



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

IMPRESIÓN DE MEDICAMENTOS 3D: COMPRIMIDOS PARA ENFERMEDADES CRÓNICAS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Sergio Jiménez Brundin

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez, Alejandro Ruiz Picazo (cotutor)

ÍNDICE

Resumen	- 3 -
1. Introducción	- 4 -
1.1. Las enfermedades crónicas e impresión 3D de medicamentos	- 4 -
1.2. 3D en la medicina actual y sus aplicaciones	- 5 -
1.2.1. Impresión 3D de medicamentos	- 7 -
1.2.1.1. Actualidad	- 7 -
1.2.1.2. Técnicas de fabricación: tipos de impresión 3D.....	- 8 -
2. Objetivos	- 16 -
3. Materiales y métodos	- 17 -
3.1. Diseño.....	- 17 -
3.2. Fuente de obtención de los datos.....	- 17 -
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	- 17 -
3.4. Estrategia de búsqueda.....	- 18 -
4. Resultados y discusión	- 19 -
4.1. Comprimidos 3D para Neoplasias	- 20 -
4.1.2. Comprimidos 3D para Hipertensión Arterial.....	- 22 -
4.1.3. Comprimidos 3D para Diabetes Mellitus.....	- 26 -
4.1.4. Comprimidos 3D para Epilepsia.....	- 29 -
5. Conclusiones	- 34 -
6. Bibliografía	- 35 -

Resumen

Las enfermedades crónicas cada vez tienen más importancia en nuestra sociedad, y debido a este aumento en el número de pacientes que las sufren también aumentan las personas con tratamientos para combatirlas. Es por esto que la industria farmacéutica está en una búsqueda constante de mejoras en los tratamientos de estas patologías, entre ellas buscando nuevas formas de fabricación.

La impresión en 3D lleva en auge los últimos años en muchos ámbitos, incluido la medicina. Dentro de este ámbito, están apareciendo múltiples estudios sobre la impresión 3D de medicamentos, en los cuales se está evaluando los beneficios que pueden ofrecer en comparación a los métodos de fabricación tradicionales. A pesar de que este método se encuentra en una fase muy temprana, cabe decir que la FDA aprobó en el año 2015 el primer comprimido impreso en 3D: Spritam®, el cual contiene levetiracetam, un fármaco anticonvulsivo.

En esta revisión se buscaron estudios sobre comprimidos impresos en 3D para distintas enfermedades crónicas (cáncer, hipertensión arterial, diabetes y epilepsia) y se evaluaron los beneficios que ofrecen en distintos aspectos. Las ventajas que ofrecen tiene que ver con la posibilidad de personalizar la medicación del paciente, la alta capacidad de carga de fármaco que puede soportar, la posibilidad de utilizarlos con fármacos de difícil formulación (baja biodisponibilidad o solubilidad) o gran exactitud en la dosis, lo que lo hace adecuado para utilizarlo con fármacos con estrecho margen terapéutico.

A pesar de dichas ventajas, hay que tener en cuenta también aspectos como que algunos comprimidos de tamaño grande demostraron no ser del todo estables, que no tenían características organolépticas adecuadas o que la legislación en torno éstos sigue sin estar clara. Es por esto que, a pesar de que se augura un futuro prometedor para esta nueva técnica, es necesario profundizar aún más en ella y conseguir desarrollarla para poder implantarla en un largo plazo.

1. Introducción

1.1. Las enfermedades crónicas e impresión 3D de medicamentos

Las enfermedades crónicas son cada vez más prevalentes en nuestra sociedad. Se estima que alrededor de 19 millones de personas en España (casi la mitad de la población) padece alguna enfermedad crónica(1). Este aumento de la prevalencia es debido principalmente al envejecimiento de la población, ya que las personas viven cada vez más años, haciendo que aparezcan estas enfermedades asociadas a la edad. Entre las principales patologías crónicas en nuestro país se encuentran algunas como la hipertensión arterial, diabetes o enfermedades cardiovasculares(2).

El hecho de que los pacientes geriátricos suelen tener varias patologías crónicas concomitantes y, en ocasiones algunas como la insuficiencia renal, la cual cambia la farmacocinética de los fármacos utilizados para las demás patologías, hace que sea necesario realizar ajustes de dosis. La industria farmacéutica no tiene por el momento ninguna respuesta certera para estas necesidades.

Por esta razón, los laboratorios hacen un gran esfuerzo en la investigación para estas enfermedades, ya sea buscando nuevos principios activos que mejoren a los existentes, utilizando nuevos métodos de fabricación o investigando nuevas formas galénicas que permitan un mejor comportamiento de estos, ya sea aumentando su eficacia, adherencia, o reduciendo sus efectos adversos o costes de producción.

Es aquí donde entra la impresión en 3D, en auge en los últimos años en distintos ámbitos. Uno de los principales motivos de estudio del uso de este tipo de impresión en medicamentos es la posibilidad de producir medicación personalizada. Muchos enfermos crónicos suelen ser polimedicados, haciendo que la toma de su medicación pueda ser un proceso incómodo e invasivo en su vida diaria, derivando en posibles faltas en la adherencia terapéutica al tratamiento, pudiendo ocasionar un empeoramiento de su salud al no estar controlando dichas enfermedades. Por otra parte, las dosis de los medicamentos comercializados suelen estar calculadas en base a datos medios poblacionales, por lo que puede haber individuos que no

se ajusten del todo a estos datos, requiriendo el uso de medicina personalizada, adaptándoles la dosis para una mayor eficacia en su tratamiento.

1.2. 3D en la medicina actual y sus aplicaciones

La utilización de la tecnología de impresión en 3D está originando en los últimos tiempos un gran interés, no solamente en la comunidad científica, sino también en ámbitos tan diversos como la industria automovilística, aeroespacial, química, entre otros. Es por esto que su importancia ya no se restringe solamente a estos ámbitos, sino que se está ampliando también a la medicina, dentro de ese constante afán de buscar siempre maneras mejores para el beneficio de la salud de las personas. Como veremos más adelante, la tecnología 3D contiene muchas ventajas en el ámbito de la medicina, más concretamente en los medicamentos, que los hagan más rentables, automatizados, rápidos, flexibles, personalizados y sofisticados(3).

Las múltiples ventajas que brinda el 3D en la medicina hace que este ya sea una realidad que tenga numerosas aplicaciones en este ámbito, de las cuales destacan cinco:

- Cirugía: en este caso, la tecnología 3D se usa para la creación de modelos anatómicos para la planificación de una cirugía, la práctica por parte del cirujano antes de esta o la educación médica para estudiantes o facultativos, pudiendo hacer réplicas muy exactas de lo que pueden encontrarse en el futuro. Es muy usado sobre todo para las cirugías cerebrales, ya que son realmente complicadas y todo conocimiento que se pueda tener antes de esta es totalmente necesario y permite una mejor preparación del cirujano que va a realizar la intervención.
- Instrumentos quirúrgicos: algunos de ellos se pueden imprimir utilizando impresoras 3D, produciendo herramientas estériles y precisas, pudiendo ahorrar costes y pudiéndolos destinar a otros ámbitos.
- Impresión de órganos y tejidos: gracias a la impresión en 3D es posible el desarrollo de órganos y tejidos que sean capaces de sustituir a los ya existentes que se encuentran enfermos. Esto puede ayudar a que muchos

pacientes que no pueden obtener un trasplante de otra persona puedan obtener el órgano o tejido deseado, sin necesidad de recurrir a un donante.

- Modelos de tejidos in vitro: estos pueden ser usados para investigación de enfermedades o de nuevos principios activos para tratarlas. Estos permiten poder prescindir del uso de animales de laboratorio o del modelado en 2D (el cual posee limitaciones espaciales, proveyendo menos información).
- Medicamentos: a pesar de que la investigación se encuentra en etapas muy iniciales, ya hay bastantes evidencias de las ventajas que posee imprimirlos usando 3D. Este método nos permite obtener formas farmacéuticas personalizadas, varios principios activos en una única dosis o medicamentos con perfiles de liberación complejos. El hecho de que cada vez se vayan publicando más artículos sobre este tema, como podemos observar en la figura 1, es indicativo del gran potencial que posee esta nueva tecnología. (4)(5)(6).

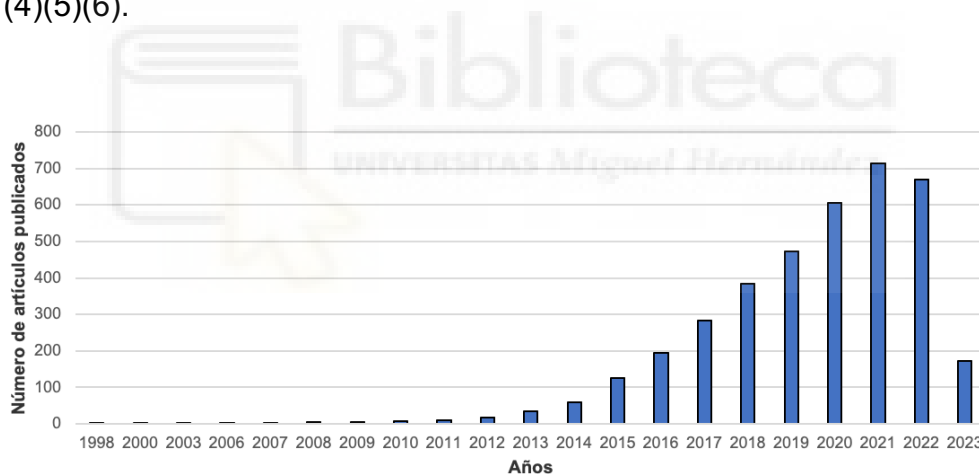


Figura 1: Número de artículos publicados en MedLine sobre “3D drug printing” a 23 de marzo de 2023

1.2.1. Impresión 3D de medicamentos

1.2.1.1. Actualidad

En el año 2015, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (por sus siglas en inglés: FDA) aprobó el primer medicamento fabricado por impresión en 3D: Spritam® (levetiracetam), el cual es un fármaco anticonvulsivo para el tratamiento de diferentes tipos específicos de epilepsias, logrando en este caso una mejora en la absorción del fármaco.



Figura 2: Spritam®, primer medicamento impreso en 3D aprobado por la FDA (7).

Este logro despertó el interés de toda la industria farmacéutica sobre la impresión 3D de medicamentos, viéndolo como una gran oportunidad para revolucionar la fabricación de medicamentos, sobre todo en aquellos que son personalizados, permitiendo una mejora en los tratamientos individuales. En los años siguientes a la aprobación, se hizo un significativo avance llevando a técnicas de impresión más sofisticadas, pudiendo crear formulaciones con distintas capas, lo que les permitía añadir varias sustancias diferentes, aportándole distintas características al medicamento, como podían ser liberaciones sostenidas y prolongadas, entre otras. No obstante, a pesar de la aprobación de este novedoso medicamento, la impresión en 3D en la industria farmacéutica sigue estando en una etapa bastante primitiva, y su colosal potencial no ha sido investigado por completo, ya sea por los altos costes

de realización de este tipo de estudios y por la confusa legislación que rodea este ámbito. A pesar de esto, cada vez se van publicando más artículos sobre este tema, demostrando las grandes cualidades que tiene la impresión 3D y demostrando cómo en un futuro esta tecnología será utilizada ampliamente(8)(9).

1.2.1.2. Técnicas de fabricación: tipos de impresión 3D

Existen múltiples técnicas de fabricación en 3D, pero en concreto vamos a comentar las que son las más usadas actualmente en la industria para la fabricación de comprimidos. En este apartado vamos a ver el modo de acción y las ventajas e inconvenientes de cada método.

Sistema de impresión 3D basado en extrusión

Es el método más explorado de todos y, por tanto, el más utilizado, ya que más del 80% de las publicaciones que tratan de la impresión de medicamentos en 3D se basan en este sistema de impresión. Dentro de esta técnica se encuentran dos técnicas: modelado por deposición fundida (por sus siglas en inglés: FDM) y la microjeringa asistida por presión (por sus siglas en inglés: PAM).

- Modelado por deposición fundida (FDM)

Como podemos observar en la figura 3, este se basa en extruir un filamento compuesto por un polímero y cargado de uno o varios fármacos a través de una boquilla caliente (controlada por la propia impresora), que hace que se vaya fundiendo dicho filamento. El cabezal de la impresora va moviéndose a lo largo de los ejes, liberando el filamento fundido hacia una placa de construcción o molde, dejándolo solidificar a temperatura ambiente, obteniendo finalmente el medicamento impreso en 3D.

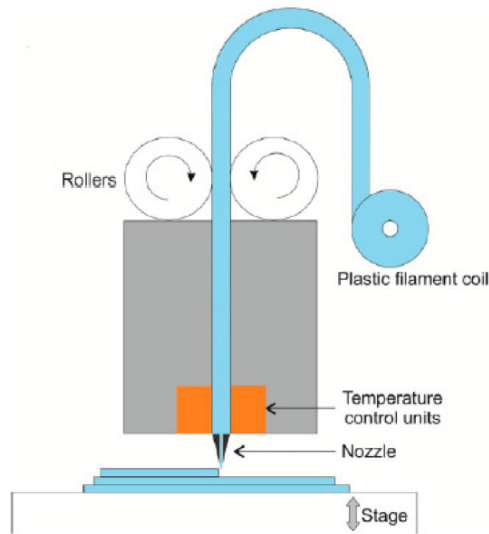


Figura 3: Representación gráfica del modelado por deposición fundida (10).

En cuanto a las ventajas, es capaz de producir formulaciones de liberación sostenida e inmediata, lo que lo hace muy versátil. También, al producir dispersiones sólidas amorfas, permite mejorar la solubilidad de fármacos que sean poco solubles. Otra ventaja es que, gracias a poder tener múltiples boquillas, se pueden preparar formas farmacéuticas con combinaciones de varios principios activos. También destacar que es un sistema barato, portátil, compacto y relativamente fácil de utilizar, justificando esto el motivo de la gran utilización de este método.

Por el contrario, a pesar de ser de los más utilizados, tiene algunos inconvenientes. El primero de ellos, y quizás el que más limita el uso de este método, es que no es adecuado para los medicamentos termosensibles, ya que, al calentar la boquilla, dichos fármacos pueden verse afectados. Otra desventaja, es que puede resultar difícil la preparación del filamento utilizado para fundir y preparar el medicamento, por lo que puede conllevar a errores de fabricación. Por otro lado, permite baja carga de fármaco, por lo que puede no ser conveniente su uso si queremos una formulación con alta carga de principios activos(11).

- Microjeringa asistida por presión (PAM)

Este método implica el uso de materiales semisólidos como material para la impresión. Por este motivo, es común ver que a esta técnica también se la denomine como extrusión semi-sólida (por sus siglas en inglés: SSE). Como podemos ver en la figura 4, este tipo de impresora se compone de un sistema de extrusión por jeringa, un compresor y el ordenador que nos permite diseñar y cortar el medicamento 3D. Con la ayuda de la presión ejercida por el compresor, el material semisólido (la textura puede ser de gel o pasta) cargado del fármaco contenido en la jeringa, se extruye a través de la boquilla de la impresora, moviéndose en el eje horizontal para crear la primera capa y, a continuación, por el eje vertical para permitir realizar una nueva capa por encima de la anterior. Todo ese material se extruye a un molde o placa de construcción, el cual se deja solidificar a temperatura ambiente, obteniendo el medicamento 3D.

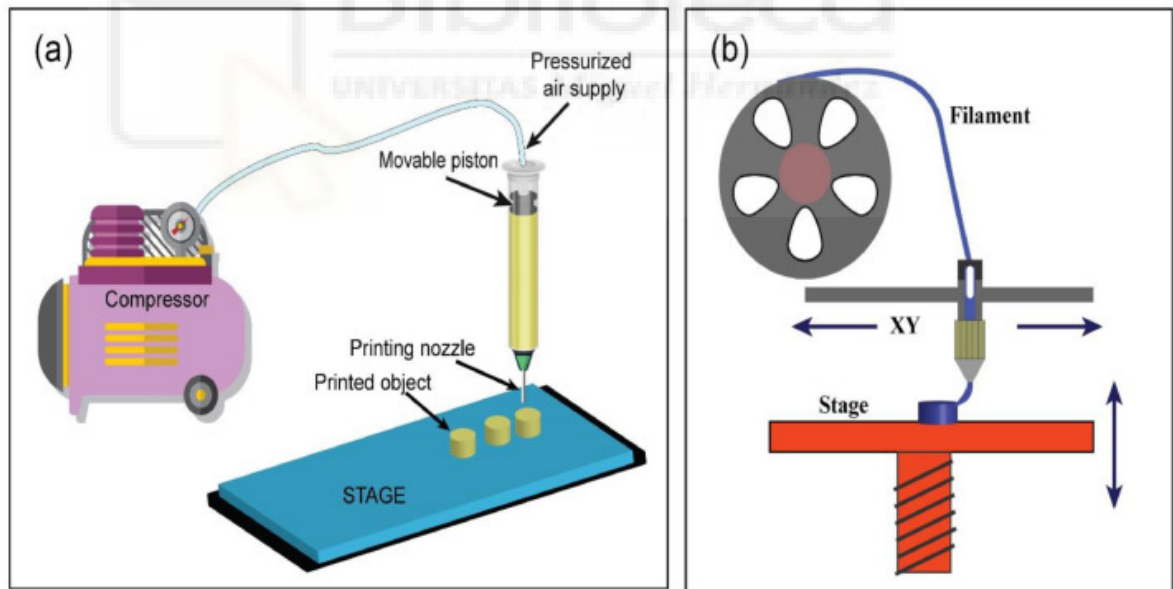


Figura 4: Representación gráfica del método de microjeringa asistida por presión (12).

Respecto a las ventajas del método PAM, es adecuado para la producción de formulaciones más apetecibles para el paciente, debido a la cantidad de

excipientes diferentes que se pueden utilizar para la fabricación de medicamentos, mejorando sus características organolépticas (al contrario que el método FDM en el cual los componentes sensibles a temperatura no podían ser utilizados). Otra es la gran capacidad de producir una amplia gama de tipos de formulaciones, como son medicamentos de liberación inmediata, formas de dosificación de liberación controlada, polipíldoras que incluyen varios principios activos y formulaciones orales con películas.

Por otro lado, en cuanto a las desventajas, este método tiene peor resolución de impresión en comparación a otras formas de impresión 3D. También, esta técnica está reservada solamente para fármacos que puedan ser formulados como semisólidos, lo que hace que muchos no puedan ser adaptados. El uso de solventes orgánicos hace que causen problemas de estabilidad en múltiples principios activos. Por último, la velocidad de secado de las distintas capas impresas que forman el medicamento es relativamente baja, lo que deriva en un bajo rendimiento (11) (12).

Sistema de impresión 3D por inyección de aglutinante

Este método se ideó como una evolución a partir de las impresoras de inyección de tinta de escritorio tradicionales, las cuales funcionan sedimentando gotas de tinta sobre un sustrato (normalmente papel). Este funcionamiento es básicamente el que se utiliza con este sistema 3D, solo que en este caso se utilizan distintos materiales depositados en sustratos poliméricos comestibles, lo que forma el aglutinante. Cabe destacar que el primer medicamento 3D aprobado por la FDA fue el Spritam® (levetiracetam, anticonvulsivo), siendo fabricado haciendo uso de este sistema de impresión.

Como vemos en la figura 5, la boquilla que contiene el aglutinante líquido se mueve a lo largo de la plataforma depositando el líquido sobre una superficie plana cubierta de polvo. Al fusionarse el líquido con el polvo de la superficie, causa la formación de una estructura sólida. A continuación, la placa de construcción de fabricación se mueve hacia abajo, distribuyendo una fina capa de polvo en la parte superior,

repetiendo este proceso hasta la creación del medicamento. Las gotas del líquido actúan como aglutinante de las partículas de polvo o pueden formar un lecho sólido al secarse con la evaporación del solvente sobrante.

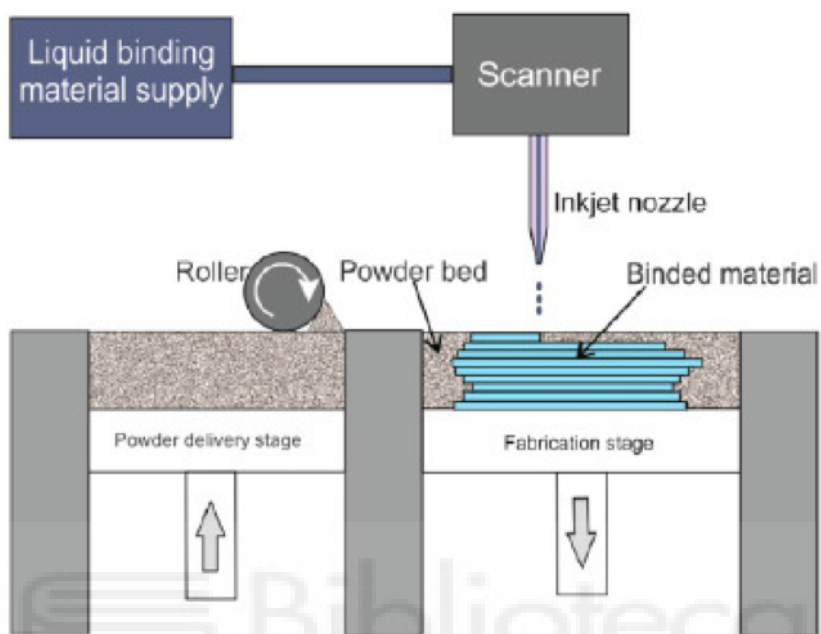


Figura 5: Representación gráfica del sistema de inyección por aglutinante (10).

Por lo que concierne a las ventajas, este sistema es capaz de producir formulaciones de liberación prolongada, sostenida y de cinética de liberación de orden cero. Por otro lado, el principio activo se puede incorporar en el lecho de polvo o en el aglutinante, lo que hace que estos medicamentos puedan tolerar una alta carga de fármaco. También, la posibilidad de poder colorear el producto hace que pueda aumentar la adherencia terapéutica, sobre todo en niños y ancianos. Por último, su alta capacidad de resolución de impresión posibilita la formación de geometrías complejas.

En cambio, entre las desventajas se encuentra que es un proceso de alto coste, los productos obtenidos son comúnmente frágiles y quebradizos debido a la alta porosidad. También es común la falta de estabilidad debido al uso de solventes orgánicos (11,12).

Sistema de impresión 3D basado en láser

Este método de fabricación implica el uso de luz ultravioleta (UV) de alta energía en forma de láser, la cual enfoca a la superficie del material para, de esta forma, crear capas que conformen el medicamento 3D. Dentro de este sistema, se encuentran dos tipos de técnicas según la solidificación de los líquidos y polvos: la sinterización selectiva por láser (por sus siglas en inglés: SLS) y la estereolitografía (por sus siglas en inglés: SLA).

- Sinterización selectiva por láser (SLS)

Como podemos ver en la figura 6, este método hace uso de un láser, el cual está programado para dibujar un patrón en el lecho de polvo, causando de esta forma una fusión selectiva del material polimérico, formando una capa. A continuación, el rodillo distribuye una capa fresca de polvo sobre el material que se ha sintetizado anteriormente. Este proceso se vuelve a repetir capa por capa hasta obtener el medicamento 3D.

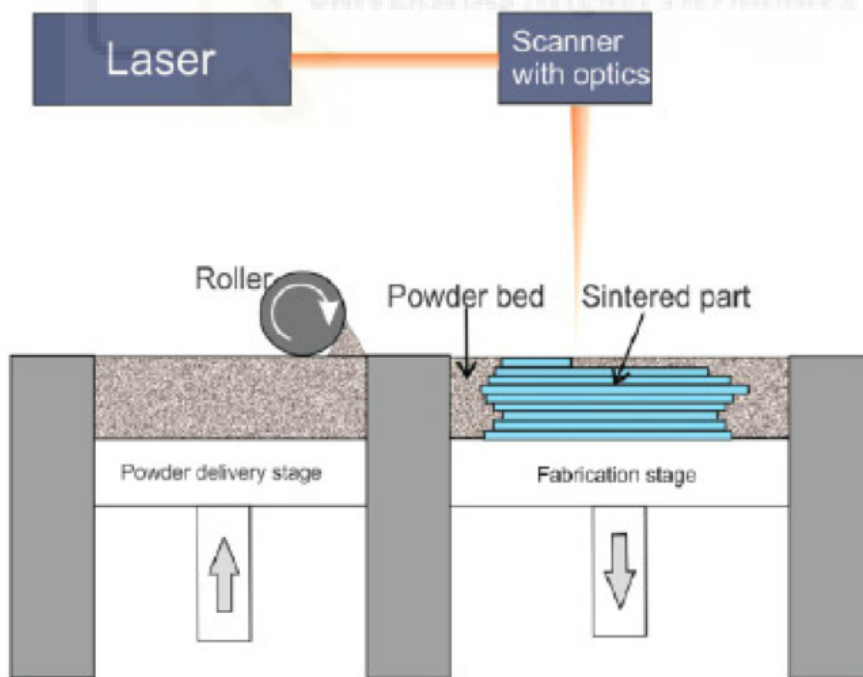


Figura 6: Representación gráfica de la sinterización selectiva por láser (10).

Entre las ventajas de este método de impresión, se encuentran algunas como la capacidad de formar formulaciones de disolución rápida (gracias a la alta porosidad) y liberación inmediata (gracias a la liberación controlada). También es un proceso de alta resolución (permitiendo la producción de medicamentos complejos), sin necesidad de usar solventes orgánicos que puedan dañar los principios activos ni la obligación del secado posterior a la impresión. Por estas características, este tipo de impresión es adecuado para la producción de polipíldoras.

En cuanto a las desventajas, debido al uso de un láser, esta técnica no es ideal para aquellos fármacos que sean sensibles a la luz y al calor, ya que se puede producir una degradación de los principios activos. Por otro lado, este método requiere un control preciso sobre los caracteres del flujo de polvo(11) (12).

- Estereolitografía (SLA)

Esta técnica es similar a la anterior, pero en esta se utilizan resinas líquidas poliméricas fotosensibles en lugar del lecho de polvo usado en la SLS. Como se puede ver en la figura 7, este proceso consiste en exponer la resina líquida fotosensible a la luz emitida por el láser para inducir la solidificación y polimerización del material para formar una capa sólida. A continuación, el depósito de resina desciende para permitir construir la siguiente capa del medicamento. Este proceso se repite capa por capa hasta la obtención del medicamento 3D. Para finalizar, se debe de realizar un lavado con un disolvente hasta obtener el producto deseado.

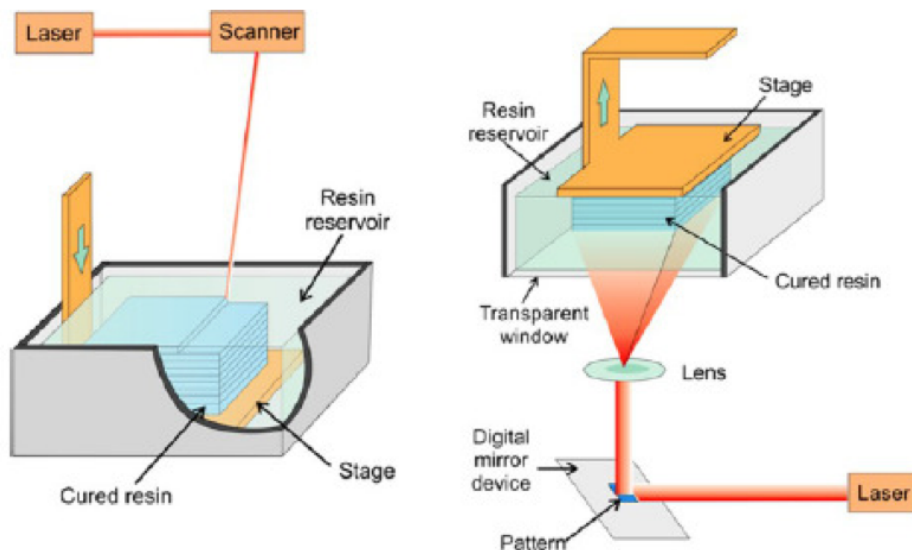


Figura 7: Representación gráfica de la estereolitografía (10)

Referente a las ventajas, este método ha sido ampliamente investigado para la producción de formulaciones de liberación sostenida. Posee una resolución y precisión superior a las otras tecnologías 3D explicadas anteriormente, pudiendo lograr una resolución de hasta $0,2 \mu\text{m}$, mientras que con las otras la resolución era de entre 500 y $200 \mu\text{m}$, permitiendo la formación de formulaciones muy complejas como polipíldoras de múltiples capas. Esta resolución depende principalmente de la intensidad y duración de la exposición del láser. Por último, permite la mejora de la solubilidad de medicamentos poco solubles.

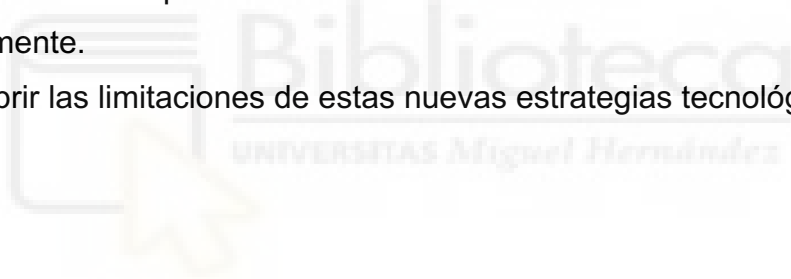
Por otro lado, en cuanto a las desventajas, esta técnica no es adecuada a fármacos con fotosensibilidad, debido a la exposición a luz UV. También puede haber problemas de inestabilidad y toxicidad a causa de las resinas utilizadas debido a la lixiviación de las moléculas atrapadas en el producto 3D preparado (11) (12).

2. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo es estudiar la impresión 3D de comprimidos para el tratamiento de distintas patologías crónicas, más concretamente: cáncer, hipertensión arterial, diabetes y epilepsia, las cuales tienen una elevada relevancia en la población.

Los objetivos específicos son:

- Explorar qué patologías crónicas se pueden beneficiar de estas nuevas técnicas de fabricación de medicamentos.
- Determinar los métodos de impresión 3D más utilizados para obtener comprimidos.
- Explorar los beneficios que pueden aportar a las personas con patologías crónicas en comparación a las formas farmacéuticas comercializadas actualmente.
- Descubrir las limitaciones de estas nuevas estrategias tecnológicas.



3. Materiales y métodos

3.1. Diseño

Este estudio se basa en una revisión bibliográfica de distintos artículos recogidos en distintas bases de datos del ámbito de las ciencias de la salud.

Una revisión bibliográfica consiste en la búsqueda de evidencia científica sobre un tema en concreto en diferentes bases de datos científicas, teniendo como objetivo el que cualquier lector de esta pueda obtener la información más destacada y actualizada del tema tratado (13).

3.2. Fuente de obtención de los datos

Para la búsqueda de la información necesaria para realizar este trabajo se ha hecho uso de dos bases de datos: MedLine (a través de su buscador PubMed), perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y Embase, propiedad de la editorial neerlandesa Elsevier.

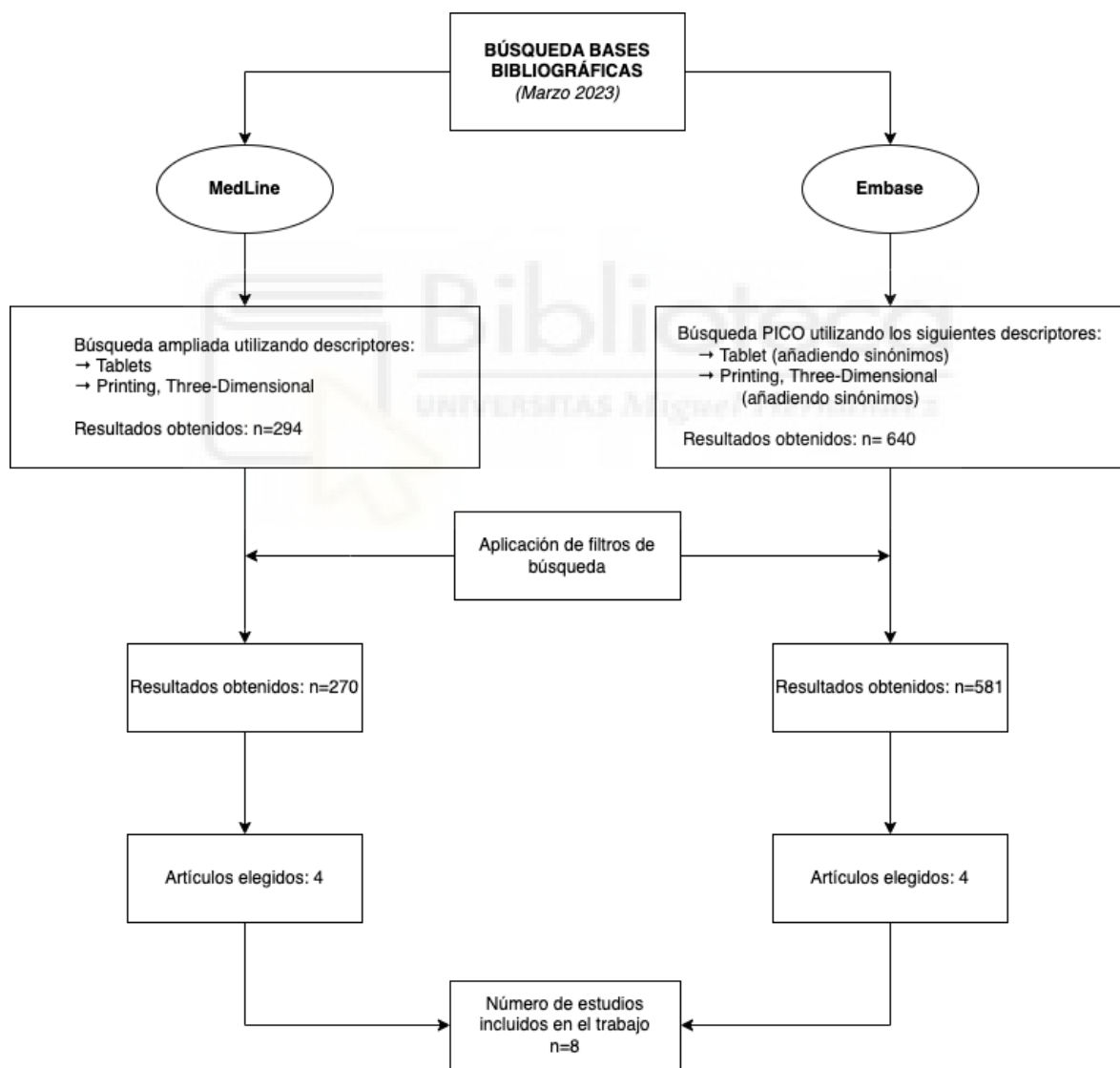
3.3. Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla se describen los criterios de inclusión y exclusión que se siguieron para la búsqueda y selección de los artículos:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">▪ Artículos que solamente traten sobre comprimidos▪ Artículos que versen de las enfermedades crónicas elegidas▪ Artículos originales▪ Estudios <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Artículos anteriores a 2017▪ Estudios que traten de formas farmacéuticas distintas a comprimidos▪ Artículos que traten de enfermedades agudas

3.4. Estrategia de búsqueda

Se procedió a la búsqueda de artículos en ambas bases bibliográficas, a fecha de marzo de 2023, teniendo en cuenta descriptores como el tipo de forma farmacéutica (comprimidos en este caso) y la impresión 3D, como puede verse en el siguiente esquema, en donde podemos ver la estrategia de búsqueda que se realizó los artículos encontrados y los elegidos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión explicados anteriormente:



Esquema de la búsqueda bibliográfica realizada en marzo de 2023

4. Resultados y discusión

Los artículos utilizados para la realización de este trabajo se recogen en la tabla 1:

ENFERMEDAD CRÓNICA	ARTÍCULOS ELEGIDOS
Cáncer	Mirdamadian et al. (2022) (14) Shi et al. (2019) (15)
HTA	Sadia et al. (2018) (16) Li et al. (2022) (17)
Diabetes Mellitus	Li et al. (2017) (18) Algahtani et al. (2021) (19)
Epilepsia	Cui et al. (2019) (20) Hu et al. (2023) (21)

Tabla 1: selección de artículos para el presente trabajo

En esta revisión se hizo una búsqueda de estudios que utilizaran la tecnología 3D para fabricar comprimidos para distintas enfermedades crónicas comunes, en este caso cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus y epilepsias. En ellos se estudian las posibles ventajas que se pueden obtener con estas nuevas metodologías, las cuales pueden complementar o incluso sustituir a las formas farmacéuticas ya comercializadas.

4.1. Comprimidos 3D para Neoplasias

Una neoplasia es una masa anormal de células que se multiplican sin control alguno, pudiendo diseminarse a otros órganos (metástasis), dañándolos muchas veces de forma irreversible. Cada vez se encuentran más tratamientos efectivos para distintos tipos de cáncer que ayudan a controlarlo, sin embargo, son fármacos que suelen necesitar un alto grado de personalización de la dosis, ya que cada paciente puede necesitar una dosis diferente, ya sea por sus características biológicas, por el estadio del tumor, entre otros.

En un estudio realizado por Mirdamadian et al. (14) se buscó el desarrollo de comprimidos impresos con tecnología 3D con oxaliplatino, fármaco indicado para el tratamiento del cáncer de colon. Este tipo de tumor es de los que más muertes causa en todo el mundo.

El objetivo primario de este era mejorar la capacidad antitumoral del oxaliplatino, así como mejorar la capacidad de orientación del tumor y el perfil de seguridad del fármaco mediante la combinación de la nanotecnología y el FDM, una de las formas de impresión en 3D que se explicaron anteriormente. En el estudio se propuso el uso de nanopartículas de alginato como portadoras del fármaco, las cuales permiten evitar las principales limitaciones de la administración oral de medicamentos como es la escasa biodisponibilidad o la inestabilidad en el tracto gastrointestinal. Estas nanopartículas poseen propiedades mucoadhesivas y tienen la capacidad de liberación de fármacos que son sensibles al pH gastrointestinal.

Los materiales utilizados para la impresión fueron: alginato (para formar las nanopartículas), cloruro de calcio, Eudragit L100-55 (utilizado como polímero), polietilenglicol 6000 y agua desionizada, todos ellos para lograr formar las nanopartículas y los comprimidos finales.

Para las pruebas de liberación del fármaco se usaron jugos con diferentes pH, repitiendo el procedimiento 3 veces:

- pH 1,1 durante 2 horas: representando la secreción gástrica
- pH 6,8 durante 2 horas: representando el intestino delgado
- pH 7,4 durante 3 horas: representando el intestino grueso

Los resultados finales del estudio demostraron que estas nanopartículas son prometedoras para un tratamiento vía oral para el cáncer de colon, ya que estas son capaces de viajar hasta dicho órgano para liberar el fármaco sin sufrir demasiada degradación. Esto permite un tratamiento más órgano-específico, con una mayor tasa de liberación de fármaco en el sitio de acción. También, al ser una forma de administración farmacológica oral, es mucho más cómoda para el paciente, ya que no es tan invasiva como otras (aumentando la adherencia terapéutica) y los efectos adversos sistémicos del oxaliplatino son menores.

En otro estudio realizado por Shi et al. (15) utilizaron el sistema de inyección por aglutinante para la preparación de comprimidos que contenían 5-fluorouracilo, un fármaco de sobra conocido para el tratamiento de diferentes neoplasias malignas. En total, se fabricaron dos tipos de comprimidos, uno con un diámetro de 10 mm y otro con 13 mm. El segundo de ellos, más grande, mostró un mejor perfil de liberación que el primero (90% frente a 80% a 120 minutos).

Este tipo de fabricación demostró tener varias ventajas frente a los otros tipos de impresión 3D, como un menor tiempo de fabricación, mejores características organolépticas y una mayor facilidad para la correcta dosificación de los comprimidos. Todo esto es debido al polvo utilizado en este método de fabricación, ya que este ya es utilizado en la industria farmacéutica con los métodos tradicionales. A pesar de esto, tiene inconvenientes como la necesidad de un secado adicional para eliminar posibles restos de disolventes o la menor resistencia física del comprimido en comparación a los otros tipos de impresión. Por otro lado, al necesitarse dosis muy bajas del fármaco para hacer efecto, la impresión 3D puede ser ideal para lograr dosificaciones personalizadas.

Esté método de impresión es mucho más sencillo que los otros explicados, consumiendo menos tiempo (alrededor de 5 minutos por comprimido), ya que no hay que preparar el filamento y no se necesita aplicar calor para la fabricación, por lo que es compatible con fármacos térmicamente inestables.

4.1.2. Comprimidos 3D para Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial consiste en un aumento de la presión que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos, lo cual puede desencadenar patologías graves como pueden ser infartos o daños irreversibles en los vasos.

Es muy común encontrar a pacientes que padecen de hipertensión arterial los cuales utilizan combinaciones de más de un fármaco para el tratamiento de esta enfermedad. Es por esto que el hecho de tener que ingerir más de un comprimido diario puede repercutir negativamente en la adherencia terapéutica.

En un estudio realizado por Sadia et al. (16) se desarrollaron combinaciones de dos fármacos antihipertensivos en un solo comprimido bicapa utilizando el método de FDM. Se fabricaron polímeros con dos principios activos, los cuales fueron: por un lado Enalapril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) y por otro la Hidroclorotiazida (diurético perteneciente al grupo de las tiazidas). Estas dos moléculas son frecuentemente utilizadas conjuntamente para el tratamiento de la hipertensión, ya que ya existen medicamentos comercializados que contienen ambas, pero en el estudio buscaron el poder hacer uso de impresoras 3D para ofrecer dosificaciones personalizadas para cada paciente manteniendo las ventajas que ya ofrecen los medicamentos que se encuentran en el mercado.

Para la preparación de los comprimidos se utilizó un dispensador de dosis dinámico con dos cabezales (cada uno cargado con un filamento de uno de los principios activos) como podemos observar en la figura 8.

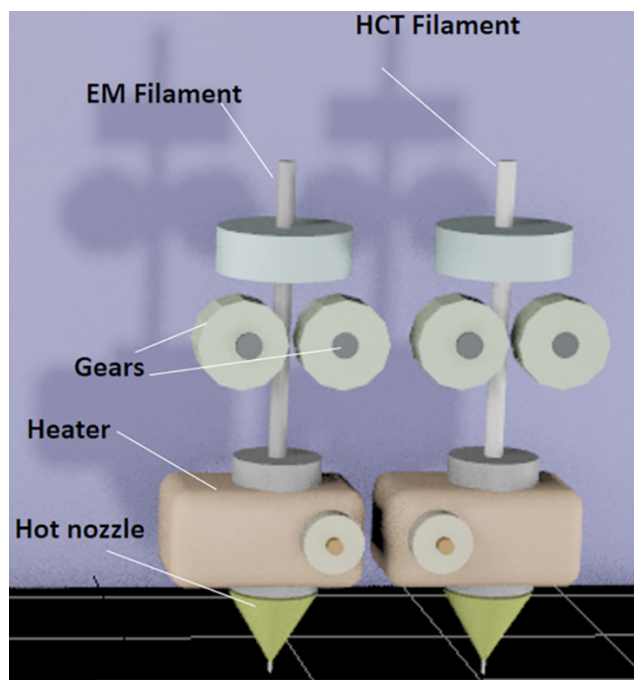


Figura 8: Representación gráfica del método FDM usando dos filamentos (16).

La dosis de cada fármaco se va manejando con el grosor de cada capa del comprimido. Cada una de las estudiadas tenían un volumen variable de filamentos, logrando formas farmacéuticas con dosis distintas.

En el método de impresión por FDM, las boquillas están a altas temperaturas (unos 135°C), por lo que era importante evaluar la estabilidad térmica de cada filamento con su fármaco correspondiente durante el tiempo que pudiera durar el proceso de impresión del comprimido. Se expuso a cada filamento a una isoterma a 135°C durante media hora para analizar el comportamiento de éstos ante dicha temperatura, pudiendo observar los cambios que puede producir la exposición térmica de los filamentos en las boquillas de la impresora. Los resultados arrojaron que el filamento cargado con Enalapril sufrió una degradación significativa, con una pérdida de un 20% de su peso, mientras que el que contenía Hidroclorotiazida reveló una pérdida de peso mínima, de menos de 1%.

Es por esto que los autores de este estudio decidieron que la capa inferior del comprimido (la cual se fabrica antes), sería la del Enalapril, ya que, al elaborarla

antes, el filamento permanece durante menos tiempo en la boquilla, disminuyendo su degradación. La segunda capa sería la de Hidroclorotiazida, ya que esta puede permanecer mucho más tiempo en la boquilla caliente sin presentar degradación significativa. En la figura 9 podemos observar el comprimido, teniendo debajo la capa con Enalapril (EM) y arriba la de Hidroclorotiazida (HCT).

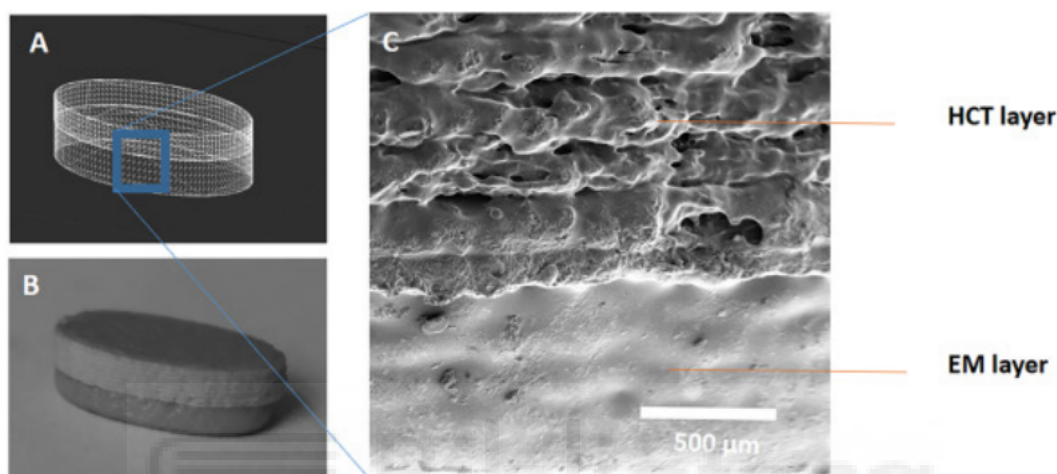


Figura 9: Representación gráfica digital del comprimido (A) e imagen real (B) (16).

Todo esto aporta una gran ventaja para la personalización de medicamentos para personas hipertensas, ya que se pueden modificar las dosis de cada fármaco sin la necesidad de cambiar la del otro, pudiendo adaptarlos a cada paciente de manera individualizada según sus necesidades específicas.

En otro estudio realizado por Li et al. (17) se diseñó un comprimido mediante FDM que contenían captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) e hidroclorotiazida (diurético), ambos usados frecuentemente para tratar la hipertensión arterial. La finalidad de obtener este comprimido era la de poder ajustar la dosis de cada fármaco para cada paciente de una manera personalizada. Los materiales utilizados fueron: principios activos (captopril e hidroclorotiazida), alcohol polivinílico, el filamento 3D, y distintos disolventes para la realización de los análisis y pruebas de calidad.

Al igual que el anterior estudio, este comprimido constaba de dos compartimentos, como podemos ver en la figura 10, cada uno conteniendo uno de los fármacos sometidos a estudio

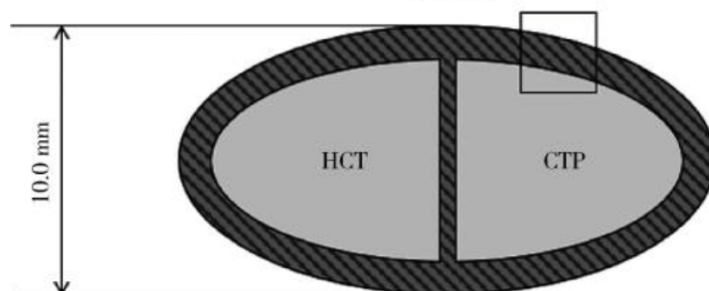


Figura 10: Representación digital del comprimido fabricado (17).

Los resultados de las pruebas arrojaron que el tiempo de liberación del fármaco fue de 20 minutos para el captopril y 40 minutos para la hidroclorotiazida, consiguiendo un comportamiento y calidad adecuados. Como podemos observar en la figura 11, el comprimido mide unos 20 mm de alto, 10 mm de ancho y 5 mm de largo, un tamaño adecuado para un comprimido.

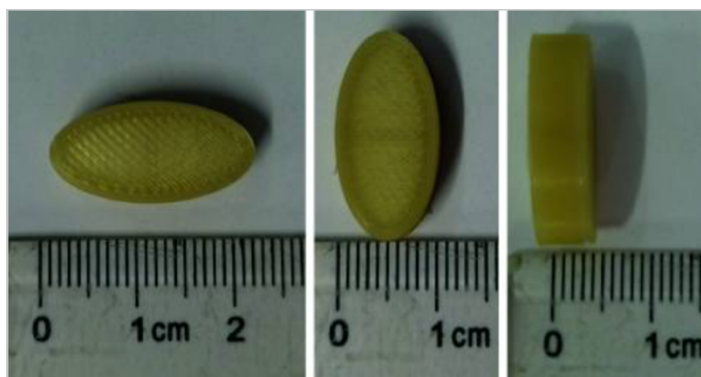


Figura 11: Imagen real del comprimido fabricado (17).

Una de las ventajas que se vio en la conclusión del estudio fue que al estar ambos fármacos separados cada uno en un compartimento, estos no interactúan entre

ellos, aumentando la estabilidad de estos. También, el tener los compartimentos se puede modificar dosis de uno sin tener que cambiar la del otro.

4.1.3. Comprimidos 3D para diabetes mellitus

La diabetes es una patología en la cual los niveles de glucosa en sangre se encuentran por encima de los niveles normales, lo que puede desencadenar consecuencias graves como problemas cardíacos, renales o amputaciones de miembros. Es muy común en el día a día encontrar a pacientes medicados con fármacos hipoglucemiantes, por lo que todo avance que pueda hacerse para mejorar la vida del paciente es prometedor.

En un estudio realizado por Li et al. (18) utilizaron el método de impresión de FDM, con una impresora con dos boquillas (cada una con un filamento de alcohol polivinílico) para fabricar comprimidos de glipizida con un perfil de liberación controlado. Como podemos ver en la figura 12, estos comprimidos contenían dos compartimentos diferentes, ambos con una concentración diferente de glipizida. El núcleo del comprimido contenía el material del filamento de alcohol polivinílico con una concentración del 4,8 % de glipizida y la cubierta con una concentración del 2,2 %. A este diseño lo denominaron como “DuoTablets”.

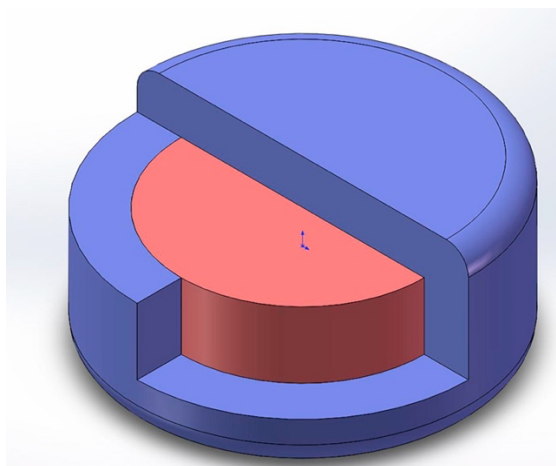


Figura 12: Representación digital del comprimido “DuoTablets” (18).

Lo que pretendieron con este comprimido con dos compartimentos era conseguir una liberación controlada del fármaco personalizada, permitiendo de esta forma reducir las tomas diarias de la glipizida, posibilitando de esta forma poder aumentar la adherencia terapéutica del paciente a la medicación.

Tras las pruebas realizadas sobre los comprimidos, las tasas finales de carga de fármaco en los filamentos resultaron ser de $2,18\% \pm 0,02$ y $4,76\% \pm 0,02$, por lo que cargas mayores redujeron gravemente la posibilidad de fabricación del filamento para poder imprimir el comprimido final. Por otro lado, los análisis térmicos demostraron que la glipizida es un fármaco térmicamente estable, lo que lo hace adecuado para poder usarlo con el modelado por deposición fundida.

Respecto a la liberación del fármaco, el 90% del fármaco que se encontraba en la capa externa se liberó dentro de las dos primeras horas, mostrando un perfil de liberación aceptable.

Por estas razones, los autores demostraron que es factible la preparación de estos comprimidos con doble compartimento, sobre todo para conseguir una liberación controlada de los fármacos. El inconveniente es que los fármacos han de ser estables con los aumentos grandes de temperatura, debido al proceso de impresión que usa boquillas a altas temperaturas para fundir los filamentos cargados con el principio activo.

En otro estudio realizado por Algahtani et al. (19) utilizaron la técnica de impresión de PAM para la fabricación de comprimidos autonanoemulsificantes que contenían dapagliflozina, fármaco antidiabético oral. Este tipo de comprimidos cada vez tienen un mayor interés ya que permiten una mejoría en la solubilidad y disolución de fármacos poco solubles en agua, como ocurre en este caso.

Los materiales utilizados fueron: dapagliflozina, Capryol 90, Poloxamer 188, Polietilenglicol (PEG) 6000, PEG 4000 PEG 40 y Cremophore EL.

Este sistema contaba con dos fases: líquida y sólida, conteniendo la primera aceites y co-tensioactivos y la segunda tensioactivos y la matriz sólida. Tras preparar ambas fases, los excipientes de la fase sólida se fundieron a unos 50°C en un vaso de precipitados. Tras esto, se añadió la fase líquida sobre la sólida previamente fundida, y se mezcló asegurando su homogeneidad. Esta fase resultante es la que se utilizaría para introducir en la microjeringa (solidificándose a temperatura ambiente) para la fabricación. Ambas fases finalmente se autonanoemulsionan como un sistema encapsulado que contiene el fármaco (dapaglifozina), dando lugar al comprimido estudiado, como podemos ver en la figura 13. Con este sistema se pretendía obtener una mejora en la solubilidad y el perfil de disolución del fármaco. En total se fabricaron 3 comprimidos de tamaños diferentes (8, 10 y 12 mm).

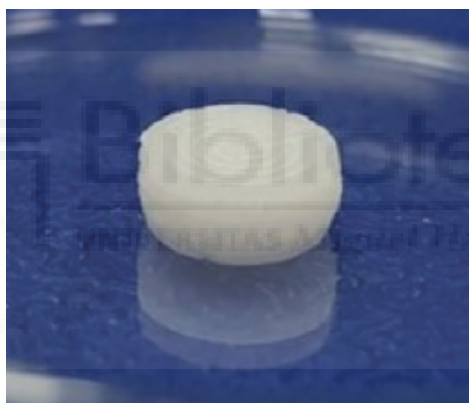


Figura 13: Imagen real del comprimido obtenido (19).

Los estudios realizados demostraron que el comprimido fabricado era estable, sus componentes no interaccionaban negativamente entre ellos, y el fármaco se encontraba en buenas condiciones disperso en el sistema de soporte sólido. El tiempo de liberación de los tres comprimidos fue inmediato, con atributos biofarmacéuticos mejorados. Esto nos demuestra que este tipo de impresión nos puede ayudar a obtener una alternativa para fármacos poco solubles en agua, como es la dapaglifozina en este caso.

4.1.4. Comprimidos 3D para epilepsia

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso el cual cursa con convulsiones. Esta patología cuenta actualmente con diferentes tratamientos efectivos, los cuales tienen la desventaja de que las dosis de tratamiento requeridas por cada paciente suelen ser distintas, por lo que es interesante encontrar una manera de lograr ajustar esas dosis a las necesidades de cada persona. Esto sobre todo puede ser útil para niños, ancianos o pacientes con insuficiencia renal.

En un estudio realizado por Cui et al. (20) se prepararon comprimidos con levetiracetam usando el método de impresión PAM, evaluando la viabilidad de esta tecnología para desarrollar comprimidos con dosis individualizadas, analizando el comportamiento de estos con el aumento de dosis y dimensiones.

El levetiracetam es un anticonvulsivo de alta eficacia en el tratamiento de las crisis epilépticas. A pesar de ello, existen grandes diferencias en cuanto a la dosis que hay que administrar según la edad, peso, estado del paciente o función renal. Es por ello que en este estudio se adentraron en buscar un método de creación de comprimidos cilíndricos (como se puede ver en la figura 14) con dosis personalizadas para la situación concreta de cada persona.

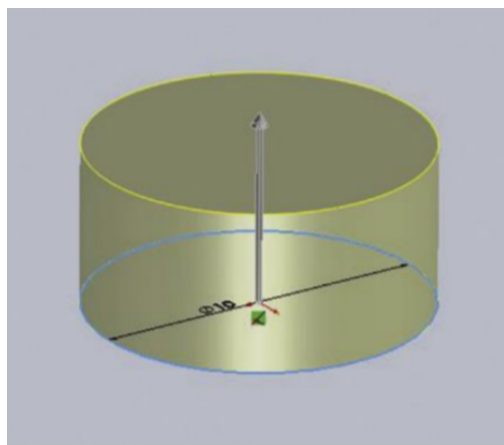


Figura 14: Representación digital del comprimido diseñado (20).

Los materiales utilizados para la preparación de los comprimidos fueron: levetiracetam (principio activo), carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona (aglutinantes) y croscarmelosa de sodio como desintegrante. Al haber preparado la pasta fina con todos los materiales citados, se introdujo en la cámara de extrusión rápidamente (ya que el solvente era muy volátil), y se procedió a la extrusión de dicha pasta a temperatura ambiente para la formación de los distintos comprimidos.

En el estudio se realizaron varios comprimidos con diferentes concentraciones de levetiracetam (variando su tamaño), comprendiendo dosis de entre 50 y 1000 mg del principio activo, teniendo los comprimidos una alta carga de fármaco: alrededor de un 93%. En el estudio descubrieron que el rango óptimo de concentración de fármaco debía de estar entre 200-800 mg aproximadamente, ya que fuera de dicho rango la calidad de los comprimidos disminuyó, provocando una mala apariencia exterior de este y con dosis imprecisas, algo que no es aceptable en este tipo de fármaco debido al estrecho rango terapéutico que tiene.

En cuanto al tiempo de liberación del fármaco del comprimido, se comprobó que un 90% del contenido se liberó en un tiempo de 15 minutos para los comprimidos más pequeños (de menor diámetro, con menor dosis) y 30 minutos para los más grandes, con mayor dosis, resultados bastante aceptables, lo que puede hacer de este método una forma interesante de personalizar dosis para personas que sufren de epilepsias.

En otro estudio realizado por Hu et al. (21) se estudió el desarrollo de mini comprimidos bucodispersables de carbamazepina para niños. Este mini comprimido fabricado con la técnica de PAM sería una mejor opción para los niños debido a las dificultades que estos presentan para tragar los comprimidos tradicionales, afectando a la adherencia terapéutica. En este estudio se valoró el uso de PAM para fabricar este tipo de comprimidos, ya que este tipo de fabricación es el que permite obtener mejores características organolépticas, algo esencial para comprimidos que

van a disolverse en la boca del paciente, por lo que el sabor es algo relevante a tener en cuenta.

Este tipo de comprimidos, al introducirlo al niño en la boca se disolverá rápidamente, lo que hará más fácil el proceso de deglución. El estudio realizado *in vitro* demostró que el comprimido se disgregaba en un total de 84 segundos, teniendo una capacidad de friabilidad adecuada, lo que lo hace ideal para su uso como comprimido bucodispersable.

Los materiales utilizados fueron: principio activo (carbamazepina), excipientes (lactosa monohidrato, Ac-Di-Sol, Kollidon 30 y sucralosa) y distintos reactivos utilizados en las pruebas con la lengua electrónica y estudios de calidad y estabilidad, como son el ácido tartárico, cloruro de potasio, hidróxido de potasio, glutamato monosódico y ácido tánico, cloruro de plata, ácido clorhídrico y acetona.

Respecto al perfil de liberación del fármaco, las pruebas realizadas determinaron una liberación sostenida, siendo en los 10 primeros minutos relativamente lenta, mientras que en los 10 siguientes fue bastante más rápida. A pesar de esto, los autores recalcan que, al tener limitaciones en cuanto al equipo, el método aplicado para el estudio de la disolución y liberación pudo no ser el adecuado, pudiendo ser el tiempo de liberación del fármaco más rápido si se hiciera *in vivo*.

Por otro lado, al ser un comprimido bucodispersable para niños, el sabor es algo primordial, ya que este puede afectar directamente a la adherencia terapéutica al tratamiento. Es por esto que se realizó una evaluación del sabor haciendo uso de una lengua electrónica, la cual detecta distintos sabores haciendo uso de electrodos. Los resultados arrojaron que el comprimido no contenía sabor amargo, lo que sugiere que el sabor del fármaco puede enmascarse con estrategias simples de enmascaramiento. A pesar de esto, comentan que el resultado de la lengua electrónica puede ser no concluyente, por lo que sugieren que pueda usarse un panel de sabor humano. También señalan que al utilizarse una dosis

relativamente baja (debido a la baja solubilidad de la carbamazepina) el sabor amargo es menor, por lo que al usar dosis más altas puede hacer que este sabor desagradable aumente de forma significativa.

Habiendo visto todos estos estudios, podemos ver la gran utilidad que puede tener la impresión 3D de medicamentos para muchos casos. Como toda nueva tecnología, la fabricación de medicamentos en 3D tiene sus ventajas e inconvenientes (los cuales pueden ser revertidos con el desarrollo y evolución de estas nuevas técnicas). Entre las ventajas que podemos deducir están:

- Es de gran utilidad para la personalización de la medicación en pacientes polimedicados, pudiendo aumentar la adherencia terapéutica gracias a poder adaptarse a las características del paciente (como se ha visto en el estudio de la carbamazepina en niños).
- La alta capacidad de carga de fármaco que puede soportar este tipo de comprimidos en comparación a los convencionales.
- Resultan de utilidad para la administración de fármacos con baja solubilidad en agua o baja biodisponibilidad.
- También es efectivo para fármacos con estrecho margen terapéutico, gracias a su gran precisión.
- Para la industria farmacéutica puede suponer un ahorro en los costes de fabricación, personal o materiales.

Por otro lado, entre los inconvenientes podemos enumerar algunos:

- Respecto al tamaño de los comprimidos, siguen existiendo algunas limitaciones, ya que los de gran tamaño han demostrado no ser del todo estables por el momento.
- Los comprimidos pueden no tener las características organolépticas adecuadas, ya que pueden tener mal sabor o que por sus características físicas no sean apetecibles para el paciente.

- Estas técnicas no son aplicables para todos los fármacos, por lo que habría que buscar alguna alternativa a dicho fármaco o mejorar los métodos de fabricación).
- La legislación en Europa aún no está del todo clara con respecto a la fabricación de medicamentos con impresoras 3D, ni tampoco se ha aprobado ningún medicamento fabricado con estas técnicas.

A pesar de los inconvenientes, los cuales pueden subsanarse con el desarrollo en el tiempo de estas técnicas, podemos estar ante una revolución en la preparación de las formas farmacéuticas dentro de la industria farmacéutica, lo que puede hacer que en un futuro la impresión 3D de medicamentos pueda ser la manera mayoritaria de fabricación en la industria.

Tras haber analizado todos los artículos de comprimidos 3D para distintas enfermedades crónicas podemos decir que la impresión 3D de medicamentos tiene beneficios los cuales pueden hacerles competir con los métodos tradicionales para la fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica.

Quizás el horizonte más destacado sea el de la medicina personalizada, ya que es realmente útil para este propósito, pudiendo lograr dosis personalizadas, mejoras organolépticas, entre otras comentadas anteriormente, las cuales pueden lograr un aumento considerable de la adherencia al tratamiento, y por tanto, una mejora en la enfermedad del paciente.

También la mejora en la biodisponibilidad y solubilidad de algunos fármacos ha de ser tomada en cuenta, ya que esto puede ayudar a mejorar la efectividad de los tratamientos, pudiendo hacer una reducción de la dosis administrada al paciente, y por tanto, disminuir la probabilidad de que estos puedan sufrir alguna reacción adversa.

Pero, a pesar de esto, no parece que esta novedosa manera de fabricación de medicamentos vaya a ser implantada a corto o medio plazo, ya que de momento hay pocos estudios (los cuales son de muestras pequeñas), el cambio de

maquinaria supone un gran coste a la industria y las agencias regulatorias aún no dejan del todo claro su posición con respecto al uso de la impresión 3D de medicamentos, ya que solamente se ha aprobado un medicamento (Spritam) en todo el mundo, en este caso en Estados Unidos.

5. Conclusiones

Tras haber analizado todos los artículos de comprimidos 3D para distintas enfermedades crónicas podemos concluir:

- 1) La impresión 3D puede tener un gran futuro a medio-largo plazo, en la obtención de comprimidos personalizados para enfermedades crónicas como pueden ser la hipertensión arterial, cáncer, diabetes y epilepsia.
- 2) Las técnicas de impresión para obtener comprimidos 3D que han proporcionado mejores resultados son el modelado por deposición fundida, microjeringa asistida por presión, inyección de aglutinante, sinterización selectiva por láser y estereolitografía.
- 3) La principal ventaja de la obtención de comprimidos por impresión 3D es la posibilidad de personalizar la medicación con dosis individualizadas con lo que se mejora la calidad de vida del paciente crónico. Es útil para principios activos de baja solubilidad y/o de estrecho margen terapéutico.
- 4) La impresión 3D de medicamentos se encuentra aún en una fase muy temprana, ya que es una técnica relativamente nueva, y se requiere más investigación en este campo, ya que la aplicación de este nuevo método de fabricación de comprimidos personalizados abre un nuevo horizonte terapéutico.

6. Bibliografía

1. Porcentaje de población adulta con enfermedades crónicas o de larga duración en España en 2017, por tipo. [Internet]. Statista . 2018. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/535931/prevalencia-de-las-enfermedades-cronicas-en-espana/#statisticContainer>
2. Principales enfermedades crónicas o de larga evolución: 2020. [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2021. Available from: https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/10/&file=d03005.px&L=0
3. Ashish, Ahmad N, Gopinath P, Vinogradov A. 3D printing in medicine: Current challenges and potential applications. In: 3D Printing Technology in Nanomedicine. 2019.
4. Nawrat A. 3D printing in the medical field: four major applications revolutionising the industry [Internet]. Medical Device Report. 2018. Available from: <https://www.medicaldevice-network.com/features/3d-printing-in-the-medical-field-applications/>
5. Ali A, Ahmad U, Akhtar J. 3D Printing in Pharmaceutical Sector: An Overview. In: Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices. 2020.
6. Roopavath UK, Kalaskar DM. Introduction to 3D printing in medicine. In: 3D Printing in Medicine. 2017.
7. Aprelia Pharmaceuticals. Spritam (levetiracetam). Tablets for Oral Suspension [Internet]. Available from: <https://spritam.com/>

8. Serajuddin A. Challenges, current status and emerging strategies in the development of rapidly dissolving FDM 3D-printed tablets: An overview and commentary. *ADMET DMPK*. 2023;
9. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. Vol. 33, *Pharmaceutical Research*. 2016.
10. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal Chem*. 2014;86(7).
11. Basit AW, Trenfield SJ. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy. *Pharmaceutical Journal*. 2022;308(7959).
12. Mohammed AA, Algahtani MS, Ahmad MZ, Ahmad J, Kotta S. 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Annals of 3D Printed Medicine*. 2021;4.
13. *Ciencia Sanitaria*. Cómo hacer una revisión bibliográfica [Internet]. Available from: <https://cienciasanitaria.es/como-hacer-una-revision-bibliografica/>
14. Mirdamadian SZ, Varshosaz J, Minaiyan M, Taheri A. 3D printed tablets containing oxaliplatin loaded alginate nanoparticles for colon cancer targeted delivery. An in vitro/in vivo study. *Int J Biol Macromol*. 2022;205.
15. Shi K, Tan DK, Nokhodchi A, Maniruzzaman M. Drop-On-Powder 3D printing of Tablets with an Anti-Cancer Drug, 5-Fluorouracil. *Pharmaceutics*. 2019;11(4).

16. Sadia M, Isreb A, Abbadi I, Isreb M, Aziz D, Selo A, et al. From 'fixed dose combinations' to 'a dynamic dose combiner': 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;123.
17. Li ZS, Qian HN, Fan TY. Preparation and in vitro evaluation of fused deposition modeling 3D printed compound tablets of captopril and hydrochlorothiazide. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences*. 2022;54(3).
18. Li Q, Wen H, Jia D, Guan X, Pan H, Yang Y, et al. Preparation and investigation of controlled-release glipizide novel oral device with three-dimensional printing. *Int J Pharm*. 2017;525(1).
19. Algahtani MS, Mohammed AA, Ahmad J, Abdullah MM, Saleh E. 3d printing of dapagliflozin containing self-nanoemulsifying tablets: Formulation design and in vitro characterization. *Pharmaceutics*. 2021;13(7).
20. Cui M, Li Y, Wang S, Chai Y, Lou J, Chen F, et al. Exploration and Preparation of a Dose-Flexible Regulation System for Levetiracetam Tablets via Novel Semi-Solid Extrusion Three-Dimensional Printing. *J Pharm Sci*. 2019;108(2).
21. Hu J, Fitaihi R, Abukhamees S, Abdelhakim HE. Formulation and Characterisation of Carbamazepine Orodispersible 3D-Printed Mini-Tablets for Paediatric Use. *Pharmaceutics*. 2023;15(1).