3</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>4</b>
4.1. Tipos de impresión 3D para la fabricación de medicamentos.....	4
4.1.1. Impresión 3D por inyección (Printing-based inkjetted). .....	4
4.1.2. Tecnologías por deposición de material (Nozzle-based deposition). .....	6
4.1.3. Impresora 3D por Láser (Laser-Based Writing System) .....	8
4.2. Aplicaciones de la impresión 3D de medicamentos.....	9
4.2.1. Spritam® .....	9
4.2.2. Dispositivos personalizados para el tratamiento del acné.....	13
4.2.3. Tratamiento contra el cáncer desde la impresión 3D.....	13
4.2.4. Polipíldora en impresión 3D .....	14
4.3. Aplicación en la Ingeniería de tejidos (tissue engineering).....	15
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>16</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>16</b>

## RESUMEN

La impresión 3D pretende adaptar la fabricación de los medicamentos a los requerimientos específicos de cada paciente, atendiendo a su edad, peso, perfil farmacogenético, comorbilidades, así como a su farmacocinética característica. Para ello, la fabricación aditiva dispone de diferentes técnicas como la impresión 3D por inyección de tinta, a demanda o en continuo; la tecnología por deposición de material, que engloba la deposición de material fundido y la tecnología PAM y; la impresión 3D por láser, que incluye la estereolitografía. Así pues, un objetivo concreto de esta revisión es dar una visión general sobre las ventajas, desventajas y exigencias que demandan cada una de las técnicas. Del mismo modo, se contrastan las perspectivas competitivas que ofrece la impresión 3D, evidenciadas con la aprobación de Spritam® por parte de la FDA, con la aparición de dispositivos personalizados para diversos tratamientos y, con el Bioprinting como aplicación concreta a la Ingeniería de tejidos.

**Palabras clave:** impresión 3D, medicina personalizada, técnicas de impresión 3D.

## ABSTRACT

3D Printing aims to adapt drug's manufacture to the specific requirements of each patient, taking into account their age, weight, pharmacogenetic profile, comorbidities, as well as their characteristic pharmacokinetics. For that, additive manufacturing has different techniques such as printing-based inkjet systems, in a continuous way or on demand; nozzle-based deposition systems, which includes fused-deposition modeling and pressure-assisted microsyringes and; laser-based writing systems that constitutes the stereolithography technique. Thus, a definite objective of this review is an overview of the advantages, disadvantages and requests required by each of the technologies. Likewise, the competitive perspective offered by 3D printing are going to be mentioned like the approval of Spritam® by the FDA, the appearance of custom devices for various treatments and, Bioprinting as the specific device to the Tissue engineering.

**Key words:** 3D Printing, personalised medicine, 3DP techniques.

# 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La variabilidad interindividual de los pacientes es un factor cada vez más notable y problemático para el abordaje íntegro de los tratamientos farmacológicos. De hecho, el ajuste de la dosis es, en muchas ocasiones, meramente empírico, y por ello ocasiona un gran número de efectos adversos indeseables. Concretamente, en una población como Estados Unidos, se esperan anualmente dos millones de de casos, incluyendo 100.000 muertes.

A lo largo de los años, dicha variabilidad se ha aceptado como parte del proceso terapéutico, pero actualmente las nuevas tecnologías permiten optimizar los tratamientos de acuerdo a subgrupos poblacionales, caracterizados por perfiles farmacogenéticos.[1]

La ciencia mencionada pretende eludir la inclinación tradicional de la Industria Farmacéutica, fabricar medicamentos atendiendo al perfil de respuesta terapéutica más abundante y representativo.

Es por ello que, la producción de medicamentos en masa impide englobar todas las particularidades de la población entera. Así pues, otra de las limitaciones que tiene es el inadecuado tratamiento de la población pediátrica y geriátrica. Estos necesitan una adaptación de la dosis para que la terapia sea efectiva conforme a sus características farmacocinéticas, peso y edad. Del mismo modo, una modificación de colores, sabores, incluso de la forma de los fármacos, incrementaría considerablemente la adherencia del niño y el anciano al tratamiento. [2]

Igualmente ocurre con los pacientes polimedicados, en los que la excesiva cantidad de medicamentos propicia el abandono terapéutico. En este caso, la disposición de todos y cada uno de los fármacos en un único medicamento, mejoraría el cumplimiento del tratamiento prescrito, y por tanto permitiría mejorar el balance eficacia/toxicidad de los fármacos.[3]

Por consiguiente, todo ello muestra que, los múltiples vacíos terapéuticos que prevalecen con la fabricación convencional de medicamentos, demandan una reestructuración de la producción con el propósito de promover la personalización del tratamiento farmacológico.

Desde el punto de vista tecnológico, este progreso se ha logrado gracias a la continua modificación de los sistemas de fabricación de fármacos, desde los tradicionales hasta la nanomedicina y las terapias dirigidas. Conceptos que avanzan en una misma línea: aumento de la especificidad del tratamiento farmacológico.

Pero la tendencia que realmente está revolucionando la Tecnología Farmacéutica es el Prototipado Rápido (RP), que se desarrolló con el propósito de reducir los tediosos periodos de tiempo y los enormes costes en el desarrollo y fabricación de los medicamentos.

El prototipado rápido radica en la fabricación de modelos físicos utilizando información de diseño asistido por ordenador (CAD) en tres dimensiones. Incluye tecnologías muy diversas, pero todas ellas se encuadran bajo la denominación de “fabricación aditiva” (AM) o “fabricación de sólidos de forma libre” (SFF).

Asimismo, hoy en día, dispone de más ventajas todavía, pues incluye una de las tecnologías más vanguardistas: la impresión 3D.

Este nuevo método sitúa a la Industria Farmacéutica en un nuevo contexto, ya que da la posibilidad de prescindir de la globalización y de optar por la individualización de los medicamentos. Además, todo esto supone un incremento tanto en la eficacia farmacológica como en la adherencia al tratamiento.[4]

## **2. OBJETIVOS**

- 1) Comparación de las diferentes técnicas empleadas en la impresión 3D de medicamentos.
- 2) Aplicaciones de la impresión 3D de medicamentos en el ámbito sanitario.

## **3. METODOLOGÍA**

El estudio que se ha realizado es de tipo descriptivo y ha consistido en la revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos: Pubmed (NCBI) y Google académico. Los criterios de inclusión de los artículos empleados han sido: el año de publicación y el contenido del mismo. Únicamente se han considerado las publicaciones comprendidas entre el 2006 y la actualidad, con la finalidad de contrastar toda la bibliografía de los últimos años. Las palabras clave utilizadas en dicha investigación han sido: “3D printing technologies”, “3D models”, “three dimensional drugs”, “rapid prototyping” y “personalised medicine”.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Tipos de impresión 3D para la fabricación de medicamentos

#### 4.1.1. Impresión 3D por inyección (Printing-based inkjetted).

La impresión de inyección de tinta abarca dos tipos de técnicas: impresión de chorro continuo de tinta (CIJ) y la inyección de tinta a demanda (DOD) (Tabla 1.). Ambas tienen como fundamento la teoría de la inestabilidad de Lord Rayleigh de 1878, que explica la ruptura de una corriente de líquido o chorro en gotas.[5]

En la primera de ellas, una bomba de alta presión dirige la tinta líquida, a través de un orificio de 50 a 80  $\mu\text{m}$  de diámetro, creando un flujo continuo de tinta. Un cristal piezoeléctrico hace que el flujo de líquido se rompa en gotas a una velocidad y tamaño concreto y a intervalos regulares de tiempo. Para controlar dichos parámetros se crea un campo electrostático. Así pues, las gotas quedan cargadas y separadas entre ellas por unas “gotículas de guardia” para minimizar la repulsión electrostática entre ellas. Gracias al campo electrostático las gotas cargadas son dirigidas al sustrato .[6] (Fig. 1.)

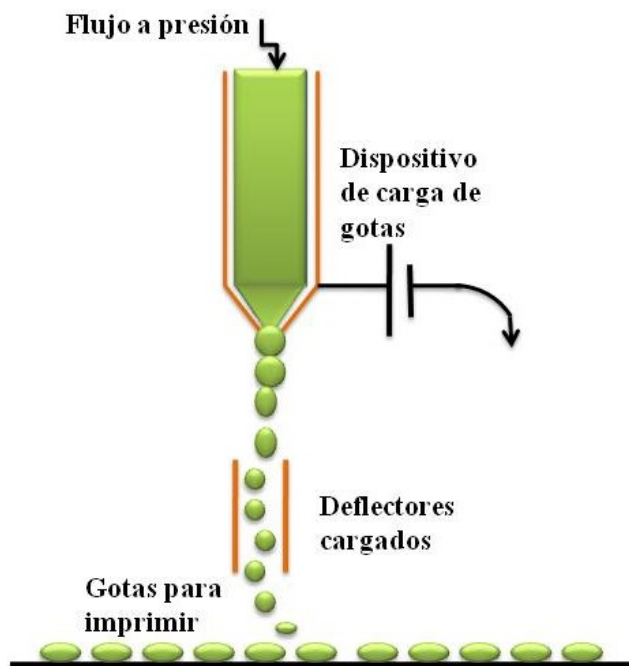


Fig. 1. Impresión por inyección en continuo (CIJ).

En el modo continuo de estas impresoras, las gotas son impulsadas de forma incesante, mecanismo contrario a las de inyección según demanda, ya que se expulsan cuando sea necesario. La técnica DOD contiene múltiples cabezales (100-1000) y puede utilizar dos tipos de transductores, un cabezal térmico o un cristal piezoeléctrico.

El cabezal térmico está restringido únicamente a líquidos volátiles, mientras que el piezoeléctrico abarca un amplio conjunto de líquidos. [4]

Además, con el cabezal térmico se alcanzan temperaturas de hasta 300 °C, lo cual implica el uso de disolventes de alta presión de vapor y, puede provocar la degradación de compuestos bioactivos. Factor que limita el uso de cabezales de impresión térmica para aplicaciones farmacéuticas.[7]

Con el otro tipo de cabezal, el cristal piezoeléctrico cambia rápidamente y esto genera una variación repentina de volúmenes. Aun así, ambos cabezales son capaces de producir gotas entre 10 y 50  $\mu\text{m}$ , correspondiendo a un volumen de entre 1 y 70 pL.[4, 6] Pero, la capacidad de funcionar a temperatura ambiente, con líquidos menos volátiles y más biocompatibles, hace que la tecnología de impresión con cabezal piezoeléctrico sea más adecuada para el desarrollo de dispositivos de administración de fármacos.[7]

La técnica DOD se divide a su vez en dos subtipos: deposición de gota sobre gota y deposición de gota sobre sólido (Fig. 2.). Ambas disponen de la ventaja de utilizar múltiples materiales y colores. Con ellas se disminuye el tiempo de impresión, pues son capaces de imprimir al mismo tiempo distintas piezas capa por capa.[8]

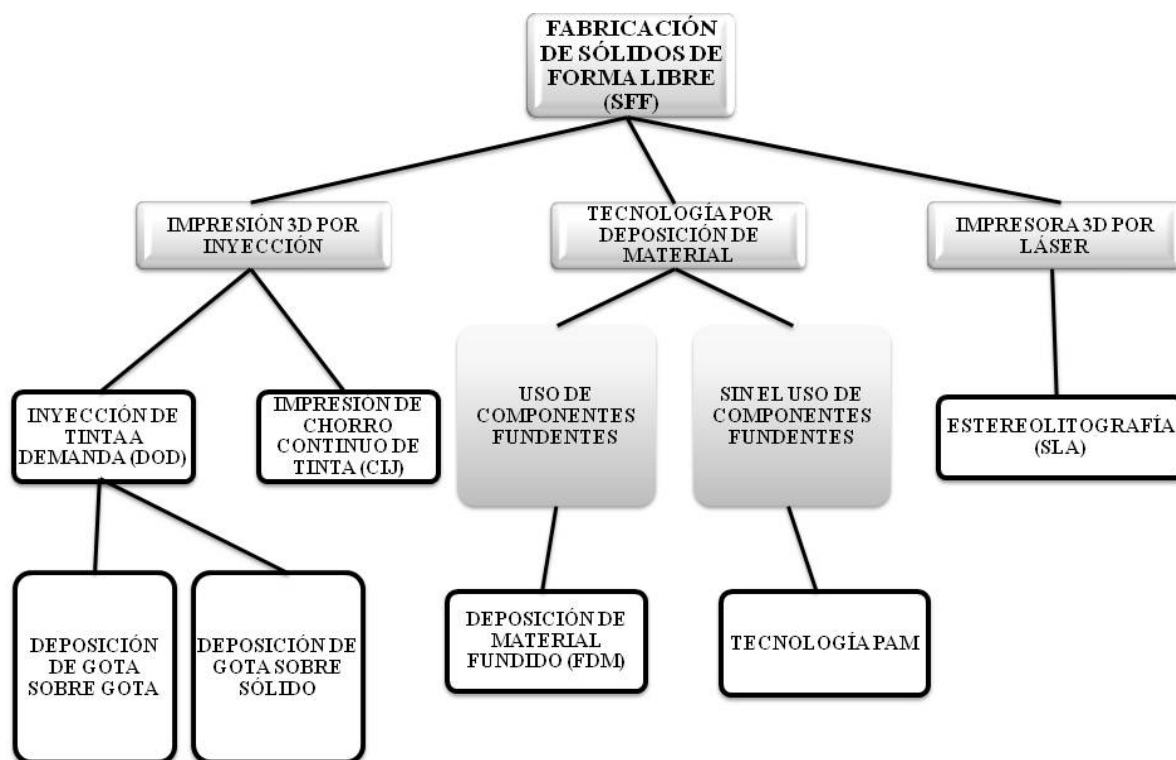


Fig. 2. Esquema de las diferentes tecnologías 3D para la fabricación de medicamentos.

En la primera de las impresiones, la interposición de las diferentes gotas produce finalmente las distintas capas del RP. En cambio, la otra tipología, mejor conocida como “fusión de lecho en polvo” se basa en la proyección de las gotas sobre el material sólido. Resulta óptima para un amplio rango de principios activos, así como para controlar sus respectivos sistemas de liberación, mediante las propiedades químicas del aglutinante utilizado (Tabla 1.). [4, 7, 9]

Esta última tecnología se distingue por trabajar con dos elementos claves para el proceso: la base de material en polvo que simula el “lecho” y el aglutinante que desempeña la labor de “tinta”. Entre ambos es esencial servirse de la sinterización como tratamiento térmico del producto tridimensional elaborado, accediendo a la eliminación de los solventes utilizados durante el proceso. [4]

De igual forma, su mismo fundamento proporciona el gran inconveniente del proceso, que hace referencia a estructuras tridimensionales muy frágiles e irregulares.

La fragilidad está justificada por la elevada porosidad de las conformaciones, así como los diámetros extremadamente grandes de las partículas y el espacio entre cada una de las líneas, que explican la irregularidad de las superficies en el producto creado.[5]

#### **4.1.2. Tecnologías por deposición de material (Nozzle-based deposition).**

Ante las limitaciones presentadas en la tecnología anterior, surge un nuevo planteamiento, que propone mezclar, previamente a la impresión 3D, el polímero y los demás elementos sólidos. De tal forma que, ese agregado preformado se hace pasar por una boquilla que definitivamente origina, capa por capa, el producto tridimensional.

Existen dos tipos de impresión organizadas conforme al tipo de material que manejan. Empleando componentes fundentes se encuentra la FDM (Fused Deposition Modelling) o deposición de material fundido y, sin el uso de los mismos, la tecnología PAM (pressure-assisted microsyringes) (Tabla 1.).[4]

##### **4.1.2.1. Deposición de Material Fundido (FDM)**

La impresión FDM se basa en el uso de polímeros termoplásticos como el ácido poliláctico (PLA), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) o acetato de polivinilo (PVA).[5] Sin embargo, el ABS no resulta apto para la impresión tridimensional de medicamentos, pues no es un polímero biodegradable (Tabla 2.). [10]

Se almacenan en rodillos, dispuestos de tal forma, que van atravesando la boquilla extrusora a medida que avanza el proceso. Y, como esta se encuentra por encima de la temperatura de fusión del material, el polímero funde y se deposita, capa por capa, en forma de finos hilos que se van solidificando de manera inmediata. Razón por la que también recibe el nombre de Fabricación por Filamento Fundido (Fig. 3.). [8]

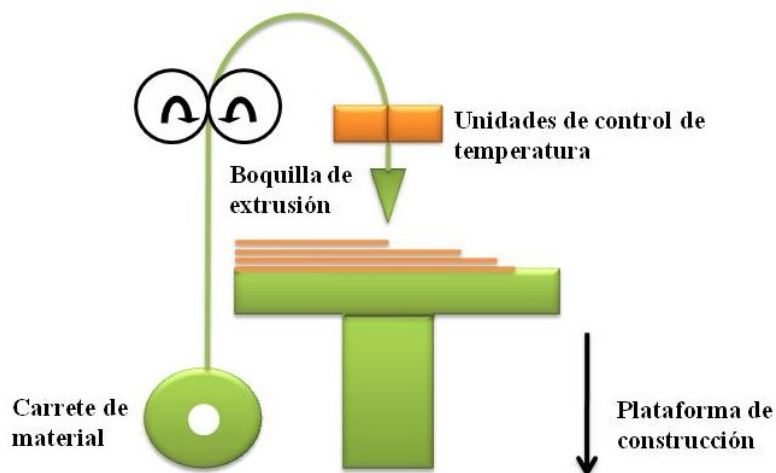


Fig. 3. Visualización de la Impresión por FDM.

Es el tipo de impresión 3D más comúnmente utilizado, pero la calidad y la velocidad de sus productos aún están por perfeccionar. Sin embargo, el gran interés que presenta es su idoneidad para alcanzar la individualización de los tratamientos en cualquier ámbito.

#### 4.1.2.2. Tecnología PAM

El principio de este método reside en el uso de un extrusor a modo de jeringuilla para depositar el material, que es de tipo viscoso y semilíquido, por medio de un pistón de aire a presión. Es por ello que, la viscosidad, la viscoelasticidad y el límite elástico aparente, son los parámetros que determinan la reproducibilidad de la fabricación de los medicamentos.

Muestra ventajas sobre otros procesos, pues tiene la posibilidad de trabajar con un flujo continuo y a temperatura ambiente. Pero también presenta inconvenientes, ya que esta técnica necesita utilizar disolventes, que en muchas ocasiones son tóxicos para la salud y ocasionan pérdidas de estabilidad con respecto al compuesto activo.

A pesar de ello, su aplicación primordial más reputada es la obtención de sustitutos tisulares o “scaffolds” de tejidos blandos; así como la fabricación de sistemas complejos de liberación de fármacos.[4,11]

### 4.1.3. Impresora 3D por Láser (Laser-Based Writing System)

Esta tecnología es la base del primer aparato inventado para la fabricación de productos tridimensionales. Diseñada por Charles Hull en 1980, se la designa con el nombre de “estereolitografía” (SLA).[12]

#### 4.1.3.1. Estereolitografía (SLA)

Las impresoras SLA se componen de un haz de luz ultravioleta, en forma de láser, que transfiere su energía sobre una resina líquida fotocurable, característica esencial para el funcionamiento del proceso (Tabla 1.) [8] . Concretamente, es el poliacrilato de bajo peso molecular, el polímero aprobado por la FDA para la fabricación de fármacos (Tabla 2.).[4]

Y, apoyándose en el principio de la foto-polimerización, se liberan radicales libres tras la interacción de una molécula fotoiniciadora y la luz UV. [4]

De tal forma que, el rayo de luz ultravioleta se ayuda de unos deflectores, eje x e y, para recorrer la superficie de la resina líquida, con el objetivo de representar de forma exacta el modelo 3D, previamente planteado. (Fig.4.) [13]

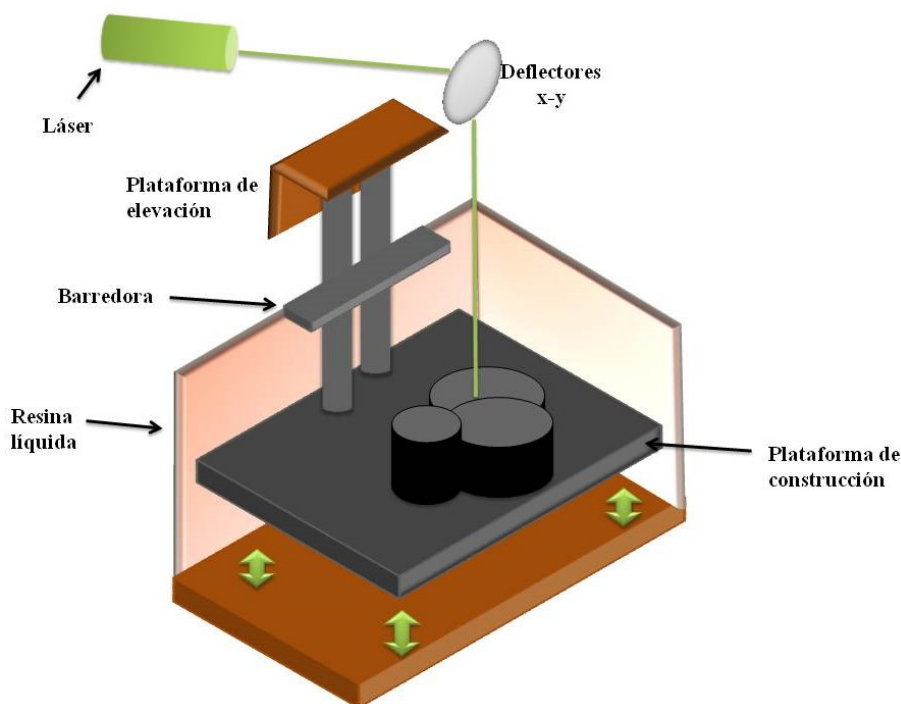


Fig. 4. Técnica de Estereolitografía.

En el momento en que una capa solidifica, la plataforma de elevación desciende para posicionarse a la altura de una nueva lámina de resina líquida, iniciándose otra vez el procedimiento, hasta terminar elaborando el producto tridimensional capa por capa.[13]

Por las características de los productos tridimensionales que se obtienen, la estereolitografía es un tipo de impresión 3D ampliamente utilizado en la bioingeniería médica [4, 14,].

Asimismo, otros autores como Kochnar, han logrado crear unas microagujas cargadas de BSA (albúmina de suero bovino), teniendo como ventaja la preservación de la integridad de la proteína; debido a que no se ha utilizado ningún solvente y a que se ha trabajado a temperatura ambiente. [15]

## **4.2. Aplicaciones de la impresión 3D de medicamentos**

### **4.2.1. Spritam<sup>®</sup>**

En 2015 fue aprobado por la FDA el primer medicamento impreso en 3D. Registrado con el nombre de Spritam<sup>®</sup> y, con levetiracetam, como principio activo antiepiléptico, se indicó para tratar las convulsiones producidas por epilepsia.

La eficacia farmacológica resultó ser equivalente con respecto a los comprimidos convencionales, pero lo que supuso una notable mejoría fue la disminución del tiempo de solubilización, debido su composición de matriz porosa y soluble.

La compañía farmacéutica Aprexia Pharmaceuticals lo desarrolló con la técnica ZipDose<sup>®</sup>, la primera y única plataforma para formulaciones orales fabricadas por impresión 3D, teniendo como fundamento la fusión de lecho en polvo.

Mediante el sistema de producción capa por capa se desarrolló dicho comprimido. De forma que, la primera capa estaba constituida por el principio activo y todos los excipientes de la fórmula. Posteriormente, un líquido aglutinante se depositaba para la perfecta integración y agregación entre todas las capas sucesivas e idénticas.

El resultado final de la técnica ZipDose<sup>®</sup> fue un comprimido bucodispersable, en muy pocos segundos y en una escasa cantidad de agua; con una capacidad de dosificación de hasta 1000 mg de principio activo, y dotado de numerosas posibilidades para enmascarar los malos sabores. [26, 27]

Este avance destacó el potencial dentro de esta tecnología para el desarrollo de formas farmacéuticas especializadas con características no alcanzables a través de la compresión u otros métodos de fabricación convencionales.

Tabla 1.

## Comparación de las técnicas de impresión 3D

Técnica	Tipo de polímero	Ejemplo de polímero	Tipo de fármaco	Ejemplo de fármaco	Ventaja	Desventaja	Ref.
<b>CIJ</b>	Estabilizador polimérico  Líquido	Tween 20	Poco soluble en agua y disolventes orgánicos	Ácido fólico	Trabaja en continuo	Elevado gasto de energía y generación de residuos	[4,6, 16, 17]
<b>Fusión de lecho en polvo</b>	Polímero aglutinante líquido	Maltodextrina PVA	Gran variedad. Tipo no especificado	Sulfato de salbutamol	Precisión  Menos generación de residuos	Elevado tiempo de impresión. Mal control del perfil de liberación.	[7]
<b>FDM</b>	Material termorresistente como metales fundidos, resina auto-polimerizable  Materiales termoplásticos	PVA  Nylon Estireno butadieno acrilonitrilo Cloruro de Polivinilo	Molécula termorresistente	Prednisona Teofilina 5-ASA	Coste más bajo Buenas resistencias mecánicas del RP	Escasos materiales termoplásticos adecuados. Degradación del API por las temperaturas	[7]
<b>PAM</b>	Material semi-líquido viscoso	HPMC Poliacrilato Methocel® E5	Gran variedad. Tipo no especificado	Nifedipino Glipizida	Fabricación de complejos sistemas de liberación de fármacos	Uso de disolventes orgánicos, tóxicos y que originan pérdidas de estabilidad	[4]
<b>SLA</b>	Fotopolímero líquido que solidifique rápidamente con la luz UV, como macrómeros de poliacrilato de bajo peso molecular	Resina epoxi Resina acrílica PEGDA (resina fotosensible líquida) Propiofenona 2-hidroxi-2-metil (iniciador)	Proteínas y péptidos	BSA (albúmina de suero bovino)	Superficie lisa del RP por el uso de fotopolímeros líquidos  Fabricación de micro-estructuras	Falta de polímeros fotosensibles aprobados por la FDA	[4] [18]

Tabla 2.

*Información adicional de polímeros utilizados*

Polímero	Descripción	Aprobado por la FDA	Biodegradable	Observación	Ej. Técnica de uso	Ref.
<b>Tween 20</b>	Polisorbato 20	✓	✓	Tiene GRAS status (Generally recognized as safe)	CIJ	[16,17,19,20]
<b>Eudragit E100®</b>	Copolímero de éster metacrílico catiónico	X	X	Soluble en condiciones ácidas por debajo de pH 5	Fusión de lecho en polvo	[4,20,21]
<b>Eudragit RLPO</b>	Copolímero de ácido metacrílico de amonio	X	X	Insoluble en agua permeable e independientemente del pH	Fusión de lecho en polvo	[4,20,21]
<b>CM</b>	Celulosa microcristalina	✓	✓	Utilizado como disgregante	FDM	[20,22]
<b>PAA</b>	Ácido poliacrílico	✓	✓	Utilizado como matriz hidrófila	FDM	[20,22]
<b>PVA</b>	Alcohol de polivinilo	✓	✓	Polímero sintético soluble en agua biocompatible que es capaz de hincharse al entrar en contacto con fluidos acuosos.	FDM	[4,18,20,22]
<b>PLLA</b>	Poliácido-L-láctico	✓	✓	Poliéster alifático biodegradable que proviene de recursos renovables tales como almidón de maíz, raíces de tapioca o de caña de azúcar	FDM	[18,20,22,23]
<b>PEI</b>	Polieterimida	X	X	Permanece inalterado tras el tratamiento con autoclave	FDM	[20,24]

<b>PPSF</b>	Polifenilsulfona	X	X	Conocida como RADEL	FDM	[20,24]
<b>PCL</b>	Policaprolactona	X	✓	Poliéster biocompatible, utilizado en vendajes para heridas, ingeniería de tejidos y administración de fármacos	FDM	[20,23,25]
<b>NF</b>	NinjaFlex®	X	✓	Poliuretano termoplástico, se utiliza ampliamente para la regeneración, la sustitución ósea y la entrega de fármaco	FDM	[20,25]
<b>FPLA</b>	Variedad flexible de PLA	✓	✓	Poliéster alifático con resistencia mecánica adecuada y baja toxicidad	FDM	[20,23,25]
<b>Methocel® E5</b>	Gel de matriz Methocel® E5	X	X	Utilizado para fabricar capas de liberación inmediata en comprimidos	PAM	[4,20]
<b>HPMC</b>	Hidroxipropil Metilcelulosa	✓	✓	Utilizado en comprimidos y en polipíldoras	PAM	[4,20,22]
<b>Carbopol® 974P</b>	Polímero reticulado de ácido acrílico	✓	✓	Utilizado en capas de liberación sostenida	PAM	[20,22]
<b>PEGDA</b>	Polietilenglicol diacrilato	X	✓	Utilizado como polímero fotosensible líquida	SLA	[4,20,23,25]
<b>PEG</b>	Polietilenglicol	✓	✓	Solidifica con la acción de un rayo láser	SLA	[20,22,25]
<b>PAA BPM</b>	Poliacrilato de bajo peso molecular	✓	✓	Adecuado para la fabricación de sistemas de liberación de fármacos	SLA	[4,20,22]

#### 4.2.2. Dispositivos personalizados para el tratamiento del acné

La revolución de la impresión 3D también ha llegado a la fabricación de dispositivos personalizados, cargados de fármacos y, adaptados en forma y tamaño de manera exclusiva para cada paciente. Concretamente, Goyanes, A., et al., desarrollaron unas máscaras con forma de nariz, cargadas de ácido salicílico, destinadas a los tratamientos anticné.

Primeramente, realizaron una exploración de la cara de un voluntario, mediante un sistema de escaneado (escáner 3D Sense™). La imagen captada fue exportada al programa Meshmixer (CAD), por medio del cual seleccionaron la parte de mayor prevalencia de acné del individuo, es decir, la nariz. Dejando hueca la parte interna, para la perfecta adaptación a la nariz del voluntario, se generó el modelo tridimensional con total precisión (Fig. 5.).

Una vez recogidos los datos imprescindibles para modelar el dispositivo en 3D, decidieron elaborarlo por dos técnicas diferentes, FDM y SLA, para determinar finalmente cuál de las dos era más favorable en cuanto a fabricación, características morfológicas del objeto, liberación del fármaco y estabilidad del fármaco durante la impresión.

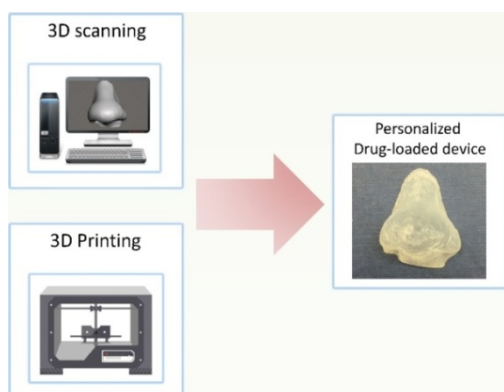


Fig. 5. Modelado personalizado de máscara antiacné.[25]

Así pues, la tecnología prometedora para la fabricación de máscaras para tratar el acné resultó ser la SLA, por la mayor resolución del dispositivo, por permitir una carga superior de fármaco y, por la insignificante degradación del ácido salicílico durante la impresión 3D. [25]

Lo primordial de este hallazgo evidenció la perspectiva tan amplia que existe con la combinación del escáner y la impresión 3D para la personalización de la dosificación, tamaño y forma de los dispositivos específicos para abordar ciertas patologías.

#### 4.2.3. Tratamiento contra el cáncer desde la impresión 3D

Dada la recurrencia del cáncer de páncreas y su capacidad para metastatizar, tras las intervenciones quirúrgicas, se opta por un tratamiento quimioterápico de prevención. Sin embargo, con la quimioterapia tradicional resulta complicado alcanzar concentraciones

terapéuticas en el sitio del tumor. Esto es así porque la mayoría de los fármacos quimioterápicos tienen escasa solubilidad en agua y, por ello, mediante las técnicas convencionales, como la inyección intravenosa o la administración oral, no se logran las concentraciones requeridas. Además, los antineoplásicos se suelen acumular en órganos relevantes como el hígado y el corazón, causando efectos secundarios graves. Así pues, varios sistemas de liberación local se han investigado para superar las deficiencias de la quimioterapia convencional.

Concretamente, se ha conseguido con la elaboración de parches impresos por 3D, implantados directamente en el órgano tumoral y compuestos de: ácido poli (láctico-co-glucólico), policaprolactona y 5-fluorouracilo.

Gracias a dicha tecnología se puede manipular la geometría del parche y la cinética de liberación, consiguiendo mantener el tratamiento durante un total de 4 semanas. Período tras el cual dicho parche se biodegrada en el cuerpo.[28] Es decir, dado el tratamiento localizado del cáncer, se disminuyen los efectos secundarios, y se mejora tanto la dosificación del medicamento como la calidad de vida del paciente.

#### **4.2.4. Polipíldora en impresión 3D**

El concepto de “polipíldora” se refiere a un único comprimido que incluye en su interior la combinación de varios medicamentos. Por ello, proporciona beneficios para la prevención y tratamiento de patologías crónicas comunes en los pacientes polimedcados, como es el caso de los ancianos.

Un equipo dirigido por el profesor Clive J. Roberts, de la Universidad de Nottingham, ha desarrollado diferentes polipíldoras mediante impresión 3D por extrusión. La primera de ellas contenía captopril, nifedipino y glipizida, para tratar la hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2.

La segunda de ellas incluía cinco fármacos distintos, con diferentes perfiles de liberación, dedicados a la enfermedad cardiovascular y a la hipertensión. [3]. Tres de sus compartimentos son de liberación sostenida y contienen pravastatina, atenolol y ramipril y, se encuentran separados físicamente por una membrana permeable de acetato de celulosa hidrófoba. Esta misma se encuentra cubierta por otra sección que contiene aspirina e hidroclorotiazida, que atienden al compartimento de liberación inmediata (Fig. 6.).

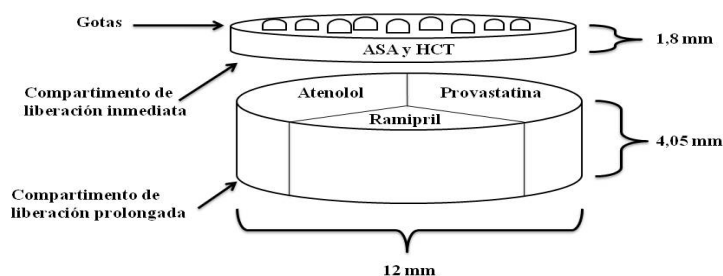


Fig. 6. Representación gráfica de la polipíldora fabricada con Impresión por Extrusión.[3]

Por consiguiente, la capacidad de fabricar polipíldoras mediante impresión 3D permite la posibilidad de personalizar y unificar los tratamientos de los pacientes polimedicados, según los fármacos y las dosis concretas, en un solo comprimido.

### 4.3. Aplicación en la Ingeniería de tejidos (tissue engineering)

La ingeniería de tejidos es un campo multidisciplinar que actualmente se encuentra centrado en dos áreas principales: en el desarrollo de nuevos métodos para reparar, regenerar y reemplazar tejidos y órganos dañados; así como en la creación de modelos tisulares in vitro dedicados a la investigación de los mecanismos moleculares, involucrados en la progresión de la enfermedad, para posteriormente realizar screening de fármacos. [29]

Dado el limitado control, por parte de las técnicas convencionales, en la arquitectura y composición del soporte y, en la forma, tamaño y distribución de su poro; la impresión 3D se ha convertido en la herramienta adecuada para perfeccionar la metodología anterior.

Además, utilizando el diseño asistido por ordenador, la impresión 3D posibilita la construcción de los tejidos a partir de imágenes médicas de uso común, como las obtenidas por resonancia magnética, rayos X y tomografía computarizada; encaminándose así a una ciencia más personalizada.

Concretamente, es el término “Bioprinting 3D” el que engloba la tecnología empleada para fabricar sistemas de células vivas, con o sin soporte, bajo la técnica de fabricación aditiva. Para ello, se emplea un material específico llamado “bioink”, definido como una formulación de tinta que permite a su vez la impresión de células vivas, como los hidrogeles de células Laden. [29] No obstante, el mantenimiento de la viabilidad celular tanto durante, como después de la impresión, resulta ser una condición fundamental para obtener el resultado deseado. De tal manera que, no todas las técnicas de AM son aplicables al Bioprinting. Así pues, las técnicas más convenientes para ello son: la SLA y la impresión 3D por inyección. [30]

Todas ellas se han utilizado para: crear un menisco de la rodilla, las válvulas del corazón, un oído artificial, así como para diseñar una férula traqueal biorreabsorbible

fabricada a medida, gracias a las imágenes TC de las vías respiratorias, e implantada a un bebé con traqueobroncomalacia. [31]

Sin embargo, existen problemas para imprimir las redes vasculares de los órganos y tejidos; limitaciones que serán solventadas en un futuro próximo, pues se estima que en menos de 20 años se podrá imprimir un corazón con un funcionamiento completo. [31]

## 5. CONCLUSIONES

En conclusión, la impresión 3D se ha convertido en una herramienta útil y potencial para un cambio del sector farmacéutico, hacia una medicina personalizada y centrada en las necesidades del paciente. Ofrece numerosas ventajas, como el aumento de la eficiencia de costes y el incremento de la rapidez de fabricación, ya que un RP se puede realizar en cuestión de horas; tiempo necesario para cubrir los vacíos terapéuticos existentes.

La tendencia de la impresión 3D también incluye la implantación de esta tecnología en la Oficina de Farmacia, pudiendo ser sustituida la fabricación y distribución, por parte de los laboratorios farmacéuticos, por medio de un simple correo electrónico que contenga los datos de las formulaciones, que serán impresas en la propia Oficina de Farmacia, según la demanda de los pacientes.

Paralelamente, la actual compra de medicamentos podría ser sustituida por la adquisición de los filamentos empleados en las impresoras 3D. Materiales que serían utilizados para imprimir la medicación prescrita por el médico, de la forma más sencilla posible: en las casas de los propios pacientes.

Sin embargo, parece ser una barrera significativa asegurar la misma eficacia, seguridad y estabilidad que poseen los medicamentos fabricados convencionalmente por parte de la Industria Farmacéutica. Es por ello que, se plantea un gran reto para las entidades regulatorias en cuanto al establecimiento de normativa, leyes, sistemas de calidad y, seguridad de uso y consumo; procesos que conllevarán grandes obstáculos, dadas las exigencias requeridas tradicionalmente al sector farmacéutico.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Shastry, B.S., *Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine*. Pharmacogenomics J, 2006. 6(1): p. 16-21.

2. Preis, M. and H. Oblom, *3D-Printed Drugs for Children-Are We Ready Yet?* AAPS PharmSciTech, 2017. **18**(2): p. 303-308.
3. Khaled, S.A., et al., *3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles.* J Control Release, 2015. **217**: p. 308-14.
4. Jonathan, G. and A. Karim, *3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems.* Int J Pharm, 2016. **499**(1-2): p. 376-94.
5. Prasad, L.K. and H. Smyth, *3D Printing technologies for drug delivery: a review.* Drug Dev Ind Pharm, 2016. **42**(7): p. 1019-31.
6. Kolakovic, R., et al., *Printing technologies in fabrication of drug delivery systems.* Expert Opin Drug Deliv, 2013. **10**(12): p. 1711-23.
7. Acosta-Vélez GF, W.B., *3D Pharming: Direct Printing of Personalized Pharmaceutical Tablets.* Polymer Sciences, 2016.
8. Marson, N.D.-N., A; Real, J; Palma, S, *Las impresoras 3D y el diseño de medicamentos.* Bitácoradigital. **3**.
9. Dimitrov, D.S., K; De Beer, N, *Advances in three dimensional printing-State of the art and future perspectives.* J. New Gener. Sci, 2006: p. 21-49
10. Ad van Wijk, I.v.W., *3D Printing with Biomaterials- Towards a Sustainable and Circular Economy.* 2015.
11. Chia, H.N. and B.M. Wu, *Recent advances in 3D printing of biomaterials.* J Biol Eng, 2015. **9**: p. 4.
12. Ventola, C.L., *Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses.* P T, 2014. **39**(10): p. 704-11.
13. *La Referencia de la Impresión 3D.* Available from: <http://www.3dnatives.com/es/impresion-3d-por-estereolitografia-les-explicamos-todo/>.
14. Boehm, R.D., et al., *Inkjet printing for pharmaceutical applications.* Materials Today, 2014. **17**(5): p. 247-252.
15. Kochhar, J.S., et al., *Protein encapsulation in polymeric microneedles by photolithography.* Int J Nanomedicine, 2012. **7**: p. 3143-54.
16. Sandler, N., et al., *Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing.* J Pharm Sci, 2011. **100**(8): p. 3386-95.
17. Pardeike, J., et al., *Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines.* Int J Pharm, 2011. **420**(1): p. 93-100.

18. Wonjin Jo, K.S.C., Heon Ju Lee, Myoung-Woon Moon, *3D and 4D Printing Technologies: An Overview*. Material Matters, 2016. **11**(2).
19. FDA. *CFR - Code of Federal Regulations Title 21*. 2016; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=178.3400>.
20. FDA, *Inactive Ingredients Database Download*. 2017.
21. Thakral, S., N.K. Thakral, and D.K. Majumdar, *Eudragit: a technology evaluation*. Expert Opin Drug Deliv, 2013. **10**(1): p. 131-49.
22. Cleaver, G. and I. Agilent Technologies. *Biodegradable Polymers*. 2015; Available from: <https://www.agilent.com/cs/library/applications/US5990-6920EN.pdf>.
23. Ulery, B.D., L.S. Nair, and C.T. Laurencin, *Biomedical Applications of Biodegradable Polymers*. J Polym Sci B Polym Phys, 2011. **49**(12): p. 832-864.
24. Preis, M., J. Breitreutz, and N. Sandler, *Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations*. Int J Pharm, 2015. **494**(2): p. 578-84.
25. Goyanes, A., et al., *3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems*. J Control Release, 2016. **234**: p. 41-8.
26. FDA. *SPRITAM (levetiracetam) Tablets*. 2015; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207958Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000TOC.cfm).
27. Pharmaceuticals, A. *3D Printing*. 2016; Available from: <https://www.aprecia.com/zipdose-platform/3d-printing.php>.
28. Yi, H.G., et al., *A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression*. J Control Release, 2016. **238**: p. 231-41.
29. Ji, S. and M. Guvendiren, *Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs*. Front Bioeng Biotechnol, 2017. **5**: p. 23.
30. Vanderburgh, J., J.A. Sterling, and S.A. Guelcher, *3D Printing of Tissue Engineered Constructs for In Vitro Modeling of Disease Progression and Drug Screening*. Ann Biomed Eng, 2017. **45**(1): p. 164-179.
31. Ventola, C.L., *Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses*. P T, 2014. **39**(10): p. 704-11.