

Revisión

Un nuevo método de impresión 3D de medicamentos

A novel 3D printing method of medicines

Real JP, Palma SD*

Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA), CONICET y Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria. Córdoba. Argentina

*Correspondencia: sdpalma@unc.edu.ar

Recibido: 12.07.20; aceptado: 18.07.20

Resumen: Objetivo: Describir MESO-PP (Melting solidification printing process) como un nuevo proceso para obtener formas farmacéuticas sólidas (FFS) orales impresas, evitando el uso de solventes y altas temperaturas, especialmente diseñado para su uso en los puntos de atención al paciente. Métodos: Ricobendazol (RBZ), un fármaco cuya disolución en el ambiente ácido del estómago es un paso crucial para su absorción, fue escogido como fármaco modelo. Se diseñaron dispositivos flotantes, de diferentes formas y tamaños, y se formularon 3 diferentes tintas, todas cargadas al 25% con RBZ y utilizando excipientes reconocidos como seguros. Gelucire 43/01 y 50/13 fueron utilizados para las tintas liberación modificada y polietilenglicol y propilenglicol para la tinta de liberación inmediata. Para cada una de las tintas formuladas se realizó una caracterización por calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X (DRX), espectroscopía infrarroja (IR), microscopía electrónica de barrido (SEM) con detector de rayos X (EDS). Los dispositivos gastro-flotantes impresos en 3D fueron estudiados en términos de propiedades mecánicas (friabilidad-dureza), uniformidad de peso-contenido, capacidad de flotación y comportamiento de liberación. Resultados: Todas las formas flotantes diseñadas pudieron ser impresas con las tintas formuladas a una temperatura inferior a 50 °C. La técnica mostró una precisión de un 98% en la obtención de formas impresas de diferente tamaño. Los espectros IR, los perfiles de DRX y la microscopía SEM con EDS permitieron observar que el fármaco se mantiene suspendido en las tintas y que se distribuye en forma homogénea. Los estudios de disolución permitieron observar la capacidad de flotación y caracterizar la velocidad de liberación del activo en función de la tinta utilizada. Conclusión: Este método es capaz de obtener FFS orales de diferente tamaño, geometría y velocidad de liberación, siendo una excelente alternativa para individualizar el tratamiento farmacológico.

Abstract: Objective: To describe MESO-PP (Melting solidification printing process) a process capable of obtaining printed oral solid dosage forms (OSDF) avoiding the use of solvents and high temperatures. This method is specially designed for use at patient care points. Methods: Ricobendazole (RBZ), a drug whose dissolution in the acidic environment of the stomach is a crucial step in its absorption, was chosen as the model drug. Floating devices of different shapes and sizes were designed and 3 different inks were formulated, all 25% loaded with RBZ and using recognized safe excipients. Gelucire 43/01 and 50/13 were used for the modified release inks and Polyethylene glycol and propylene glycol for the immediate release ink. For each of the formulated inks, a characterization was performed by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffractometry (DRX), Infrared Spectroscopy (IR), Scanning electron microscopy (SEM) with X-ray detector (EDS). 3D-printed gastro-floating devices were studied in terms of mechanical properties (friability-hardness), weight-content uniformity, buoyancy, and release behavior. Results: All the designed floating forms could be printed with the inks formulated at

a temperature below 50 ° C. The technique showed an accuracy of 98% in obtaining printed forms of different sizes. IR spectra, XRD profiles and SEM Microscopy with EDS revealed that the drug remains suspended in the inks and that it is distributed homogeneously. The dissolution studies allowed us to observe the buoyancy capacity and characterize the release rate of the active as a function of the ink used. Conclusion: This method is capable of obtaining OSDF of different size, geometry and release rate, being an excellent alternative to customize pharmacological treatment.

Palabras clave: Impresión 3D, Gastroflotantes, Liberación modificada, tratamiento personalizado, formulación farmacéutica. **Keywords:** 3D printing, gastro-floating, sustained release, Precision Medicine, Drug Compounding.

1. Introducción

La manufactura aditiva, más comúnmente conocida como impresión 3D (I3D) se ha convertido en una herramienta prometedora en numerosos campos de la producción. La I3D permite crear objetos sólidos a partir de modelos digitales prediseñados, añadiendo el material capa por capa hasta lograr la forma alojada en un archivo digital. Con solo modificar el archivo, es posible crear estructuras geométricas diferenciadas en tamaño y forma, usando exactamente la misma impresora [1].

La introducción de la I3D como proceso farmacéutico tiene el potencial de generar un cambio de paradigma, sobre todo en el campo de las formas farmacéuticas sólidas (FFS). La fabricación convencional es eficiente para la producción a gran escala, logrando grandes lotes de una misma FFS (igual geometría, tamaño y dosis) en un corto proceso de tiempo. Sin embargo, estos métodos resultan inflexibles a modificaciones en la dosis u otras personalizaciones terapéuticas sin cambios dramáticos en la configuración del equipamiento [2, 3].

La I3D, simplifica el proceso de elaboración tradicional permitiendo variar los tamaños y las geometrías de las formas farmacéuticas pudiéndose incluso combinar materiales de diferente naturaleza. Las impresoras 3D son a su vez equipos portátiles, económicos y simples de operar, ya que funcionan mediante un proceso con elevada automatización y precisión. Estas características permitirían que las mismas puedan ser instaladas en los puntos de atención al paciente (farmacias u hospitales), descentralizando el proceso de producción. Si bien no pueden igualar la velocidad (producen 60 veces más lento) ni los costos de los métodos

de producción a gran escala, la flexibilidad de las impresoras 3D permitiría la fabricación a demanda, es decir, individualizar los medicamentos según las necesidades de cada paciente [4]. Además, las capacidades de las impresoras 3D (flexibles, automáticas, precisas) permitiría obtener medicamentos que no son alcanzables con los métodos que se utilizan actualmente para la elaboración personalizada en farmacias: liberación modificada, FFS multicomponente (*polypill*) y sistema gastro-retentivos [5 - 7].

Cabe destacar que se han desarrollado y patentado diversos métodos o procesos de impresión 3D para la producción de medicamentos. Si bien el fundamento de la impresión 3D es el mismo, cada uno de estos métodos utiliza una impresora 3D completamente diferente y presenta diferentes desventajas que conspiran con el uso en sistemas farmacéuticos.

- Deposición de gota sobre polvo (DoP). En esta técnica un líquido aglutinante se deposita sobre una fina capa de polvo [8]. La posible contaminación cruzada, el tamaño de las impresoras utilizadas y los procedimientos previos (control de flujo, selección/preparación del aglutinante) y posteriores (secado) a la impresión, conspirarían con el uso en lugares como una farmacia oficina u hospitalaria.
- Estereolitografía (SLA) [9]. Esta técnica utiliza polímeros fotopolimerizables, los cuales no son considerados materiales GRAS. Se requiere procesos de lavado que aseguren la eliminación completa de la película fotocurable e investigaciones adicionales respecto a su seguridad.
- Sinterización láser selectiva (SLS) [10]. Esta técnica utiliza materiales (en polvo) que

requieren altas temperaturas y láseres de alta energía para ser sinterizados. Muchos principios activos pueden ser degradados o sufrir cambios polimórficos durante el proceso. Esta técnica presenta también la desventaja de requerir un procesamiento posterior a la impresión para dar un acabado a las piezas y retirar el polvo restante.

- Modelado por deposición fundida (FDM) [11]. Este método se basa en la fusión de un filamento polimérico termoplástico que contiene el fármaco producido previamente a través de extrusión de fusión en caliente. Teniendo en cuenta que esta técnica requiere altas temperaturas durante la producción y la extrusión del filamento, la misma no es adecuada para medicamentos termosensibles. La producción previa del sistema cargado con el fármaco es una limitante para la rápida incorporación de la tecnología en la producción a baja escala.

- La impresión por microjeringa asistida por presión (PAM) utiliza una formulación semisólida, que debe tener la propiedad de formar un objeto 3D. Para alcanzar la viscosidad adecuada en la formulación se utilizan solventes que requieren un prolongado proceso de secado inmediatamente posterior a la impresión (24 a 48 h) prolongando considerablemente el tiempo total del proceso [12, 13]. A su vez, la elección de los solventes adquiere complejidad porque el agua requiere mayor tiempo de secado e induce problemas de estabilidad (química y microbiana) mientras que el uso de solventes orgánicos, si bien facilita el secado, requerirá una determinación de residuos de acuerdo con los compendios farmacéuticos [14].

Teniendo en cuenta estas desventajas que limitan el uso de los procesos precedentes en sistemas farmacéuticos, en nuestro laboratorio se ha desarrollado un nuevo método de impresión, al cual hemos denominado y registrado como MESO-PP [15] por sus siglas en inglés (*Melting solidification printing process*).

2. Materiales y Métodos

2.1. Descripción detallada del proceso patentado

MESO-PP es un método simple, flexible, económico, adaptable a pequeños lotes de fabricación de medicamentos, que permite ser

adaptados a grupos especiales de pacientes o geometrías especiales.

El procedimiento utiliza materiales que presenten una temperatura de fusión en un rango entre 40 y 60 °C. Estas tintas se mezclan en estado sólido con el o los principios activos (fármacos) para dar lugar a un producto sólido premezclado (PSM) el cual puede utilizarse en el momento o bien ser almacenado en forma estable.

Al momento de la impresión, la mezcla sólida en su conjunto es calentada, a una temperatura superior al punto de fusión de la tinta, con una agitación continua. Como resultado del calentamiento, la tinta se funde y el principio activo se incorpora en forma suspendida o disuelta.

Posteriormente, la tinta con el fármaco cargado es extruida y depositada en forma controlada en una superficie de impresión (que puede estar refrigerada) siguiendo el patrón diseñado en el ordenador para dar una imagen tridimensional a partir del agregado de material capa a capa.

2.2. Pruebas de concepto

En materia de excipientes, se han utilizado materiales considerados por las autoridades sanitarias como GRAS (reconocidos como generalmente seguros) [16], clasificados en dos categorías:

- Excipiente para liberación modificada de fármacos: en esta categoría han sido utilizados los Gelucires, familia de vehículos grasos los cuales son denominados según su punto de fusión y balance hidrófilo-lipofílico (LHB acrónimo en inglés). Para las pruebas de concepto se han utilizado dos Gelucires: 43/01 y 50/13.

- Excipientes para liberación inmediata: en esta categoría se ha utilizado la familia de los Polietilenglicoles. Para las pruebas de concepto se ha utilizado PEG 1500. Con el fin de mejorar la reología del PEG fundido se agregaron ciertos porcentajes de propilenglicol (menores al 2.5%).

Las diferentes tintas fueron cargadas al 25% con ricobendazol (RBZ). Este fármaco, utilizado como modelo, presenta una biodisponibilidad errática como consecuencia de una baja solubilidad acuosa dependiente del pH [17]. Su disolución en el ambiente ácido del estómago es un paso crucial antes de su absorción en la

primera parte del duodeno [18]. Por esta razón, se decidió utilizar como prueba de concepto diferentes formas flotantes, algo que, si bien solo es válido en tintas de liberación controlada, también nos posibilitaba evaluar la capacidad del método en relación a la producción de una red tridimensional interna específica. Todos los diseños obtenidos en forma STL (formato de archivo informático de diseño asistido por computadora) fueron traducidos a archivos g-code (lenguaje de impresión estándar utilizado por las impresoras 3D) con una densidad de relleno del 40%. Los filamentos de las capas pares se dispusieron en un ángulo de 45 ° con respecto a los filamentos de las capas irregulares, lo que dio como resultado una estructura porosa que permite la flotabilidad del impreso.

Para cada una de las tintas formuladas se realizó una caracterización por calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X (DRX), espectroscopía infrarroja (IR), microscopía electrónica de barrido (SEM) con detector de rayos X (EDS).

Los dispositivos gastro-flotantes impresos en 3D fueron estudiados en términos de propiedades

mecánicas (friabilidad-dureza), uniformidad de peso-contenido, capacidad de flotación y comportamiento de liberación.

3. Resultados y discusión

El proceso de impresión MESO-PP (Figura 1) presenta múltiples ventajas respecto a los otros métodos de impresión 3D entre ellos los descritos anteriormente. A saber:

- No utiliza agua ni otro solvente con la consiguiente mejora en términos de estabilidad de los fármacos y costos relacionados al proceso de secado.
- Permite obtener medicamentos sólidos sin necesidad del uso de altas temperaturas con la consiguiente mejora en la estabilidad (permite utilizar la técnica en fármacos termosensibles) y en costos por la disminución de la aplicación de calor.
- Utiliza materiales seguros, extensamente empleados en tecnología farmacéutica (por ejemplo, polímeros y lípidos) con la ventaja regulatoria que esto trae aparejado.

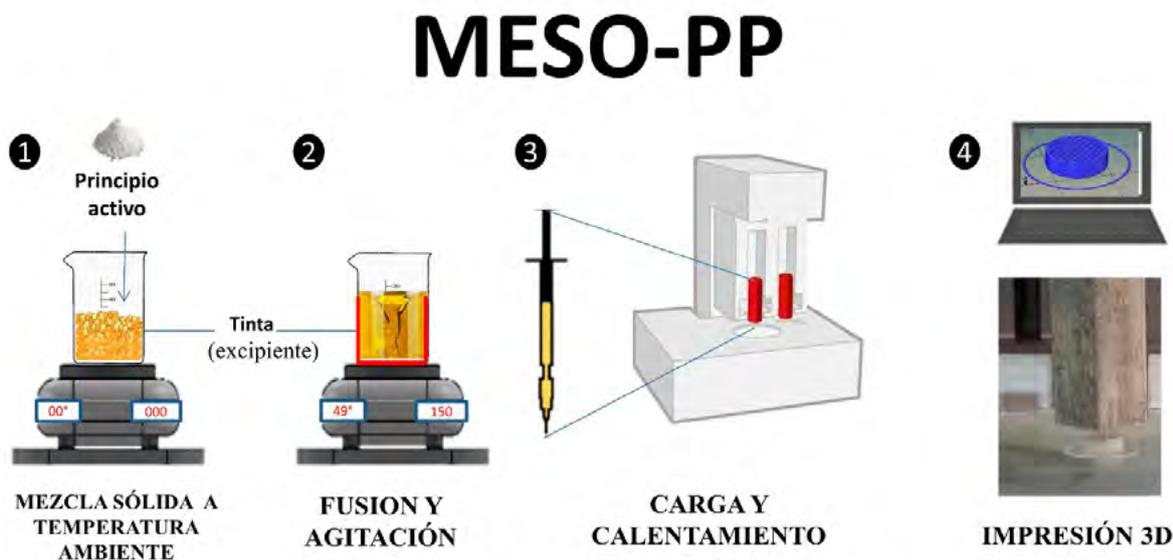


Figura 1. MESO-PP: *Melting Solidification Printing Process*. 1) El ingrediente farmacéutico activo (API) y los excipientes que componen la tinta se mezclan a temperatura ambiente en estado sólido. 2) La mezcla sólida se calienta a una temperatura superior al punto de fusión del excipiente de tinta principal mientras se agita continuamente. 3) La mezcla resultante se carga en la jeringa para uso inmediato o para solidificar hasta su uso. La jeringa se coloca dentro de un tubo de aleación calentado eléctricamente para que la mezcla se estabilice a una temperatura de impresión óptima. 4) La torre vertical de la impresora se mueve de derecha a izquierda y un pistón presiona el émbolo de la jeringa para que la mezcla se deposite gradualmente en un estado semisólido para finalmente solidificarse a temperatura ambiente. La impresión se realizará capa por capa hasta que se complete la imagen tridimensional previamente diseñada.

- No precisa operaciones o procesos previos (como la fabricación de filamentos o tintas) con la consiguiente ventaja de versatilidad y potencial uso en fabricación de medicamentos a escala reducida (farmacias u hospitales).
- Es un método versátil que permite la incorporación del o los activos en el momento previo a la impresión, pudiendo efectuarse en una sola etapa.
- Las impresoras utilizadas para este método son

equipos portátiles, económicos y relativamente simples de operar, lo que las hace elegibles para su implementación en farmacias y puntos de atención al paciente (Figura 1).

En las pruebas de concepto de esta técnica, 3 tintas diferentes pudieron ser formuladas e impresas en una temperatura inferiores a 50 °C utilizando el método MESO-PP, pudiéndose incluso realizar un escalado del tamaño del comprimido impreso con una precisión del 98% (Figura 2).

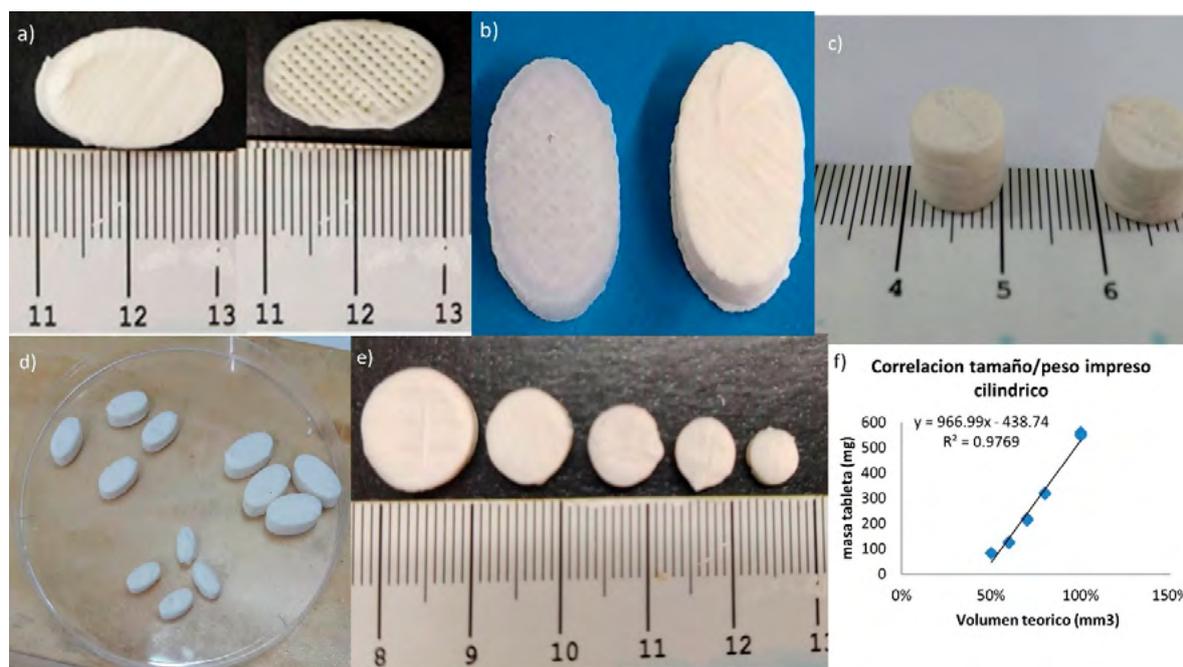


Figura 2. Serie de fotografías de una serie de impresos logrados por el método MESO-PP. a) impresos oblongos enteros y con un corte transversal obtenidas con Gelucire 43/01. b) Impresos oblongos obtenidos con Tinta rápida (PEG y propilenglicol). La estructura interna de los impresos puede verse en la transparencia que brinda el PEG cuando se imprime sin fármaco (izquierda). c), d) y e) impresos obtenidos en diferentes formas y tamaños. f) Correlación entre el peso y el volumen teórico de los impresos cilíndricos obtenidos con Gelucire.

Los espectros IR y los perfiles de DRX de las tintas fueron completamente superponibles con los correspondientes a las materias primas y los escaneos por DSC de las tintas cargadas con fármaco siguieron el mismo comportamiento que el excipiente solo. Estos resultados indican que el fármaco (RBZ) no interacciona con la matriz, sino que se mantiene suspendido en la misma.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) permitió observar claramente el ordenamiento de los filamentos que construyen la estructura 3D, mientras que el análisis complementario con sonda EDS reveló la distribución homogénea del fármaco a lo largo de los comprimidos impresos (Figura 3).

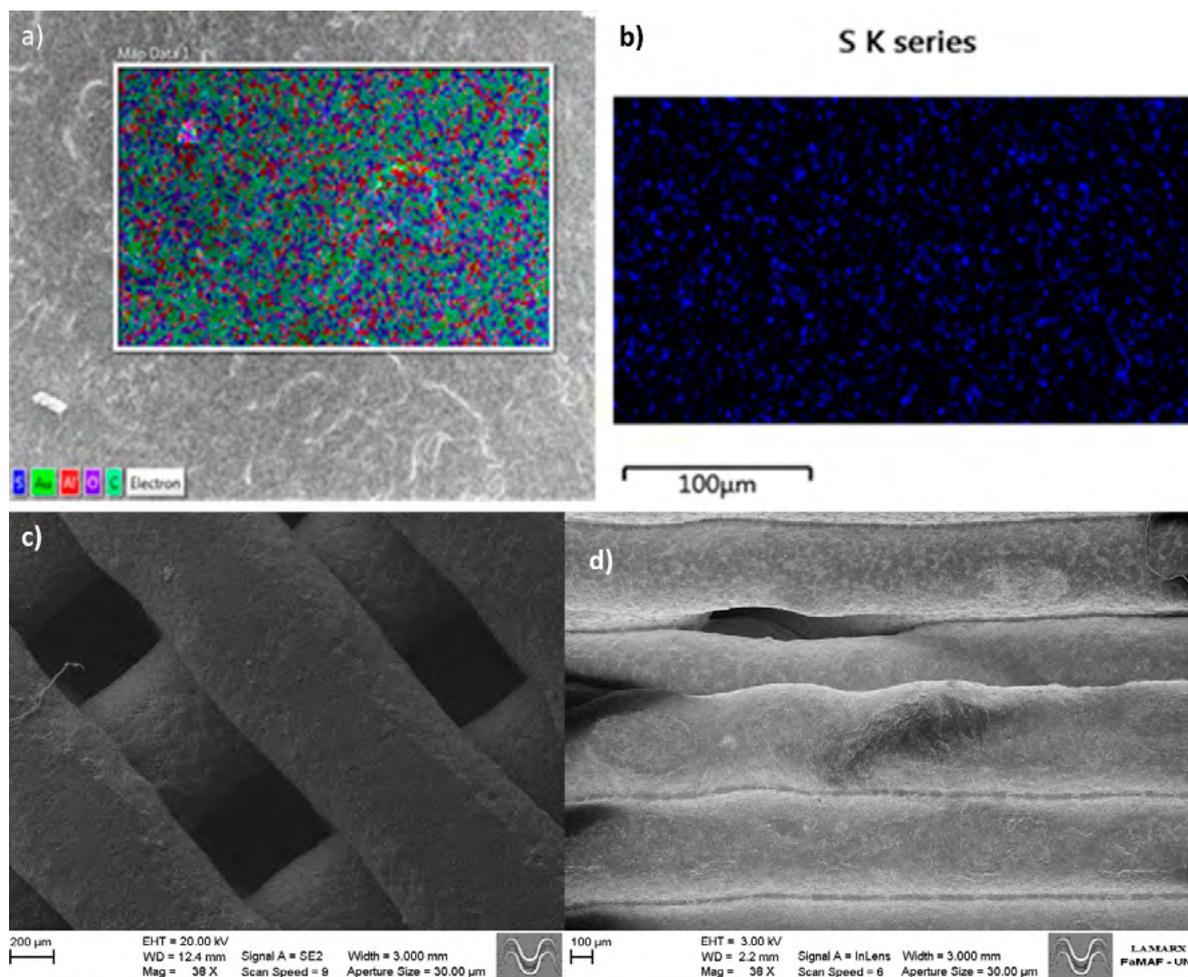


Figura 3. a) Mapeo de rayos X de EDS que muestra la distribución electrónica de carbono, oxígeno y azufre en la superficie de un comprimido impreso con PEG. Los colores verde, violeta y azul representan carbono y azufre, respectivamente. b) Mapeo de rayos X de EDS que muestra la distribución electrónica solo del azufre (elemento presente únicamente en el fármaco). c y d) Imágenes SEM de un corte transversal (c) y vista lateral (d) de un comprimido impreso con Gelucire.

Cuando se analizaron los escaneos DSC de diferentes muestras, fue posible observar que no hubo cambios significativos tanto en los termogramas generales como en los picos endotérmicos. Las tintas siguieron el mismo comportamiento que el excipiente principal sin transiciones vítreas o cambios debido a la presencia de RBZ.

Las formas farmacéuticas impresas cumplieron

las especificaciones de compendios relativas a friabilidad, dureza, uniformidad de peso y contenido [19].

Los estudios de disolución realizados permitieron observar la capacidad de flotación in vitro de los impresos (tiempo de flotación de 6 h para Gelucire 50/13 y mayor a 24 h para Gelucire 43/01) y caracterizar la velocidad de liberación del activo en función de la tinta utilizada (Figura 4).

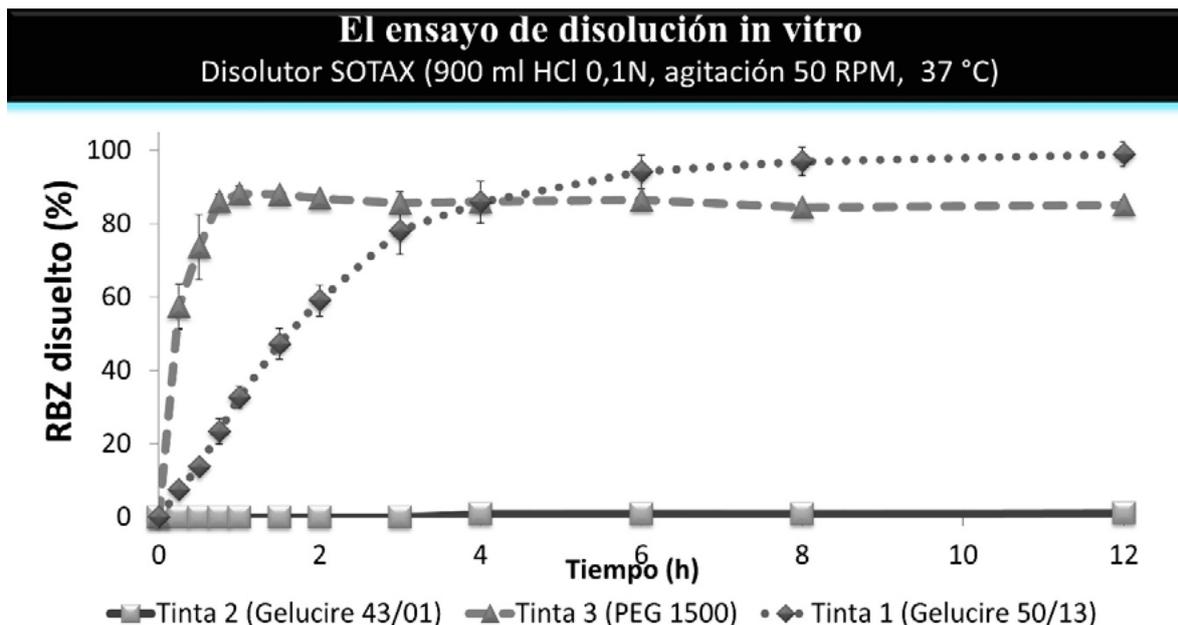


Figura 4. Test de disolución de diferentes tintas de ricobendazol al 25% en un medio de HCl 0,1N, Paleta, 50 rpm, 37°C, 900 mL.

En los impresos obtenidos con tintas de Gelucire 50/13, el modelo de Korsmeyer-Peppas [20] mostró que la erosión o disolución de la matriz fue el mecanismo predominante de liberación del fármaco, pudiendo a su vez esta matriz que a aumentar la solubilidad aparente del RBZ en el medio. La liberación del fármaco desde la tinta de Gelucire 43/01 fue prácticamente nula ($1.5 \pm 0.5\%$ a las 24 h).

4. Conclusiones

MESO-PP es un método de impresión 3D a

baja temperatura, sin solventes y de un solo paso. Este método, capaz de utilizar tintas de diferentes velocidades de liberación y con capacidad de obtener diferentes geometrías, puede considerarse una excelente alternativa para individualizar el tratamiento farmacológico a partir de formas farmacéuticas sólidas orales.

Agradecimientos

Se agradece el soporte técnico de la empresa Life SI, Argentina, que permitió la adaptación de la tecnología descrita en este artículo.

Referencias bibliográficas

1. Marson N, Diaz-Nocera A, Real JP, Palma SD. Las impresoras 3D y el diseño de medicamentos. Bitácora Digital, revista electrónica de la Facultad de Ciencias Químicas -UNC. 2016;3(7).
2. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: a new tool for designing customized drug delivery systems. Int J Pharm. 2016;499(1-2):376-94.
3. Real JP, Barberis E, Camacho N, Palma SD. Modified-release 3D printed tablets: challenges and opportunities based on geometry and materials. 3D Printing in Medicine. 2018;2(3):93-5.
4. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. Adv Drug Deliv. 2017;108:39-50.
5. Korte C, Quodbach J. 3D-printed network structures as controlled-release drug delivery systems: dose adjustment, API release analysis and prediction. AAPS PharmSciTech. 2018;19(8):3333-42.
6. Pereira BC, Isreb A, Forbes RT, Dores F, Habashy R, Petit JB, Alhnan MA, Oga EF. Temporary plasticiser: a

- novel solution to fabricate 3D printed patient-centred cardiovascular 'Polypill' architectures. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019;135:94-103.
7. Fu J, Yin H, Yu X, Xie C, Jiang H, Jin Y, Sheng F. Combination of 3D printing technologies and compressed tablets for preparation of riboflavin floating tablet-in-device (TiD) systems. *Int J Pharm.* 2018;549:370-9.
 8. Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, Baier A, Stoyanov E, Quodbach J. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *Int J Pharm.* 2019;555:198-206.
 9. Healy AV, Fuenmayor E, Doran P, Geever LM, Higginbotham CL, Lyons JG. Additive manufacturing of personalized pharmaceutical dosage forms via stereolithography. *Pharmaceutics.* 2019;11(12):645.
 10. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *Int J Pharm.* 2017;529(1-2):285-93.
 11. Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014;476(1-2):88-92.
 12. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *Int J Pharm.* 2015;494(2):643-50.
 13. Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Roberts CJ. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets. *Int J Pharm.* 2014;461(1-2):105-11.
 14. E.P. Commission, Residual Solvents, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, France, 2016.
 15. Real JP, Barberis ME, Palma SD, 2020. Proceso de impresión 3D de medicamentos a baja temperatura, presión y sin uso de solventes-(MESO-PP). Solicitud INPI - ACTA 20200101256 – 04/05/2020.
 16. Food and Drug Administration (FDA). Generally Recognized as Safe (GRAS). <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras> (consultado 11.04.20).
 17. Wu Z, Razzak M, Tucker IG, Medlicott NJ. Physicochemical characterization of ricobendazole: I. Solubility, lipophilicity, and ionization characteristics. *J Pharm Sci.* 2005;94:983-93.
 18. Paredes AJ, Camacho NM, Schofs L, Dib A, Zarazaga MP, Litterio N, Allemandi DA, Sánchez-Bruni S, Lanusse C, Palma SD. Ricobendazole nanocrystals obtained by media milling and spray drying: pharmacokinetic comparison with the micronized form of the drug. *Int J Pharm.* 2020;585:119501.
 19. United States Pharmacopeial Convention. The Official Compendia of Standards. USP-30 NF-25. U.S. Pharmacopeia & National Formulary. The Standard of Quality. United States. 2007.
 20. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air. *J Pharm Sci.* 1983;72(10):1189-91.

Este trabajo debe ser citado como:

Real JP, Palma SD. Un nuevo método de impresión 3D de medicamentos. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(1):52-59.