

# UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

FACULTAD DE FARMACIA - GRADO EN FARMACIA

Curso académico 2021 - 2022



## *Impresión 3D: una nueva herramienta para sistemas personalizados de administración de medicamentos.*

---

Trabajo de Fin de Grado

Autor:

**Pedro María Esteban Martínez**

Tutor Académico:

**Ricardo Mallavia Marín**

San Juan de Alicante, 2 de Febrero de 2022

Modalidad: Revisión bibliográfica.

## **ÍNDICE**

I.	RESUMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
	A. Historia.....	5
	B. Metodología.....	6
	1. Impresora por estereolitografía (SLA).....	6
	2. Impresora selectiva por láser (SLS).....	7
	3. Impresora de modelado por deposición fundida (FDM).....	8
	4. Impresora por micro jeringuillas por presión (PAM).....	9
	5. Impresora por inyección de tinta.....	10
	C. Estado actual de la investigación sobre impresoras 3D.....	11
III.	OBJETIVO.....	12
IV.	MATERIAL Y MÉTODO.....	13
	A. Diseño.....	13
	B. Fuente de obtención de datos.....	13
	C. Tratamiento de la información.....	13
V.	RESULTADOS.....	14
	A. Proceso de producción.....	14
	B. Parámetros estructurales y de procesamiento.....	17
	1. Patrón y porcentaje de relleno.....	17
	2. Orientación ráster.....	19
	3. Grosor de la capa.....	20
	4. Parámetros de procesamiento térmico.....	21
	C. Formas de dosificación.....	23
	1. Comprimidos.....	24
	2. Andamios.....	28
	3. Implantes.....	28
	4. Microagujas.....	28
	5. Cápsulas.....	29
	6. Supositorios y anillos vaginales.....	30

7. Hidrogeles.....	30
D. Ventajas y desventajas de las impresoras 3D.....	31
E. Diferencias de la fabricación tradicional frente a la basada en impresión 3D.....	33
VI. DISCUSIÓN.....	34
VII. CONCLUSIONES.....	36
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	37



## I. **RESUMEN.**

**Objetivo:** Revisar la literatura científica relacionada con el potencial de las impresoras 3D para individualizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo y facilitando su administración a cada paciente.

**Método:** Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática, publicados hasta diciembre de 2021. Los datos obtenidos fueron recopilados mediante consulta directa, vía internet de las bases de datos de Medline (vía PubMed), The Cochrane Library, Embase, Web of Science y Scopus hasta diciembre de 2021. Se utilizó el filtro de humano para restringir la búsqueda.

**Resultados:** Se recuperó un artículo inicial y, tras depurar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión de los artículos citados en éste, fue posible seleccionar 4 documentos para su revisión y análisis crítico.

**Conclusiones:** La información recopilada en este trabajo sugiere que estamos ante una de las prácticas más prometedoras y que los avances que aportarán estas técnicas de impresión 3D pueden asegurar la fabricación de formas de dosificación de alta calidad individualizadas facilitando de esta forma su administración con diferentes patrones de liberación de fármacos.

**Palabras clave:** 3D printing, Drug release, Customized medications.

## II. INTRODUCCIÓN.

### A. Historia.

Desde hace años es urgente y necesario implementar estrategias que coadyuven al uso adecuado y eficiente de las alternativas farmacoterapéuticas disponibles. Los últimos hallazgos en el campo de la farmacogenómica actúan como una fuerza impulsora en el cambio hacia formas de dosificación individualizadas para aumentar así la adherencia terapéutica y facilitar la toma de medicación. Hay varios ejemplos que ya están muy presentes en las farmacias que tienen por objeto la personalización del tratamiento para ciertos grupos terapéuticos o pacientes en concreto como lo son los pastilleros para los pacientes geriátricos polimedicados, complementos vitamínicos en gominolas para los más pequeños o comprimidos con forma del órgano para el que están destinados<sup>1</sup>.

Para adaptarse al peso, edad y estado de salud de cada paciente, se ha buscado una alternativa al sistema de producción tradicional a gran escala, de esta forma, en la última década se ha empezado a introducir la impresión 3D como un proceso de producción alternativo para formas farmacéuticas personalizadas.

Las impresoras tridimensionales digitales (3DP) aparecieron por primera vez hace 30 años y se hicieron rápidamente un hueco en los sectores de la automoción y aviación ya que se convirtieron en una herramienta indispensable en su cadena de producción, pero no es hasta la última década que han empezado a resultar de utilidad para la industria farmacéutica fabricando en 2015 los primeros comprimidos comercializados hechos mediante impresión 3D<sup>2</sup>. Desde la década de los 90, varias impresoras 3D fueron apareciendo en el mercado con distintas técnicas de impresión, algunas con más éxito que otras; la primera en aparecer fue la impresora 3D por estereolitografía (SLA) que fue concebida en 1986 por Charles Hull<sup>3</sup>. En 1989, Carl Deckard<sup>4</sup> introdujo la impresora 3D de sinterización selectiva por láser (SLS). Tres años más tarde aparecieron las impresoras por boquilla, en primer lugar de la mano de Scott Crump<sup>5</sup> la impresora 3D de modelado por deposición fundida (FDM) la cual es

hoy en día una de las técnicas más utilizadas. El otro tipo de impresora que funciona gracias a una boquilla son las impresoras de micro jeringuillas por presión (PAM)<sup>6</sup>.

Por último, las impresoras de inyección de tinta fueron introducidas en 1993 y hasta hoy son las únicas que han permitido producir unos comprimidos que pudieran ser comercializados posteriormente<sup>7</sup>.

## B. Metodología.

El concepto de “talla única” para todos y para todo que sigue el actual sistema de salud presenta varios inconvenientes al proporcionar una farmacoterapia imprecisa que no se adapta a la farmacocinética de cada paciente produciendo en una gran cantidad de casos efectos secundarios perjudiciales.

Las distintas impresoras 3D nos permiten una fabricación rápida y precisa de formas farmacéuticas sólidas adaptadas ya que cada impresora presenta una forma diferente de producción, actualmente, existen 5 modelos:

### 1. Impresora 3D por estereolitografía (SLA).

Esta impresora basa su funcionamiento en la solidificación de un líquido que contiene el fármaco y un polímero fotosensible a la luz ultravioleta. Se hace pasar el rayo por una resina (polímero fotosensible + fármaco) y la luz ultravioleta puede generar una reacción fotoquímica capaz de crear una red entrecruzada por acción de la luz. Esta técnica nos permite la obtención de diseños de gran resolución y superficies lisas a pesar de que estos tendrán cierta toxicidad a causa de los reticulantes fotosensibles de la resina (Figura 1)<sup>3</sup>.

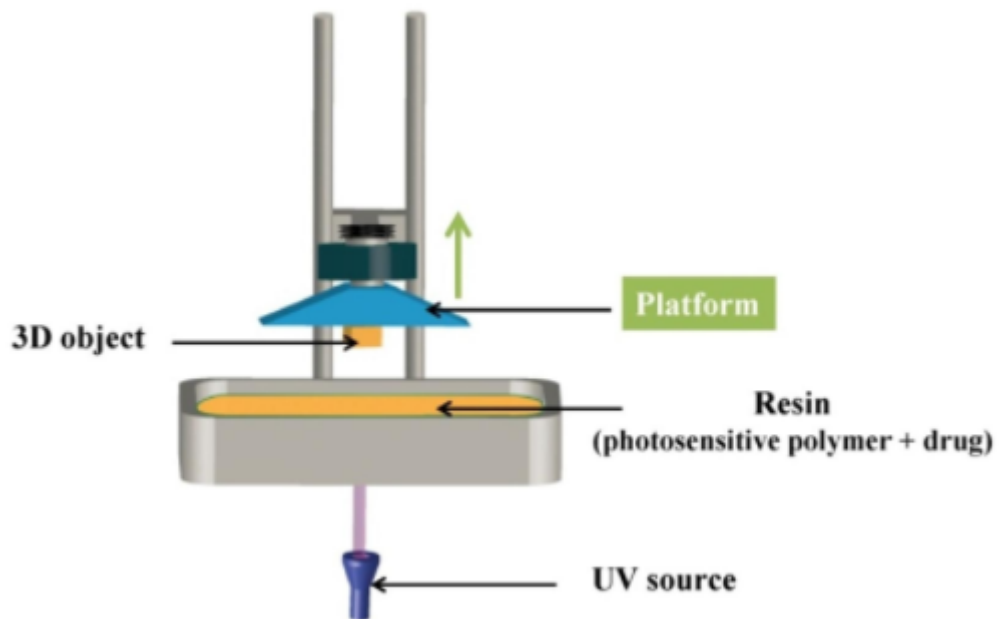


Figura 1: Esquema de una impresora 3D por estereolitografía (SLA).

## 2. Impresora 3D de sinterización selectiva por láser (SLS).

Esta pretende mediante un rayo láser calentar un lecho de polvo conteniendo el fármaco junto al polímero produciendo la sinterización instantánea del polvo, repitiendo este proceso varias veces se van creando varias capas de material con el uso de un rodillo que añade cada vez más polvo y obteniendo al final el objeto 3D bajo el lecho de polvo. Lo interesante de esta impresora es que permite el uso de ingredientes farmacéuticos activos (API) en forma de polvo sin necesidad de disolventes; como inconveniente, se destacó la posibilidad de degradación del fármaco debido a la exposición del rayo láser (Figura 2)<sup>4</sup>.

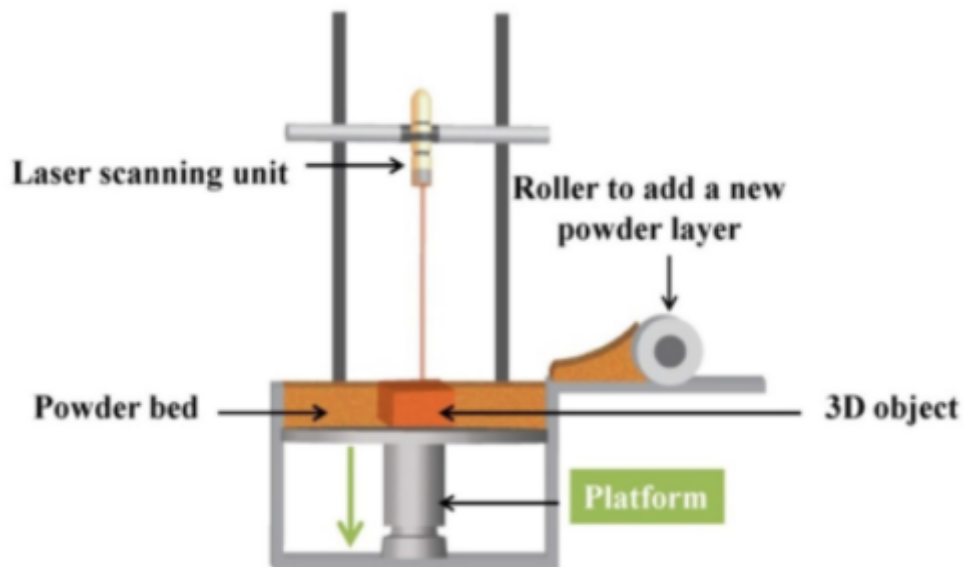


Figura 2: Esquema de una impresora 3D de sinterización selectiva por láser (SLS).

### 3. Impresora 3D de modelado por deposición fundida (FDM).

Hoy en día es una de las técnicas más utilizadas, se basa en la extrusión en caliente del fármaco y del polímero en forma de filamento que a través de un carrete lleve hasta un boquilla precalentada que es la que dará forma al objeto 3D diseñado. Debido a las limitaciones que tiene el tamaño de la boquilla, se obtienen impresiones rugosas y de baja resolución y debido a las temperaturas que alcanza, no es posible utilizar esta técnica con fármacos termolábiles. La parte positiva es el bajo precio y la velocidad de este método que hace que el uso de estas impresoras esté generalizado (Figura 3)<sup>5</sup>.



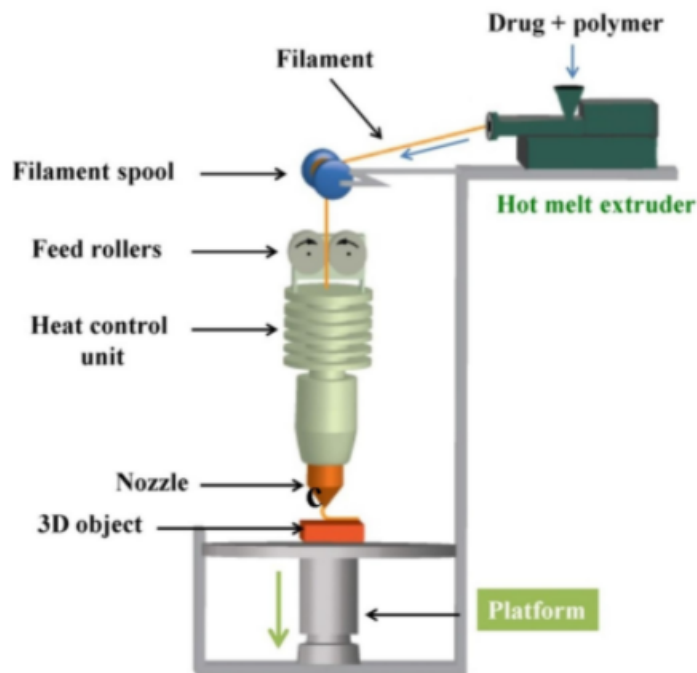


Figura 3: Esquema de una impresora 3D de modelado por deposición fundida (FDM).

#### 4. Impresoras de micro jeringuillas por presión (PAM)

En este tipo de impresoras, se coloca la pasta conteniendo el fármaco en un sistema en el que, por presión, un pistón hará que pase por la boquilla de la jeringuilla, sin necesidad de alcanzar altas temperaturas. No es muy utilizada ya que muchas veces se obtienen resultados que acaban rompiéndose o encogiéndose debido a que el producto final debe ser secado (Figura 4)<sup>6</sup>.

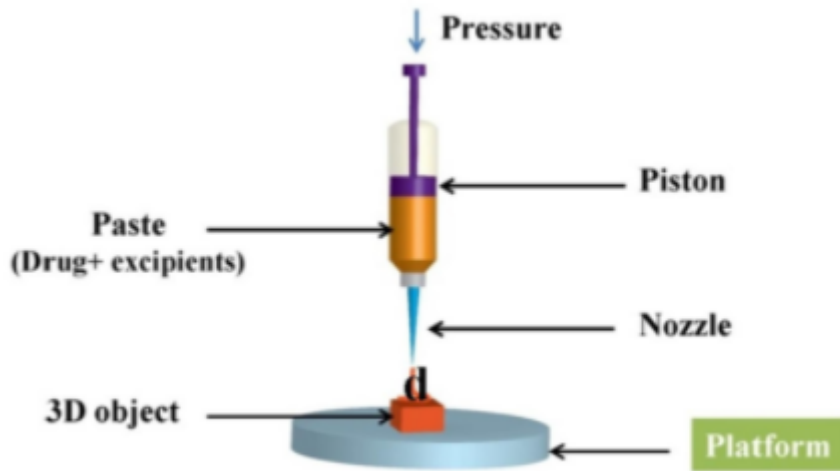


Figura 4: Esquema de una impresora 3D de micro jeringuillas por presión (PAM).

##### 5. Impresoras de inyección de tinta.

Fueron introducidas en 1993 y hasta hoy son las únicas que han permitido producir unos comprimidos que pudieran ser comercializados posteriormente. Se basan en un flujo de líquido (tinta) sobre un lecho de polvo donde se aglutina y une las partículas formando el objeto 3D diseñado. Estas impresoras pueden ser de dos tipos, de inyección continua donde el chorro de tinta es constante, lo cual hace que sea un poco menos precisa ya que se realiza con una bomba de presión, o bien puede ser de gota bajo demanda la cual permite controlar el flujo de tinta con una boquilla piezoeléctrica o con mediante la inducción de burbujas de vapor gracias a una boquilla térmica (Figura 5)<sup>7</sup>.

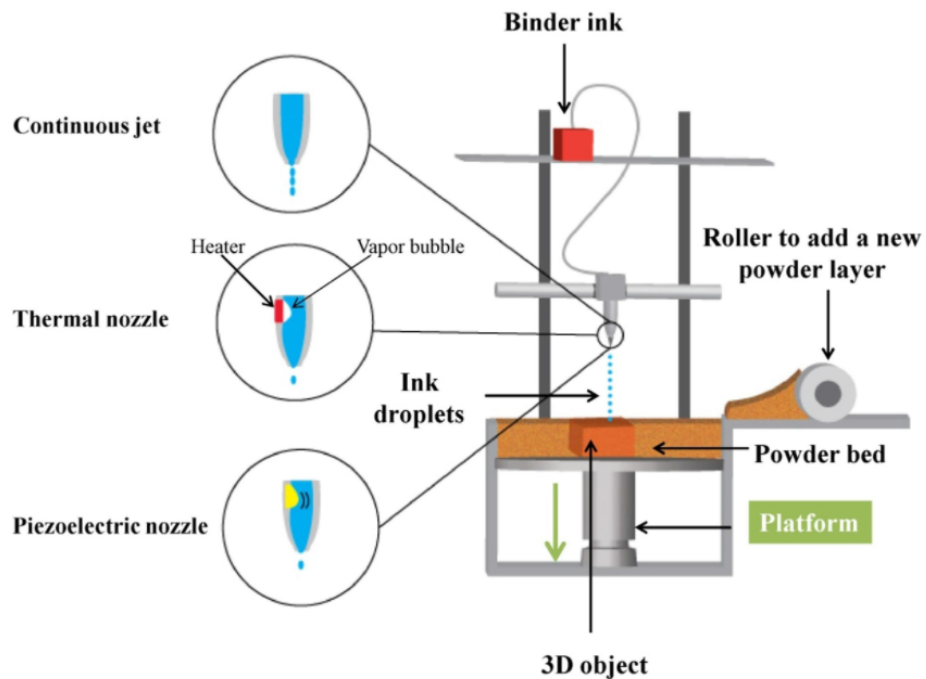


Figura 5: Esquema de una impresora 3D por inyección de tinta.

### C. Estado actual de la investigación sobre impresoras 3D.

Como hemos comentado previamente, las impresoras 3D se han convertido en una innovación muy explorada sobre todo en los mercados biomédico y farmacéutico. El bajo precio de producción, la precisión que ofrecen y la capacidad de realizar modificaciones fácilmente ha hecho que la demanda y el número de artículos sobre estas impresoras haya crecido notablemente desde 2014 (Figura 6).

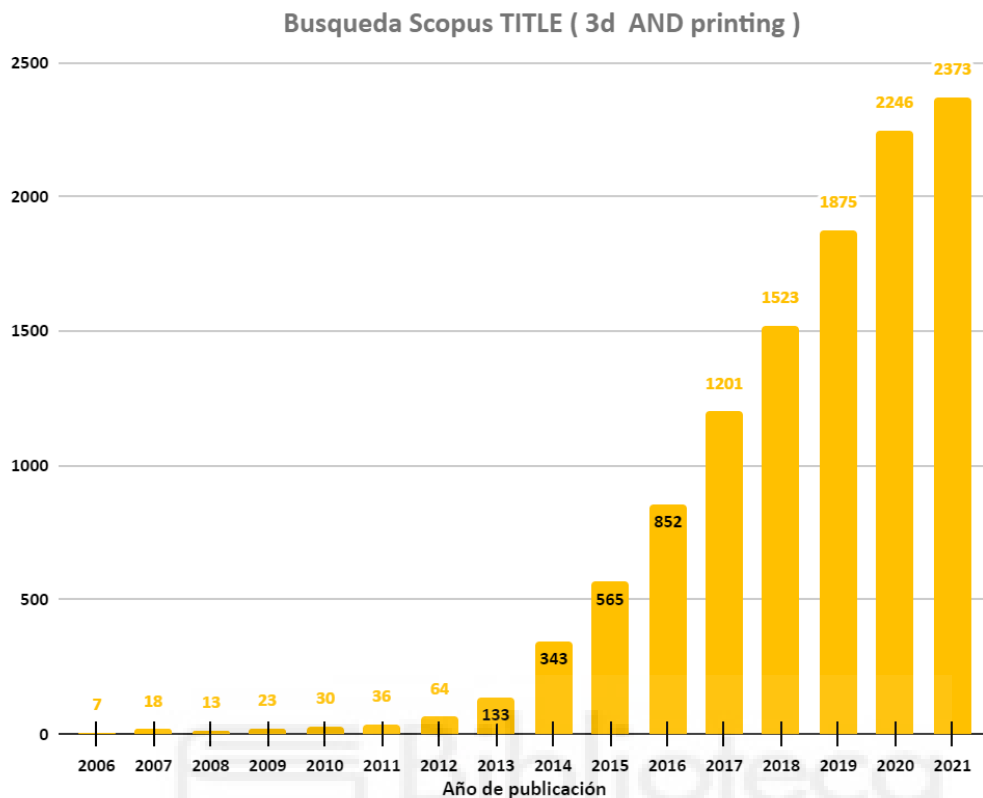


Figura 6: Número de artículos publicados sobre 3DP por año.

### III. **OBJETIVO.**

Con la información expuesta anteriormente, los objetivos de este trabajo son:

Revisar la literatura científica relacionada con el potencial de las impresoras 3D para individualizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo y facilitando su administración a cada paciente.

Presentar esta nueva forma de fabricación de tratamientos farmacológicos, analizando cómo se realiza el proceso de fabricación y los desafíos a los que se enfrentan las impresoras 3D para adaptarse a los requerimientos y necesidades de cada paciente.

#### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS.**

##### **A. Diseño.**

Se realiza un estudio descriptivo transversal y análisis de los textos recuperados mediante revisión sistemática.

##### **B. Fuente de obtención de datos.**

Los datos obtenidos fueron recopilados mediante consulta directa, vía internet, de la literatura científica recuperada de las bases de datos de MEDLINE (vía PubMed), Scopus y Web of Science.

##### **C. Tratamiento de la información.**

Una vez definidos los componentes de la investigación, se elaboró la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos MEDLINE, vía Pubmed:

"3d printing"[Title/Abstract] AND "drug release"[Title/Abstract] AND "customized medications"[Title/Abstract]

Se utilizó el filtro "humanos".

Posteriormente, la ecuación fue adaptada a Web of Science pudiéndose reproducir, en cualquier momento, en la base de datos correspondiente. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de cada base de datos, hasta diciembre de 2021. En Web of Science se encontró un artículo, con el que gracias a sus citas, se extendió la búsqueda fuera de la ecuación inicial.

## **V. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.**

### **A. Proceso de producción.**

El uso de las impresoras 3D nos permite, capa por capa, fabricar el objeto que queramos. Los pasos involucrados para realizar correctamente este proceso dependen de los métodos y materiales que se utilizan.

Antes de que la impresora se ponga a funcionar, se debe diseñar un modelo de alta resolución del objeto que queremos imprimir, este diseño se hace de forma digital por ordenador. La mayoría de las veces, se utiliza un software de diseño asistido por ordenador (CAD) el cual consiste en el uso de programas de ordenador para crear, modificar, analizar y documentar representaciones gráficas bidimensionales o tridimensionales de objetos físicos como una alternativa a los borradores manuales y a los prototipos de producto. Una vez nuestro modelo está refinado por el CAD, el archivo debe ser convertido en un un formato que la impresora pueda leer, suele ser Surface Tessellation Language (.stl) lo que permite comenzar la impresión del objeto<sup>8</sup>.

El propósito de muestrear estos objetos 3D es de experimentar las opciones de personalización disponibles dentro de un software CAD estándar y probar la profundidad de los detalles incorporados en las tecnologías de impresión 3D, así como los tipos de diseño que se pueden hacer y exportar para la fabricación.

Para entender mejor cómo son estos softwares CAD, se utilizó el software TinkerCAD, el cual es totalmente gratuito y en línea, para diseñar varias formas que las impresoras podrían fabricar (Figura 7). Permitted aplicar opciones de personalización específicas, incluido el número de planos en los lados de la tableta, el ángulo del bisel y los segmentos dentro.

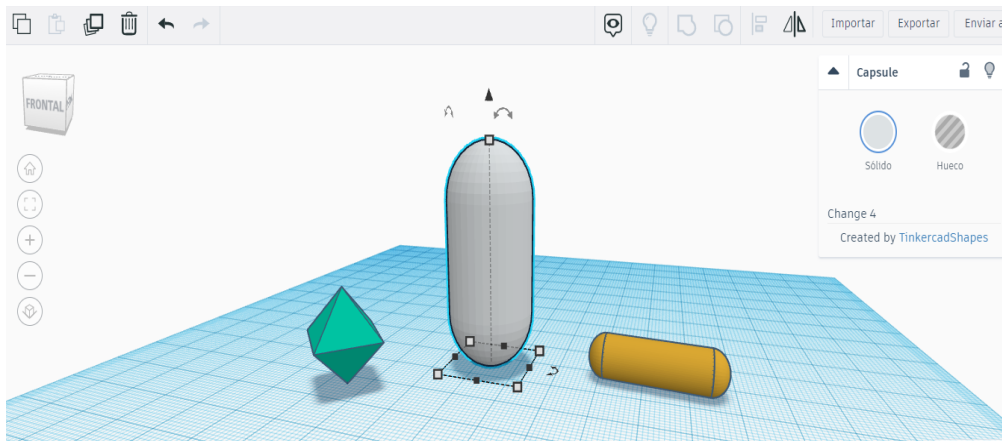


Figura 7: Diseño informático de modelos de Diseño Asistido por Computadora (CAD).

El detalle de la geometría proporcionado por el software y las impresoras 3D se utiliza para entregar objetos o dispositivos hechos de una gran variedad de materiales.

A continuación, se carga la información del modelo en la impresora y como último paso, se deben preparar los fármacos para ser introducidos en las distintas impresoras y que estas puedan iniciar la impresión.

Como se ha explicado previamente en la introducción, cada impresora sigue un sistema distinto de impresión los cuales son presentados en la siguiente tabla a forma de resumen sobre los distintos métodos de impresión.

Tabla 1: Métodos comúnmente utilizados en la impresión 3D.

Nombre	Técnica	Método	Uso	Materiales usados
Impresora de modelado por deposición fundida (FDM).	Extrusión de material	Termoplástico derretido depositado en capas una encima de la otra. Las capas se fusionan entre sí, formando un objeto 3D.	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Un sistema de liberación para nanocápsulas<sup>9</sup>.</li> <li>. Fabricación de comprimidos<sup>10</sup>.</li> <li>. Andamio para ingeniería de tejido óseo<sup>11</sup>.</li> <li>. Producción de anillos vaginales<sup>12</sup>.</li> <li>. Dispositivos intrauterinos y varillas subcutáneas<sup>13</sup>.</li> <li>. Cápsulas multicompartimentales<sup>14</sup>.</li> <li>. Comprimidos<sup>15</sup></li> </ul>	Polímeros termoplásticos
Impresora selectiva por láser (SLS)	Fusión de lecho de polvo	Láser utilizado para sintetizar y fusionar capas de materiales en polvo, formando un objeto 3D generalmente en una estructura porosa con partículas sueltas.	Productos con carga de fármaco con perfiles de liberación inmediata y modificada con diferentes capacidades de carga de fármaco <sup>16</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Polvo de metal.</li> <li>. Polímero termoplástico.</li> <li>. Cera.</li> <li>. Cerámica.</li> </ul>
Impresora por estereolitografía (SLA)	Polimerización de líquido.	Solidificación de resina líquida por fotopolimerización	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Poli comprimidos.<sup>17</sup></li> <li>. Kit de prueba COVID-19.<sup>18</sup></li> <li>. Microagujas<sup>19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fotopolímeros líquidos.</li> <li>.Polímeros cerámicos.</li> <li>.Resinas.</li> <li>.Hidrogeles.</li> </ul>
Impresora por inyección de tinta.	Chorro de aglutinante	Implica la modificación de cartuchos de tinta normales para transportar soluciones acuosas de fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>.Comprimidos<sup>22</sup>.</li> <li>. Implantes<sup>21</sup>.</li> <li>. Spritam<sup>20</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Polvo de polímero.</li> <li>. Aglutinante líquido.</li> </ul>
Impresora por micro jeringuilla por presión (PAM).	Presión de pasta conteniendo el fármaco	Se coloca la pasta conteniendo el fármaco y por presión un pistón hará que pase por la boquilla de la jeringuilla formando el objeto.	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Implantes<sup>21</sup>.</li> <li>Comprimidos<sup>22</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Siliconas.</li> <li>. Polímeros termoplásticos</li> </ul>



## **B. Parámetros estructurales y de procesamiento.**

Seguir los parámetros predeterminados del fabricante para una instalación y operación exitosa no es suficiente para asegurar una buena calidad del producto y, por lo tanto, un efecto farmacéutico eficiente. Es por eso que en muchas ocasiones se deben seguir e inspeccionar diferentes y varios parámetros del proceso durante el proceso de impresión para obtener el mejor resultado posible. Los parámetros que pueden influir en el resultado final de la impresión son los siguientes:

### **1. Patrón y porcentaje de relleno.**

El primero de los parámetros que permite manejar la impresión 3D es cómo controlar la densidad del producto impreso ajustando el porcentaje de relleno. En palabras simples, el porcentaje de relleno varía de 0 a 100%, lo que se refiere a la cantidad de polímero utilizado dentro del producto impreso, dando una impresión hueca o sólida. Ciertamente, se pueden aplicar muchos valores porcentuales de relleno entre este rango para adaptarse a varios rendimientos farmacéuticos. En términos generales, la indicación final de la forma de dosificación impresa guía al formulador a seleccionar el porcentaje y patrón de relleno adecuados.

Un bajo porcentaje de relleno cercano al 0 permite por ejemplo obtener unos comprimidos que son capaces de flotar en el jugo gástrico aunque eso influye en la consistencia y a la dureza del comprimido.

Se realizó un estudio<sup>23 24</sup> con dos comprimidos con un 15 y 25% obteniendo unas densidades de 0,674 y 0,877 g/cm<sup>3</sup> respectivamente, ambos menos densos que el jugo gástrico lo que permitía su flotabilidad. Estos porcentajes de relleno permitieron un tiempo de liberación de 4 horas, el cual se sitúa entre los de fármacos comerciales de liberación inmediata (30 minutos) y los de liberación sostenida (8 horas). Esto abre la puerta a la producción de comprimidos flotantes de liberación sostenida adaptada a las necesidades del paciente y con un tiempo adaptado y distinto de los comerciales.

Por otro lado, el uso de porcentajes de relleno cercanos al 100%, por lo tanto sólidas, tendrán consecuencias diferentes, estas mostraron una disminución significativa de fármaco liberado en comparación con las de menor relleno. Un estudio<sup>25</sup> realizado con un porcentaje de relleno del 90% produjo una liberación bifásica con una liberación rápida inicial seguida de una liberación sostenida de fármaco que duró 7 horas.

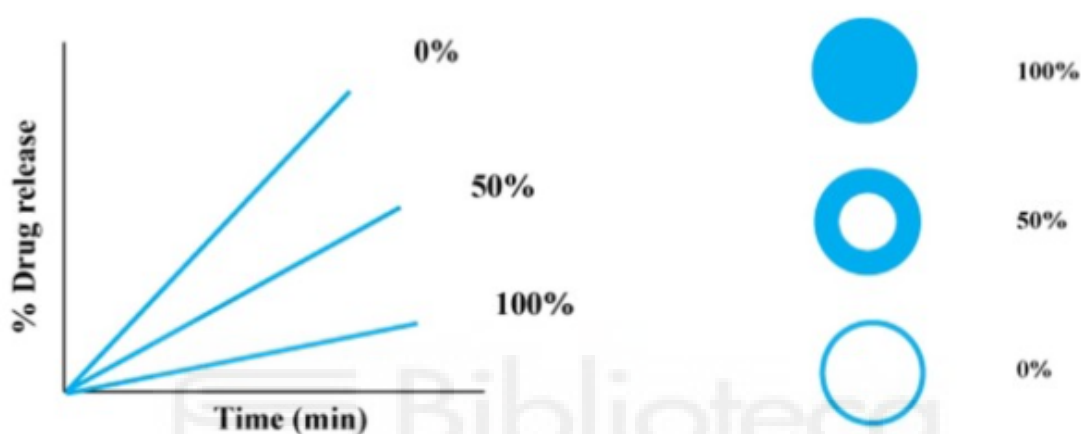


Figura 8: Gráfico del efecto del porcentaje de relleno sobre los patrones de liberación.

En cuanto al patrón, se probaron varias formas geométricas con el fin de comprobar si eso influiría en el tiempo de liberación del fármaco. Tener la capacidad de producir diferentes patrones de liberación permite diferentes aplicaciones farmacéuticas.

Se realizó una prueba con el paracetamol fabricando unos comprimidos en forma de cilindro, cuerno y cuerno invertido mostrando diferentes perfiles de liberación de fármaco.

El patrón cilíndrico poseía una liberación constante de fármaco manteniéndose en un margen durante todo el proceso hasta su completa absorción.

En segundo lugar, el cuerno daba un aumento gradual de liberación del fármaco lo cual podría ser idóneo para terapias a largo plazo como la hipertensión pudiendo administrar un comprimido de esta forma por la noche para así controlar la hipertensión que suelen padecer los pacientes a primeras horas de la mañana.

Por último, el patrón en forma de cuerno invertido mostró una liberación muy rápida del fármaco seguida de una liberación lenta que puede ser una solución para los fármacos que inicialmente requieren una carga alta.

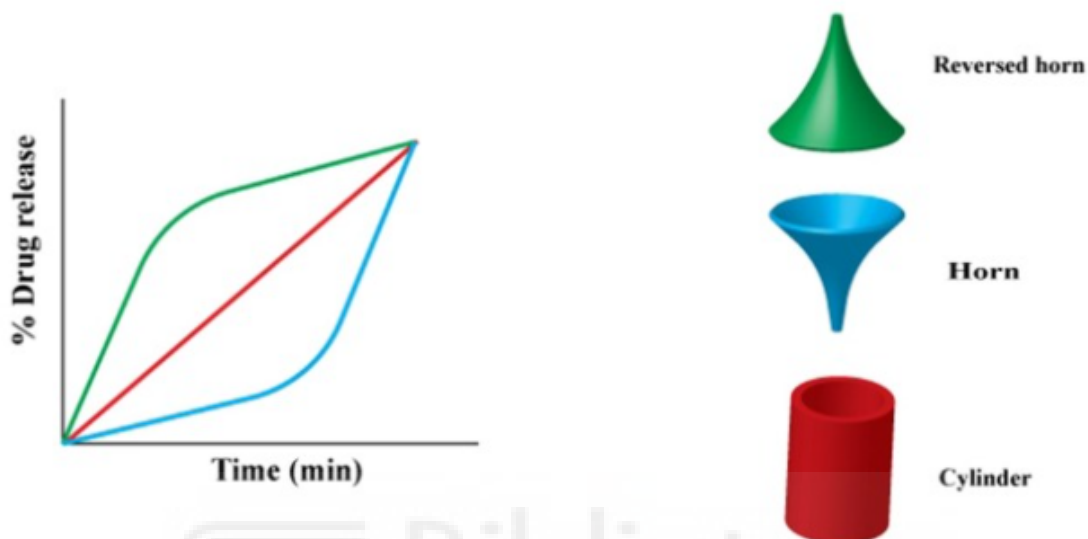


Figura 9: Gráfico del efecto del patrón de relleno sobre los patrones de liberación.

## 2. Orientación de la trama.

El ángulo de impresión se considera uno de los factores importantes que afectan el rendimiento del producto farmacéutico que se imprime. Es la dirección del filamento depositado con respecto al eje X de la ruta de impresión. La orientación variable de la trama influye en las distancias entre las dos tramas adyacentes, la forma y las propiedades mecánicas de los productos impresos. Además, el ancho de la trama, que es el grosor del filamento o cordón depositado determinado por la impresora, también puede influir en las propiedades de la forma de dosificación impresa<sup>26</sup>.

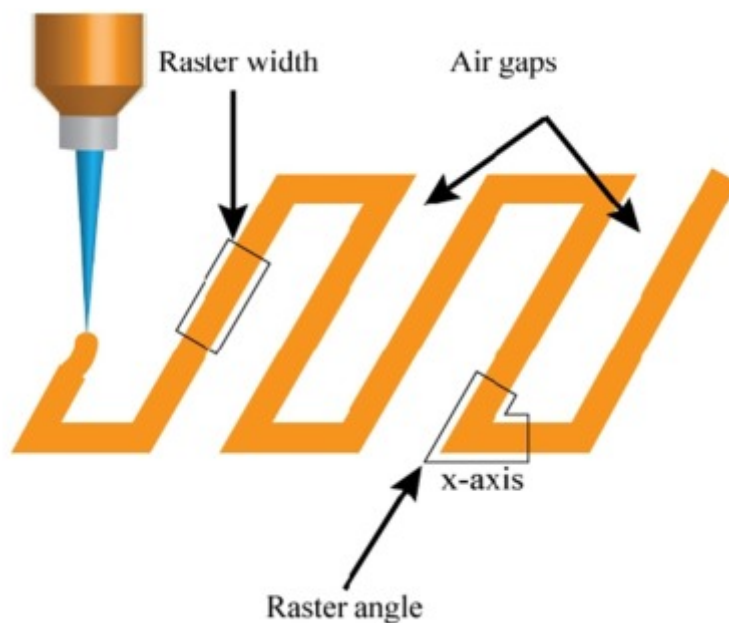


Figura 10: Diagrama que muestra el espacio de aire entre tramas, ángulo de trama y ancho de trama.

Aunque se sabe que estos parámetros influyen en el resultado final impreso, no se conoce demasiado sobre su efecto en las formas farmacéuticas, queda pues como una variable investigada para futuras direcciones de investigación en el campo de la administración de fármacos.

### 3. Grosor de la capa.

Como hemos mencionado previamente, el proceso de impresión se realiza capa por capa y la altura o anchura de la capa resulta un parámetro de gran importancia en el proceso. Como es una impresión en 3 dimensiones, la impresión depende del nivel del plano (ejes X e Y) y del eje Z vertical es cual representa la altura de la capa<sup>27</sup>.

El grosor de la capa influye en gran medida en el tiempo de impresión y la precisión dimensional. Es decir, cuando el grosor de la capa disminuye, el tiempo de impresión aumenta pero, por otro lado, la precisión dimensional puede mejorar y viceversa. Es necesario encontrar un punto medio entre un

tiempo de impresión lo más corto posible y un grosor de capa ideal para obtener un resultado lo suficientemente preciso.

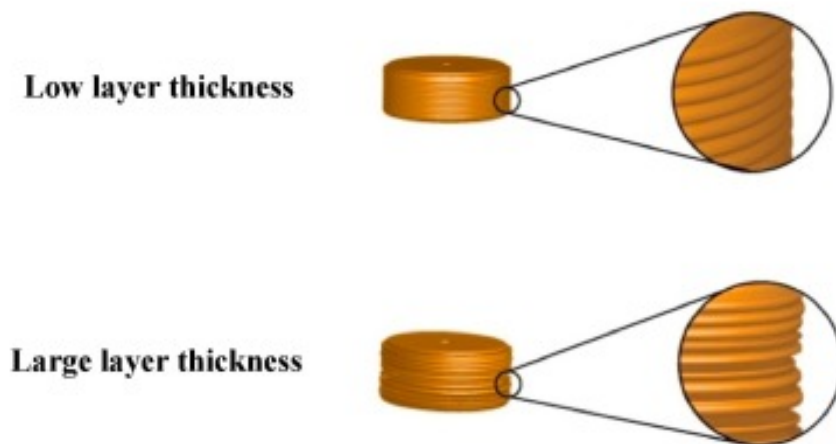


Figura 11: Esquema que muestra el efecto del grosor de la capa en la precisión dimensional.

Comentar que cada impresora nos aporta un tipo de grosor distinto, por ejemplo, la impresora por modelado por deposición fundida (FDM) tiene un rango de grosor que va de 0,17 a 0,33 mm.

Hay bastantes opiniones dispares sobre cuál es el grosor ideal para las capas. El ajuste de este factor asegurará una mejor precisión dimensional. Se deben realizar más estudios sobre este factor para estudiar su efecto sobre las propiedades fisicoquímicas de los comprimidos cargados con fármacos preparados.

#### 4. Parámetros de procesamiento térmico.

Este parámetro influye de distinta manera en cada técnica ya que la forma de calentar el material cargado con el fármaco varía en función de la impresora utilizada, bien sea por el láser en las SLS o por previo calentamiento en las de deposición fundida (FDM)<sup>28</sup>.

En el caso de las impresoras que funcionan mediante boquilla, los valores de temperatura pueden influir en el procesamiento de la máquina y en la calidad de las impresiones. Influyen sobre todo en dos valores:

- Temperatura de la boquilla: las temperaturas por encima de los puntos de fusión de los filamentos poliméricos extruidos garantizarían una mayor fluidez del polímero y, por tanto, una mejor adhesión y conexión entre el polímero fundido extruido y los filamentos depositados previamente. Por supuesto, el valor exacto de la temperatura de la boquilla debe seleccionarse mediante prueba previa para obtener el valor más apropiado, pero debe estar alejado de la temperatura de descomposición del polímero<sup>31</sup>. Por otro lado, los valores bajos de temperatura de la boquilla podrían afectar la fuerza de adhesión entre las diferentes capas provocando una rápida separación entre las capas. Cuando la primera capa se imprime a la temperatura óptima de la boquilla, la temperatura de la pieza impresa disminuirá rápidamente si la plataforma de impresión no se calienta previa y constantemente. La boquilla es considerada un punto de calentamiento local para los filamentos extruidos conservando sus propiedades cristalinas bajas. Alejarse de la boquilla permitirá un mayor aumento en el% de cristalinidad del polímero, que depende principalmente de la velocidad de enfriamiento. Por lo tanto, la temperatura de la capa depositada anterior debe estar por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero y también por debajo de su temperatura de cristalización en frío<sup>29 30</sup>.
- Temperatura de la plataforma: la importancia de controlar esta temperatura radica en obtener un producto 3D con base lisa y uniforme, sin burbujas de aire ni pliegues. Para lograr ese objetivo se intentaron varios métodos como el uso de limpiadores de la plataforma, materiales poliméricos que la cubran o aumentar la rugosidad de la superficie; no obstante, lo que mejores resultados dió fue aumentar la temperatura lo que aumentó la adherencia de la plataforma. Mediante estudios, se concluyó que la temperatura ideal era aquella que

fuera ligeramente superior a la temperatura de transición vítrea del material usado para el filamento disminuyendo así la tensión superficial entre la impresión y la plataforma haciendo que la adhesión fuese mucho mayor.

El beneficio adicional del precalentamiento de la plataforma permite una conexión más rápida entre la capa inicial depositada y las que se van acumulando encima de ella<sup>28</sup>.

Como conclusión, encontrar los valores ideales de procesamiento térmico al igual que ajustar el patrón de distribución de calor para cualquier tipo de filamento resultan unos requisitos previos para imprimir con la técnica FDM.

### **C. Formas de dosificación.**

Las técnicas de 3DP son comparables a las técnicas de fabricación convencionales en términos de sus usos en la fabricación de diversas formas de dosificación. Las técnicas de 3DP se están aprovechando con éxito a lo largo de los años para desarrollar no solo formas de dosificación orales, sino también anillos tópicos, transdérmicos, andamios, supositorios e intravaginales. La siguiente figura (Figura 12) ilustra varias formas de dosificación fabricadas mediante diferentes técnicas de 3DP.

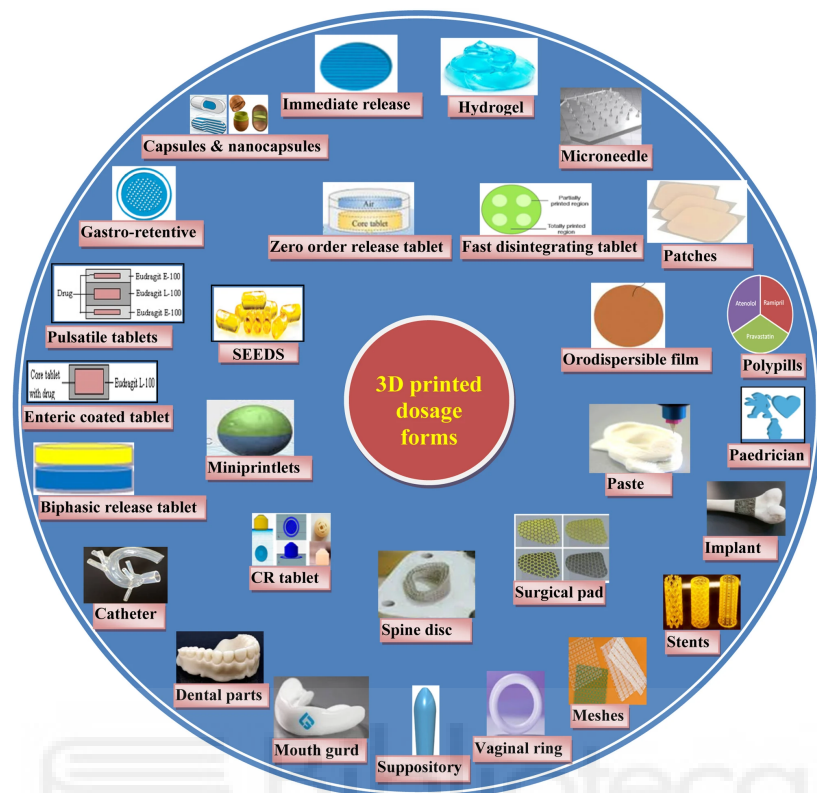


Figura 12: Ilustración de varias formas farmacéuticas fabricadas por impresión 3D.

### 1. Comprimidos.

Entre todas las vías de administración, la oral siempre ha sido la más atractiva ya que resulta, además de la más cómoda, la más compatible con los pacientes.


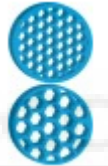


Los comprimidos son la forma de dosificación unitaria obtenida mediante compresión de polvo y resulta la forma de dosificación más disponible ya que su producción, manipulación y precio son los más fáciles en el mercado. Las impresoras 3D permiten la fabricación de comprimidos con diferentes patrones geométricos y liberación de fármacos.

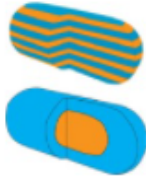


En la impresión 3D, el polímero usado en la formulación de la tableta y la geometría de la tableta también pueden determinar las propiedades de los comprimidos y de su liberación.



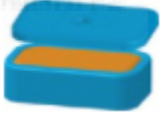


La siguiente tabla presenta varias formas de comprimidos y los materiales y técnicas que se utilizaron para poder producirlos mediante impresión 3D.

Tabla 2: Formas de dosificación orales sólidas impresas en 3D que representan algunas de sus características más importantes.

Forma de dosificación	Droga cargada.	Tipo de impresora 3D.	Material formador de matrices y aditivos	Patrón de formulación	Observaciones
Comprimidos de liberación inmediata <sup>32</sup>	Paracetamol	PAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. PVP K25 (aglutinante)</li> <li>. CMC (desintegrante)</li> <li>. Agua (aglutinante)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. 80% de contenido de fármaco.</li> <li>. 90% del fármaco liberado en 10 minutos.</li> </ul>
Comprimidos con arquitectura de panal <sup>32</sup>	Fenofibrato	Inyección de tinta	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Cera de abejas (control de liberación de fármacos)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. 5% de contenido de fármaco.</li> <li>. La tasa de liberación del fármaco aumentó con la relación entre el área de la superficie de la estructura y el volumen.</li> </ul>
Forma de radiador <sup>33</sup>	Teofilina	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Óxido de polietileno con diferentes pesos moleculares (formador de matriz).</li> <li>. Polietilenglicol (plastificante)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. 30% de contenido de fármaco.</li> <li>. El aumento del espacio entre las placas dentro de la estructura aceleró la liberación del fármaco.</li> </ul>
Comprimidos con formas variadas <sup>34</sup>	Indometacina	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Polietilenglicol (plastificante)</li> <li>. Polímero para recubrimiento.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. 20% de contenido de fármaco.</li> <li>. Enmascara la amargura de la droga.</li> <li>. Liberación de un 80% de fármaco en 60 minutos.</li> </ul>

Comprimidos multicapa <sup>25</sup>	Paracetamol y cafeína	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Alcohol polivinílico (polímero formador de matriz)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. En el primero aparecieron perfiles similares de disolución de las distintas capas.</li> <li>. En el segundo, el fármaco externo se liberó primero y pasó cierto tiempo hasta disolución del interno.</li> <li>. En ambos casos, el porcentaje de friabilidad resultó del 0%.</li> </ul>
Microdispositivos de depósitos <sup>35</sup>		SLA	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Alcohol polivinílico (polímero formador de matriz)</li> <li>. 2-propanol (postratamiento)</li> </ul>		Son mini reservorios similares a anclas que favorecen la mucoadesión y la retención intestinal.
Comprimidos de coextrusión de filamentos <sup>36</sup>	Aripiprazol	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Ácido poliláctico (filamento)</li> <li>. Kollicoat (polímero formador de matriz cargado con fármacos).</li> </ul>		El filamento con fármaco se coextruyó con filamento sin fármaco en diferentes proporciones para una liberación prolongada del fármaco.

Comprimido gástrico flotante <sup>37</sup>	Pregabalina	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Succinato de acetato de hipromelosa (polímero formador de matriz)</li> <li>. Polietilenglicol (plastificante)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. La liberación fue más rápida en un sistema abierto con bajo % de llenado.</li> <li>. Solo los sistemas cerrados mostraron excelentes propiedades de flotación y permanecieron flotando durante más de 24 horas.</li> </ul>
Sistema de parto gastroflotante <sup>38</sup>	Aciclovir	FDM	. Ácido poliláctico		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Se insertó un comprimido de aciclovir en un dispositivo gastroflotante.</li> <li>. El sistema estuvo flotando durante más de 12 horas después de la administración.</li> </ul>
Comprimidos osmóticos <sup>39</sup>	Diltiazem	FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>. El caparazón consta de acetato de celulosa (recubrimiento) y de citrato de trietilo (plastificante).</li> <li>. El núcleo consta de alcohol polivinílico (polímero formador de matriz), manitol (plastificante), NaCl y de polivinilpirrolidona (absorbente).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>. La carga de fármaco del núcleo fue del 20%.</li> <li>. Se presentó una liberación sostenida de fármaco con diferentes patrones según el número de aperturas.</li> </ul>

## 2. Andamios.

Los andamios impresos en 3D para la regeneración de tejido óseo resultan una técnica muy prometedora. Los andamios macroporosos pueden ser cargados con fármaco permitiendo una liberación controlada del fármaco de hasta 7 días sin efecto de estallido del fármaco en situaciones de cicatrización temprana de heridas<sup>40</sup>.

Los andamios presentan una gran flexibilidad y tienen suficiente fuerza de adhesión a la piel pudiendo llegar a desprenderse sin causar daño óseo o tisular.

## 3. Implantes.

Los implantes son dispositivos o formas de dosificación incorporados con fármacos dentro de una matriz polimérica y colocados dentro o fuera de la superficie del cuerpo. Hay varios dispositivos no solo para administración de fármacos como pueden ser catéteres o mallas de stents<sup>41</sup>.

Los implantes con arquitecturas prediseñadas pueden administrar el fármaco en el área necesaria en altas concentraciones durante mucho tiempo.

Se han realizado estudios con implantes de diferentes arquitecturas: los implantes en forma de bala hueca con superficie porosa proporcionaron una liberación rápida; los implantes con forma de cilindro concéntrico y con 4 capas que permitió una liberación de capa por capa, desde la más externa hacia la más interna; por último se probó con cilindros huecos cuya liberación presentó varios patrones en función del grado de hidrofiliidad del polímero y del porcentaje de carga del fármaco.

## 4. Microagujas.

Las microagujas es actualmente uno de los sistemas impresos en 3D más prometedores en la administración de fármacos transdérmicos que deben perforar la piel y permitir que llegue hasta la capa de la dermis. Estas proporcionan la autoaplicación por parte de los pacientes y con mucho menos dolor que las técnicas tradicionales además que, a diferencia de los parches transdérmicos, estas proporcionan una rápida difusión del fármaco a través de la piel con una alta carga de fármaco sin necesidad de permeación cutánea<sup>42 43</sup>.

Las microagujas se clasifican en 4 tipos:

- Microagujas sólidas: se usan para la creación de canales a través de la piel donde las formulaciones del fármaco se aplican después de retirar las microagujas.
- Microagujas recubiertas: se utilizan puntas recubiertas de fármaco para administrar el fármaco a través de la penetración cutánea.
- Microagujas disolventes: estas se disuelven completamente con el fármaco en la piel utilizando polímeros biodegradables.
- Microagujas huecas: administran el fármaco a la piel como líquido de inyección y la infusión del fármaco a través de los orificios de las microagujas.

Estos tipos de agujas pueden ser fabricadas a partir de metales, silicio o polímeros, el único requerimiento obligatorio es que las puntas de las agujas deben ser inferiores a 75µm para evitar cualquier dolor durante la penetración. Obtener un tamaño exacto es posible ya que las impresoras permiten fabricar las agujas con gran exactitud y precisión.

Los prometedores resultados preclínicos obtenidos de las microagujas impresas en 3D alentarán a los científicos e investigadores a pasar a la aplicación clínica con poco dolor, donde se requiere una fuerza de penetración baja, además de que se podría lograr una mejora de la administración del fármaco en comparación con otras técnicas y métodos.

## 5. Cápsulas.

Las cápsulas son formas de dosificación unitarias sólidas compuestas por cubiertas de gelatinas blandas o duras capaces de encapsular tipos de formas de dosificación líquidas o sólidas o semisólidas.

Con las impresoras, la idea es la fabricación de cápsulas multicompartmentales de varios fármacos o de un mismo fármaco con distintas dosis. La idea consiste en introducir dos o tres compartimentos de diferentes espesores y volúmenes en el núcleo de la cápsula. Esto da como resultado diferentes patrones de liberación en función del grosor de la pared y tipo de polímero usado para cada compartimento<sup>44</sup>.

## 6. Supositorios y anillos vaginales.

Los supositorios es una forma de dosificación diseñada para administrar medicamentos mediante la inserción en las cavidades corporales, véase la vagina y el ano donde se disuelve con la temperatura corporal para ejercer efectos locales y sistémicos.

Por otro lado, los anillos vaginales son dispositivos ginecológicos de administración de medicamentos destinados a insertarse en la vagina para liberar una dosis constante de medicamentos durante un período de tiempo más prolongado.

Las impresoras 3D fueron utilizadas para administrar hormonas a la vagina para producir formas de dosificación vaginales impresas personalizadas en función de sus formas y concentración del fármaco. Se prepararon para administrar progesterona y evitar la baja biodisponibilidad oral de esta. En el caso de los supositorios, la liberación estuvo influenciada por el tamaño y número de orificios en las carcasas de los supositorios además del volumen de los espacios internos o externos que se pudieran haber dejado entre las capas del supositorio. En el caso de los anillos vaginales, además de probar la forma más común en "O", se probaron otros anillos en forma de "Y" y "M" pero se observó que estas tenían un patrón de liberación menor a la forma clásica debido a una mayor proporción de área superficial/volumen. Los anillos en forma de "O" presentaron una liberación sostenida durante más de 7 días.

El diseño de diferentes formas es considerado el mayor logro de la impresión 3D en el campo ginecológico<sup>45</sup>.

## 7. Hidrogeles.

Los hidrogeles permiten absorber grandes volúmenes de agua o fluidos biológicos entre sus cadenas polimérica. Los hidrogeles mediante impresión 3D son fabricados mediante litografía y son utilizados sobre todo en forma tópica para favorecer la cicatrización y curación de heridas abiertas<sup>46</sup>.

#### D. Ventajas y desventajas de las impresoras 3D.

A pesar de que la impresora de modelado por deposición fundida (FDM) es la más utilizada en la industria, cada impresora tiene unos defectos y unas cualidades que pueden adaptarse a las necesidades de cada usuario, variando el tiempo de impresión, el precio o la técnica de impresión.

En la siguiente tabla se presentan las ventajas y desventajas de las impresoras que hemos presentado.

Tabla 3: Ventajas y desventajas de las distintas impresoras 3D.

Técnicas	Ventajas	Desventajas
Impresora de inyección de tinta <sup>47</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Procedimiento de aplicación simple.</li> <li>. Amplia gama de materiales para usar.</li> <li>. El proceso es económico.</li> <li>. No hay posibilidad de obstrucción de la boquilla.</li> <li>. Capacidad para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles creando fácilmente una estructura porosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Problema de estabilidad del medicamento en el líquido medio de tinta.</li> <li>. Los medicamentos poco solubles mostraron una baja carga de medicamento.</li> <li>. Posibilidades de aglomeración hacia el centro de la estructura impresa.</li> <li>. Difícil de evitar el desperdicio de gran cantidad de tinta y polvo no ligado.</li> </ul>
Impresora de modelado por deposición fundida (FDM) <sup>47 49</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Impresoras de bajo costo, versátiles y fáciles de usar.</li> <li>. Mayor carga de fármaco y mayor uniformidad.</li> <li>. Técnica ecológica ya que no utiliza disolventes.</li> <li>. Capacidad de formar formas de dosificación complejas y personalizadas.</li> <li>. Se pueden elegir diferentes porcentajes de relleno, incluso en el mismo filamento para desarrollar diferentes dosis con diferentes velocidades de liberación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Posibilidades de degradación del fármaco y excipientes debido al uso de altas temperaturas para fundir los filamentos cargados con fármaco.</li> <li>. Pueden aparecer imperfecciones superficiales y requieren de procesos de postimpresión para evitarlas.</li> <li>. Velocidad de impresión lenta.</li> <li>. Los defectos como encogimiento y deformación son prominentes si se permite que los objetos impresos se enfríen repentinamente.</li> </ul>
Impresoras de micro jeringuillas asistidas por presión (PAM) <sup>50</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Unidades de impresión ampliamente disponible y barato</li> <li>. Posibilidad de una alta carga de fármaco con un alto grado alcanzable de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Posibilidad de bloqueo de la boquilla</li> <li>. La viscosidad del sustrato debe ser precisa para la extrusión a través de una microjeringa.</li> </ul>

	<p>uniformidad de drogas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. La impresión se puede realizar a temperatura ambiente.</li> <li>. Los objetos impresos tienen una gran resistencia mecánica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Los disolventes orgánicos tóxicos residuales pueden causar riesgos para la salud</li> <li>. La aplicación de altas temperaturas puede resultar en la degradación del fármaco.</li> <li>. Necesidad de secado después de la impresión, que a veces conduce a la contracción de objetos impresos.</li> <li>. Disponibilidad limitada de polímeros biocompatibles o biodegradables que pueden imprimirse mediante esta técnica.</li> </ul>
<p>Impresora por estereolitografía (SLA)<sup>51</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Los objetos impresos poseen la más alta precisión y una alta resolución.</li> <li>. Más adecuado para dispositivos complejos y microdispositivos</li> <li>. Ausencia de imperfecciones en la superficie.</li> <li>. Técnica precisa sin posibilidad de obstrucción de la boquilla</li> <li>. Elección de amplia viscosidad del sustrato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Esta técnica debe combinarse con otras técnicas para imprimir objetos.</li> <li>. Posibilidad de degradación del fármaco debido al uso de luz ultravioleta para iniciar la polimerización</li> <li>. Esta técnica necesita un tratamiento de curado de post impresión al forma radicales libres.</li> <li>. Baja velocidad de impresión.</li> </ul>
<p>Impresora selectiva por láser (SLS)<sup>52</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. No se requiere un paso de post-secado.</li> <li>. El proceso está completamente automatizado con una impresión más rápida y alta productividad y precisión.</li> <li>. Capacidad para producir estructuras complejas con alta resolución.</li> <li>. Capacidad para fabricar una estructura porosa altamente controlable.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Número limitado de medicamentos y excipientes disponibles que son adecuados para la técnica.</li> <li>. Proceso lento.</li> <li>. La alta energía de entrada de láser puede degradar el material de partida.</li> <li>. Requiere procedimientos de post impresión para eliminar residuos.</li> <li>. Tiene un costo más alto en comparación con otras técnicas</li> <li>. Se puede formar una superficie rugosa.</li> </ul>



**E. Diferencias de la fabricación tradicional frente a la basada en impresión 3D.**

Tabla 4: Diferencias entre los métodos de fabricación tradicional y los métodos por impresión 3D.

<b>Fabricación tradicional</b>	<b>Fabricación basada en impresión 3D</b>
La fabricación se hace por lotes lo cual no permite la fabricación de productos farmacéuticos personalizados	Tiene la capacidad de diseñar productos farmacéuticos personalizados con alta flexibilidad para seleccionar la dosis, la forma y el tamaño de la forma de dosificación para satisfacer las necesidades del paciente. <sup>50</sup>
Enfoque centrado en la población general.	Enfoque en pacientes individuales. <sup>51</sup>
Implica muchos pasos: selección de API y excipientes, preformulación, desarrollo y optimización, caracterización y dispensación.	Implica menos pasos: selección de API y excipientes, requisitos del paciente, impresión y dispensación. <sup>50</sup>
Requiere optimización completa de varios ingredientes para la fabricación por lotes.	No requiere una optimización previa de la fórmula o cantidad de ingredientes. <sup>53</sup>
Número limitado de métodos disponibles para la fabricación.	Gran número de métodos disponibles para cualquier forma farmacéutica. <sup>50</sup>
Costos en tiempo, recursos y esfuerzo.	Muy eficaz y rentable. <sup>54</sup>
Implica etapas posteriores a la fabricación y antes del consumo.	Las etapas posteriores no siempre son necesarias. <sup>53</sup>
Imposibilidad de tratar un conjunto de dolencias con una sola dosis.	Capacidad de fabricar “policomprimidos” para tratar varias dolencias en una sola dosis. <sup>50 54</sup>
Amplia variedad de materias primas disponibles para la fabricación.	La variedad de materiales es todavía reducida. <sup>50</sup>
Implica varios pasos de procesamiento: molienda, cribado, mezcla y compresión. Esto requiere equipos costosos en cada operación.	No es necesario realizar tantos pasos, solo se requiere una impresora adecuada para fabricar formas de dosificación. <sup>53</sup>
Problemas como fallas de lote, falta de homogeneidad e inexactitud.	Problemas distintos a los de la producción tradicional, en este caso suceden defectos de impresión como deformaciones, encogimiento, manchas o separación entre las capas. <sup>53</sup>

## **VI. DISCUSIÓN.**

A pesar de las ventajas discutidas anteriormente, todavía existen muchas limitaciones que obstaculizan el progreso de las tecnologías de impresión 3D. Cuando se introdujeron por primera vez, los científicos y analistas proponían que la tecnología tenía el potencial de desencadenar la próxima revolución industrial. Sin embargo, está claro que la impresión 3D no puede reemplazar la fabricación tradicional establecida optimizada para la producción en masa.

Por el contrario, tiene un nicho de mercado para el uso de investigación y la personalización de productos. Esto se debe principalmente al principal inconveniente de cualquier método de impresión 3D: el bajo volumen de producción. En comparación con las técnicas de producción en masa, un producto impreso solo se puede producir en cuestión de minutos y quizás incluso horas. Aunque se ha trabajado mucho para mejorar la velocidad de impresión, la tecnología todavía está limitada por su precisión y facilidad de uso<sup>56</sup>.

La aplicación de técnicas de impresión 3D solían sufrir debido a los materiales limitados que estaban disponibles. En los últimos años, se ha avanzado mucho en el desarrollo de materiales para diversas aplicaciones. Como se mencionó anteriormente, se han desarrollado muchos materiales novedosos e innovadores para su uso en la impresión de dispositivos médicos, e incluso para el reemplazo de órganos humanos. A pesar de este enfoque en el descubrimiento y la adopción de materiales que pueden ser adecuados, ha aumentado el número de aplicaciones novedosas para aplicaciones biomédicas.

Desde un punto de vista regulatorio, todavía existe una falta de regulación y control de los estándares de los productos médicos fabricados mediante impresión 3D. Esto se debe a que es difícil establecer una guía universal para todos los métodos disponibles dada la gran variedad de técnicas diferentes. Actualmente solo hay un medicamento impreso que haya sido aprobado por la Administración de medicamento y alimentos (FDA) de los Estados Unidos que

está disponible comercialmente, el Spritam® <sup>55</sup>.

El interés por estas técnicas ha crecido notablemente en los últimos años, ante la perspectiva de cómo la impresión 3D puede revolucionar el mundo de la fabricación de medicamentos. Sin embargo, está claro que algunos productos, actualmente, es más conveniente fabricarlos de la manera tradicional.

A pesar de los desafíos de las tecnologías 3D en la industria biomédica, han mostrado potencial y aún pueden explorarse más para su uso en áreas inesperadas para innovaciones. Es posible que sea necesario desarrollar más impresoras de alto rendimiento con una mejor asequibilidad. Sin embargo, la eficacia y flexibilidad de 3D para fabricar productos personalizados sigue siendo cierta. El proceso totalmente automatizado de 3D también asegura la consistencia y garantía de calidad de cualquier producto médico.



## **VII. CONCLUSIONES.**

Desde que la aplicación de la impresión 3D se introdujo en los años 80, se ha producido un rápido progreso en las industrias de la aviación y la automoción ya que ha sido una parte integral de la fabricación. Sin embargo, en la última década se produjo un rápido progreso en la industria farmacéutica sobre todo después de la aprobación del primer fármaco impreso mediante impresión 3D en 2015.

Los medicamentos personalizados son cada vez más frecuentes lo que permite un mejor diseño de los fármacos y la reducción de efectos secundarios. La tecnología de impresión 3D podría conceder a las farmacias que todos conocemos la capacidad de formular sistemas personalizados utilizando las impresoras controladas digitalmente.

En conjunto, la impresión 3D es una técnica muy prometedora para hacer realidad la fabricación a pedido. A pesar de las ventajas que se han presentado en esta revisión, la impresión 3D se enfrenta a varios desafíos importantes.

Esta tecnología no es una moda pasajera y existe una fuerte creencia de que la técnica de impresión 3D saldrá de todos los pronósticos y se establecerá como una técnica formidable en el proceso de personalización de medicamentos.

Esta revisión sugiere investigaciones adicionales para facilitar la aplicación de la tecnología de impresión 3D mediante la innovación continua y el refinamiento de la tecnología.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2016; 33: 1817-1832.
2. Seng Han L, Himanshu K, Justin Jia Yao T, Lifeng K. 3D printed drug delivery and testing systems - a passing fad or the future?. *Advanced drug delivery reviews*. 2018; 132: 139-168.
3. Hull CW. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. *US Patent 06,638,905*. 1986.
4. Deckard CR. Method and apparatus for producing parts by selective sintering. *US Patent 4,863,538*. 1989.
5. Crump SS. Apparatus and Method for Creating Three-dimensional Objects. *US Patent 5,121,329*. 1989.
6. El Aita I, Breikreutz J, Quodbach J. On demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019; 134: 29-36.
7. Sachs EM, Haggerty JS, Cima MJ, Williams PA. Three-dimensional printing techniques. *US Patent 5204055*. 1993.
8. Anwar S, Singh G, Miller J, Sharma M, Manning P, Billadello J, et al. 3D Printing is a Transformative Technology in Congenital Heart Disease. *Jacc-basic to translational science*. 2018; 3: 294-312.
9. Beck R, Chaves P, Goyanes A, Vukosavljevic B, Buanz A, Windbergs M, et al. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*. 2017; 528: 268-279.
10. Goyanes A, Scarpa M, Kamlow M, Gaisford S, Basit AW, Orlu M. Patient acceptability of 3D printed medicines. *International journal of pharmaceutics*. 2017; 530: 71-78
11. Chim H, Hutmacher DW, Chou AM, Oliveira AL, Reis RL, Lim TC, et al. A comparative analysis of scaffold material modifications for load-bearing

- applications in bone tissue engineering. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006; 35: 928-934
12. Fu J, Yu X, Jin Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International journal of pharmaceutics*. 2018; 539: 75-82
  13. Genina N, Hollander J, Jukarainen H, Makila E, Salonen J, Sandler N. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 90: 53-63.
  14. Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC, Smaldone RA, Gassensmith JJ. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab on a chip*. 2018; 18: 1223-1230.
  15. Maroni A, Melocchi A, Parietti F, Foppoli A, Zema L, Gazzaniga A. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of controlled release*. 2017; 268: 10-18.
  16. Tan DK, Maniruzzaman, M, Nokhodchi, A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (FDM) 3D printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10: 203.
  17. Farias C, Lyman R, Hemingway C, Chau H, Mahacek A, Bouzos E, et al. Three-dimensional (3D) printed microneedles for microencapsulated cell extrusion. *Bioengineering*. 2018; 5: 59.
  18. Robles-Martinez A, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, et al. 3D printing of a multi-layered polypill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019; 11: 274.
  19. Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, Basit AW, Gaisford S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. *Journal of controlled release*. 2016; 234: 41-48.
  20. Buanz ABM, Saunder MH, Basit AW, Gaisford S. Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharmaceutical research*. 2011; 28: 2386-2392

21. Gbureck U, Vorndran E, Muller FA, Barralet JE. Low temperature direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices. *Journal of controlled release*. 2007; 122: 173-180.
22. Wu BM, Borland SW, Giordano RA, Cima LG, Sachs EM, Cima MJ. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of controlled release*. 1996; 40: 77-87.
23. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for intragastric floating delivery of domperidone. *Scientific reports*. 2017; 7: 2829.
24. Fuenmayor E, Forde M, Healy AV, Devine DM, Lyons JG, McConville C, et al. Comparison of fused-filament fabrication to direct compression and injection molding in the manufacture of oral tablets. *International journal of pharmaceutics*. 2019; 558: 328-340.
25. Goyanes A, Buanz AB, Hatton GB, Gaisford S, Basit AW. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *European journal of pharmaceutis and biopharmaceutics*. 2015; 89: 157-162.
26. Huang B, Meng S, He H, Jia Y, Xu Y, Huang H. Study of processing parameters in fused deposition modeling based on mechanical properties of acrylonitrile-butadiene-styrene filament. *Polymer engineering and science*. 2019; 59: 120-128.
27. Mohamed OA, Masood SH, Bhowmik JL. Optimization of fused deposition modeling process parameters for dimensional accuracy using l-optimality criterion. *Measurement*. 2016; 81: 174-196.
28. Spoerk M, González-Gutiérrez J, Sapkota J, Schuschnigg S, Holzer AC. Effect of the printing bed temperature on the adhesion of parts produced by fused filament fabrication. *Plastics rubber and composites*. 2018; 47: 17-24.
29. Wolszczak P, Lygas K, Paszko M, Wach RA. Heat distribution in material during fused deposition modelling. *Rapid prototyping journal*. 2018; 24: 615-622.

30. Xin J, Meng X, Xu X, Zhu Q, Naveed HB, Ma W. Cold crystallization temperature correlated phase separation, performance, and stability of polymer solar cells. *Matter*. 2019; 1: 1316-1330.
31. Yang C, Tian C, Li D, Cao Y, Zhao F, Changquan S. Influence of thermal processing conditions in 3D printing on the crystallinity and mechanical properties of PEEK material. *Journal of materials processing technology*. 2017; 248: 1-7.
32. Khaled SA, Alexander MR, Wildman RD, Wallace MJ, Sharpe S, Yoo J, et al. 3D extrusion printing of high drug loading immediate release paracetamol tablets. *International journal of pharmaceutics*. 2018; 538: 223-230.
33. Isreb A, Baj K, Wojsz M, Isreb M, Peak M, Alhnan MA. 3D printed oral theophylline doses with innovative 'radiator-like' design: Impact of polyethylene oxide (PEO) molecular weight. *International journal of pharmaceutics*. 2019; 564: 98-105.
34. Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D printed "Starmix" drug loaded dosage forms for paediatric applications. *Pharmaceutical research*. 2018; 35: 34.
35. Vaut L, Juszczak JJ, Kamguyan K, Jensen KE, Tosello G, Boisen A. 3D printing of reservoir devices for oral drug delivery: from concept to functionality through design improvement for enhanced mucoadhesion. *Acs biomaterials science and engineering*. 2020; 6: 2478-2486.
36. Jamroz W, Kurek M, Chęco A, Szafraniec J, Gawlak K, Jachowicz R. 3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2018; 131: 44-47.
37. Lamichhane S, Park JB, Sohn DH, Lee S. Customized novel design of 3D printed pregabalin tablets for intra-gastric floating and controlled release using fused deposition modeling. *Pharmaceutis*. 2019; 11: 564.
38. Shin S, Kim TH, Jeong SW, Chung SE, Lee DY, Kim DH, et al. Development of a gastroretentive delivery system for acyclovir by 3D



- printing technology and its in vivo pharmacokinetic evaluation in Beagle dogs. *Plos one*. 2019; 14: e0216875.
39. Gioumouxouzis CI, Tzintzimis E, Katsamenis OL, Dourou A, Markopoulou C, Bouropoulos N, et al. Fabrication of an osmotic 3D printed solid dosage form for controlled release of active pharmaceutical ingredients. *European journal of pharmaceutical science*. 2020; 143: 105-176.
40. Shamma RN, Elkasabgy NA, Mahmoud AA, Gawdat SI, Kataia MM, Abdel Hamid MA. Design of novel injectable in-situ forming scaffolds for non-surgical treatment of periapical lesions: in-vitro and in-vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*. 2017; 521: 306-317.
41. Abdel-Salam FS, Elkheshen SA, Mahmoud AA, Basalious EB, Amer MS, Mostafa AA, et al. In-situ forming chitosan implant-loaded with raloxifene hydrochloride and bioactive glass nanoparticles for treatment of bone injuries: formulation and biological evaluation in animal model. *International journal of pharmaceutics*. 2020; 580: 119-213.
42. Luzuriaga MA, Berry DR, Reagan JC, Smaldone RA, Gassensmith JJ. Biodegradable 3D printed polymer microneedles for transdermal drug delivery. *Lab on a chip*. 2018; 18: 1223-1230.
43. Uddin MJ, Scoutaris N, Klepetsanis P, Chowdhry B, Prausnitz MR, Douroumis D. Inkjet printing of transdermal microneedles for the delivery of anticancer agents. *International journal of pharmaceutics*. 2015; 494: 593-602.
44. Maroni A, Melocchi A, Parietti F, Foppoli A, Zema L, Gazzaniga A. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *Journal of controlled release*. 2017; 268: 10-18.
45. Fu J, Yu X, Jin Y. 3D printing of vaginal rings with personalized shapes for controlled release of progesterone. *International journal of pharmaceutics*. 2018; 539: 75-82.
46. Tagami T, Kuwata E, Sakai N, Ozeki T. Drug incorporation into polymer filament using simple soaking method for tablet preparation using fused

- deposition modeling. *Biological and pharmaceutical bulletin*. 2019; 42: 1753-1760.
47. Parhi R. A review of three-dimensional printing for pharmaceutical applications: Quality control, risk assessment and future perspectives. *Journal of drug delivery science and technology*. 2018; 64: 1-23.
48. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*. 2016; 499: 376–94.
49. Giri BJ, Poudel S, Kim DW. Cellulose and its derivatives for application in 3D printing of pharmaceuticals. *Journal of pharmaceutical investigation*. 2021; 51: 1-22.
50. Beg S, Almalki WH, Malik A, Farhan M, Aatif M, Rahman Z, et al. 3D printing for drug delivery and biomedical applications. *Drug discovery today*. 2020; 25: 1668-1681.
51. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D printed dosage forms: opportunities and challenges. *Pharmaceutical research*. 2016; 33: 1817-1832.
52. Dumitrescu IB, Lupuliasa D, Drăgoi CM, Nicolae AC, Pop A, Şaramet G, et al. The age of pharmaceutical 3D printing technological and therapeutical implications of additive manufacturing. *Farmacia*. 2018; 66: 365-89.
53. Zhang J, Vo AQ, Feng X, Bandari S, Repka MA. Pharmaceutical additive manufacturing: a novel tool for complex and personalized drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*. 2018; 19: 3388-3402.
54. Okwuosa TC, Stefaniak D, Arafat B, Isreb A, Wan KW, Alhnan MA. A lower temperature FDM 3D printing for the manufacture of patient-specific immediate release tablets. *Pharmaceutical research*. 2016; 33: 2704-2712.
55. Anonymous. Spritam - A New Formulation of Levetiracetam for Epilepsy. *Medical letter on drugs and therapeutics*. 2016; 58: 78-79.

56. Adams M. The third industrial revolution': 3D printing technology and Australian designs law. *Journal of Law, Information and Science*. 2015; 24: 56-82.

