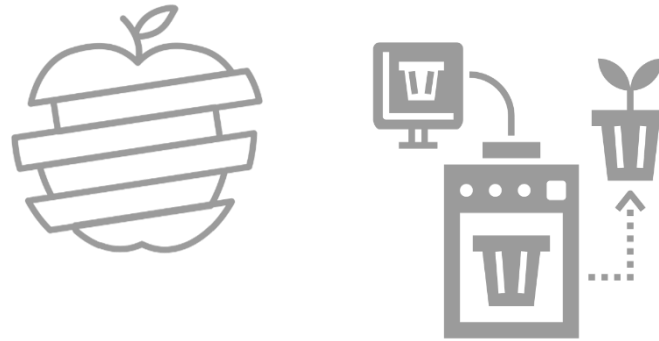


Fabricación de productos farmacéuticos por impresión 3D

Dra. Helena Herrada Manchón
IDONIAL Centro Tecnológico

Impresión 3D o Fabricación Aditiva



Grupo de **tecnologías de fabricación** que permiten manipular de manera automática distintos materiales y agregarlos **capa a capa** para construir un objeto tridimensional a partir de un modelo digital.

VENTAJAS:

- *Versatilidad y flexibilidad*
- *Reducción de costes*
- *Personalización y libertad de diseño*
- *Nuevo mercado con margen de mejora*

DESVENTAJAS:

- *Tiempo de producción*
- *Materiales contaminantes o poco reciclables*
- *Vulneración del copyright*
- *Objetos peligrosos*

Etapas del proceso de impresión 3D



CREACIÓN EL MODELO 3D

PROGRAMA DE LAMINADO

CONFIGURACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA IMPRESORA

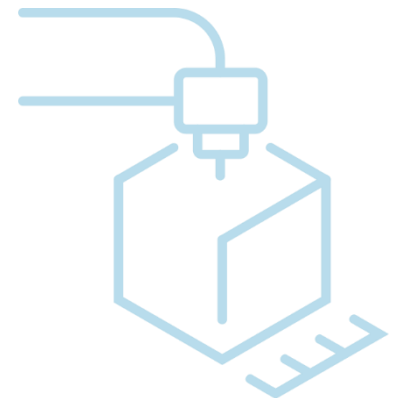
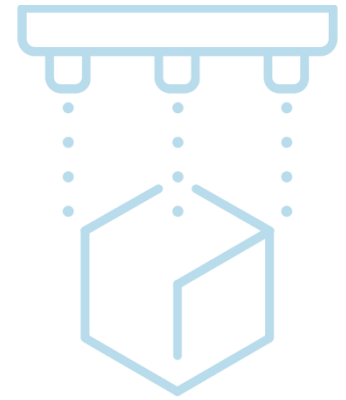
IMPRESIÓN 3D

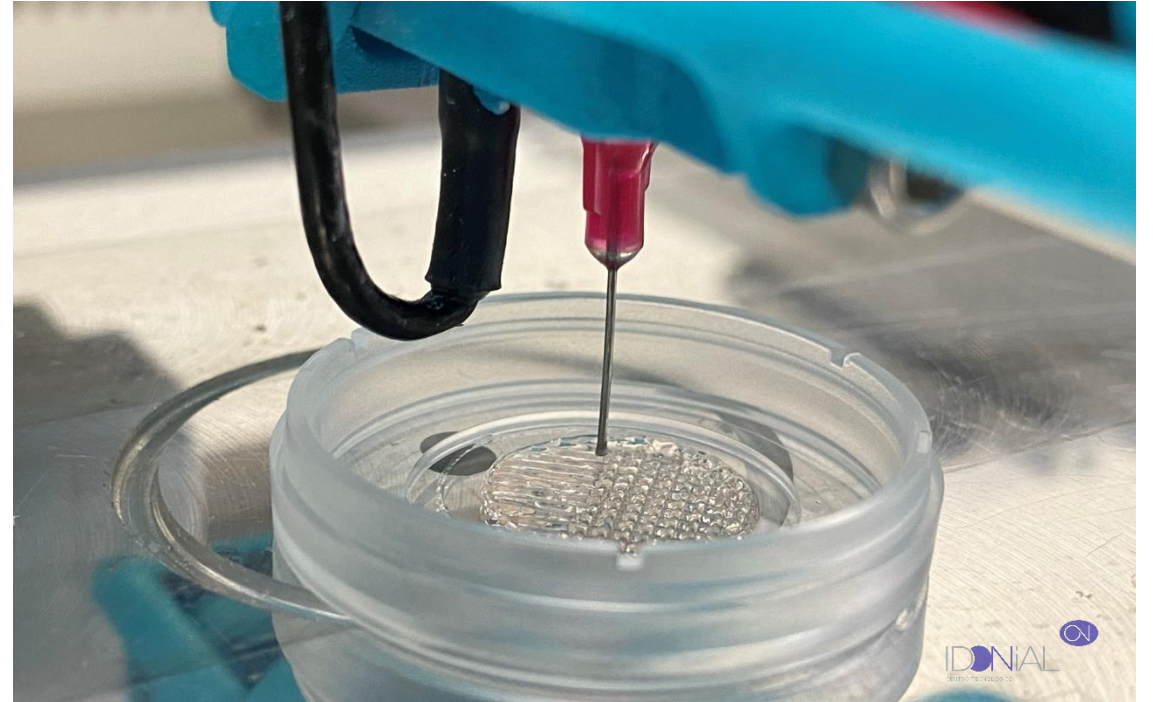
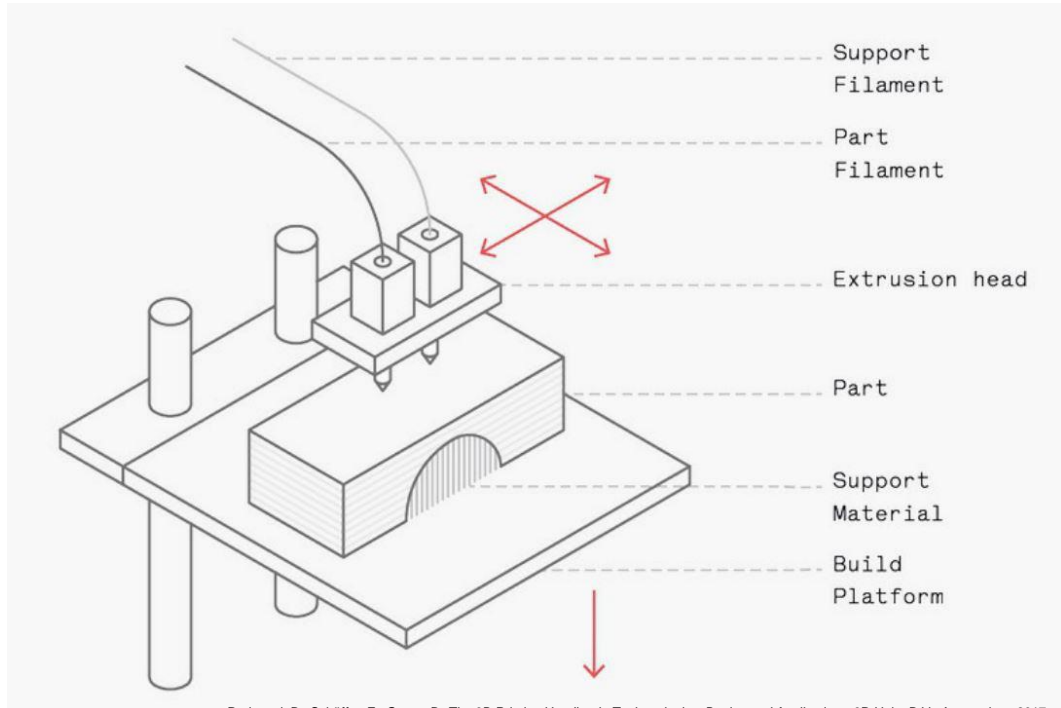
RETIRADA Y POSTPROCESADO

PIEZA FINAL



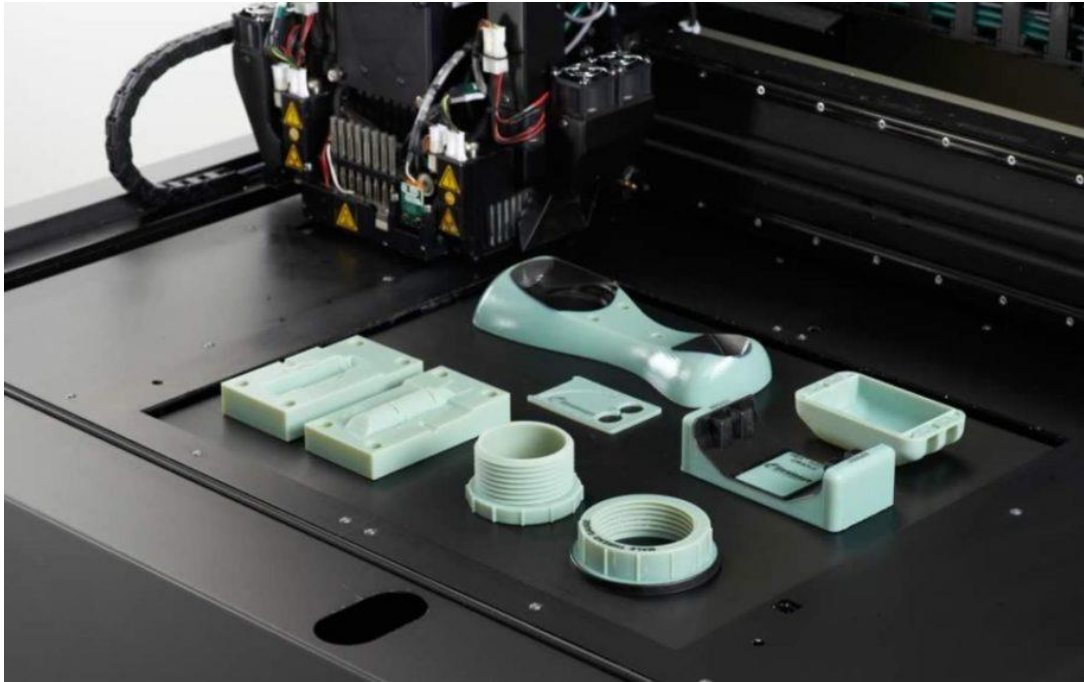
TECNOLOGÍAS DE IMPRESIÓN 3D



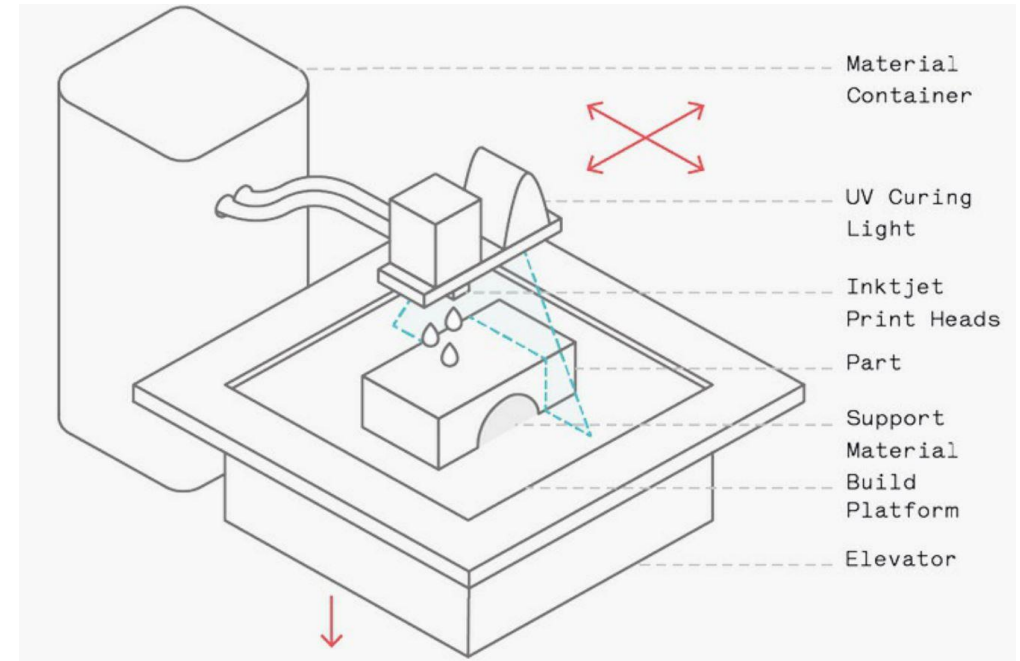


EXTRUSIÓN DE MATERIAL

- *El material se dispensa a través de una boquilla y se genera la figura mediante los movimientos del cabezal de impresión*
- *Fabricación con filamento fundido (FFF): materiales termoplásticos que funden en la boquilla y solidifican en la base de impresión*
- *Extrusión de semisólidos (SSE): deposición secuencial de pastas o geles que solidifican en la base de impresión*



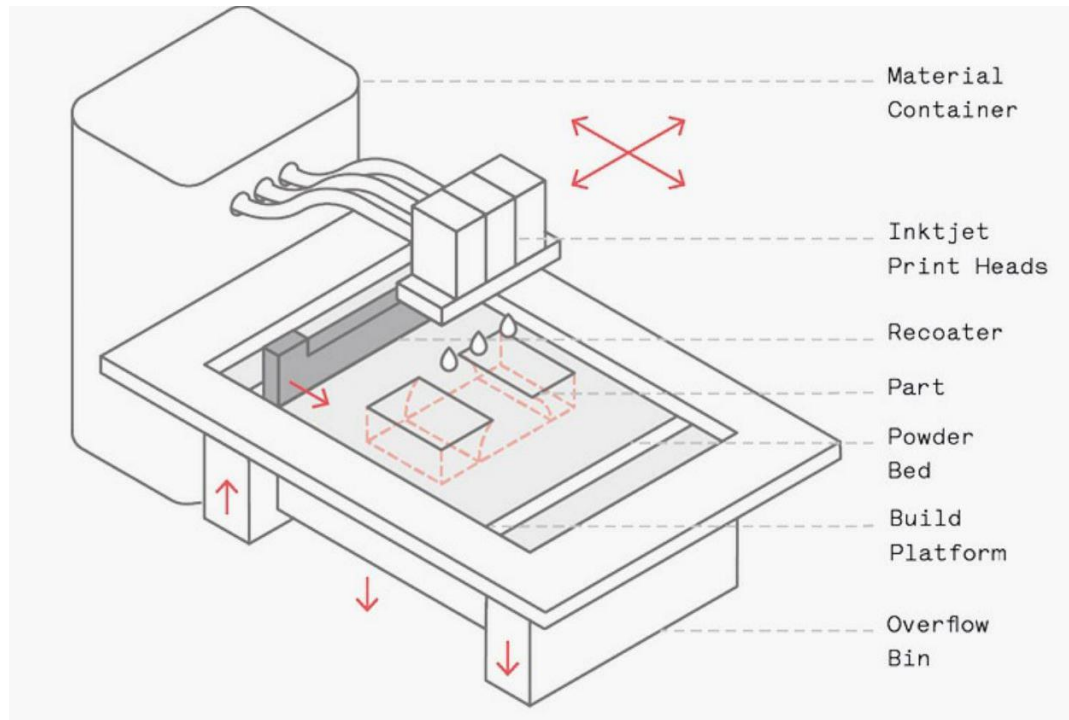
<https://www.javelin-tech.com/blog/2014/12/polyjet-triple-jetting-3d-printers/>



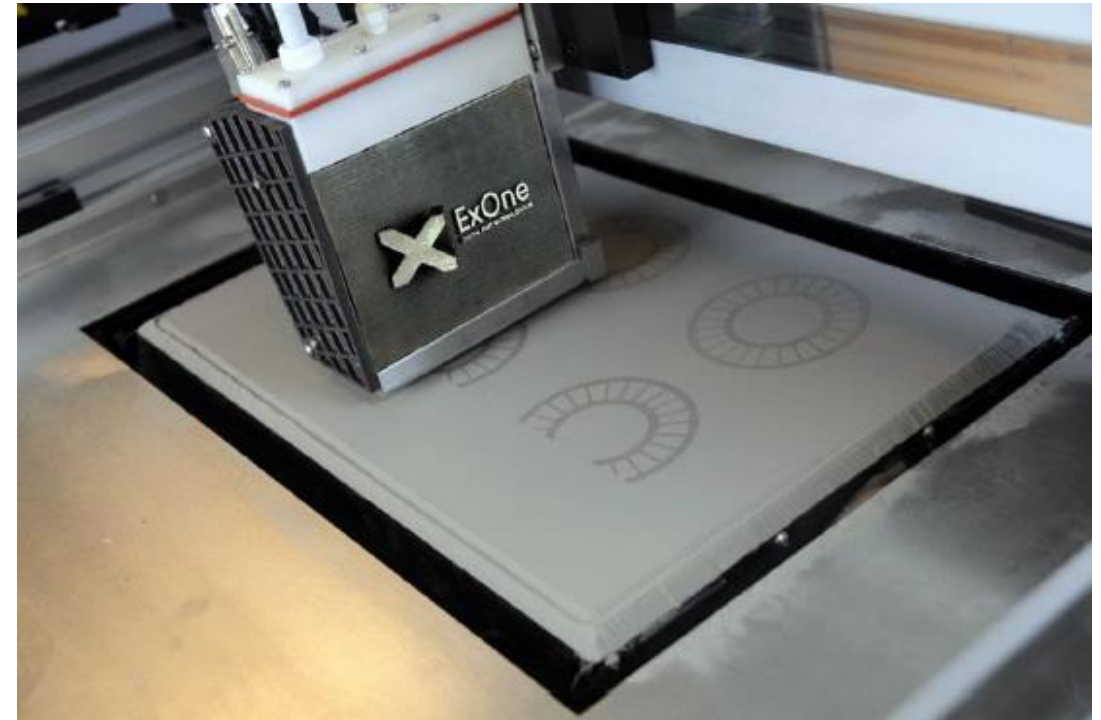
Redwood, B.; Schöffer, F.; Garret, B. *The 3D Printing Handbook: Technologies, Design and Applications*; 3D Hubs B.V.: Amsterdam, 2017

PROYECCIÓN DE MATERIAL

- *El cabezal de impresión emite cientos de pequeñas gotas de resina del fotopolímero, que se depositan de forma selectiva en la plataforma. La resina se cura posteriormente con luz UV integrada en el cabezal de impresión para formar la capa*
- *Suele requerir la generación de soportes auxiliares*



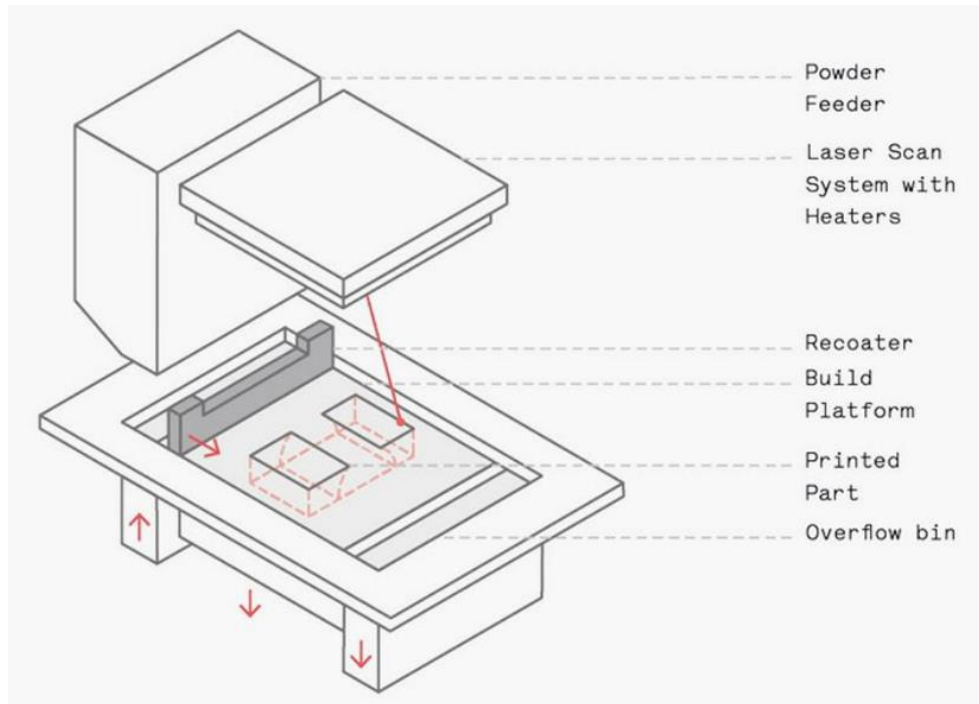
Redwood, B.; Schöffer, F.; Garret, B. *The 3D Printing Handbook: Technologies, Design and Applications*; 3D Hubs B.V.: Amsterdam, 2017



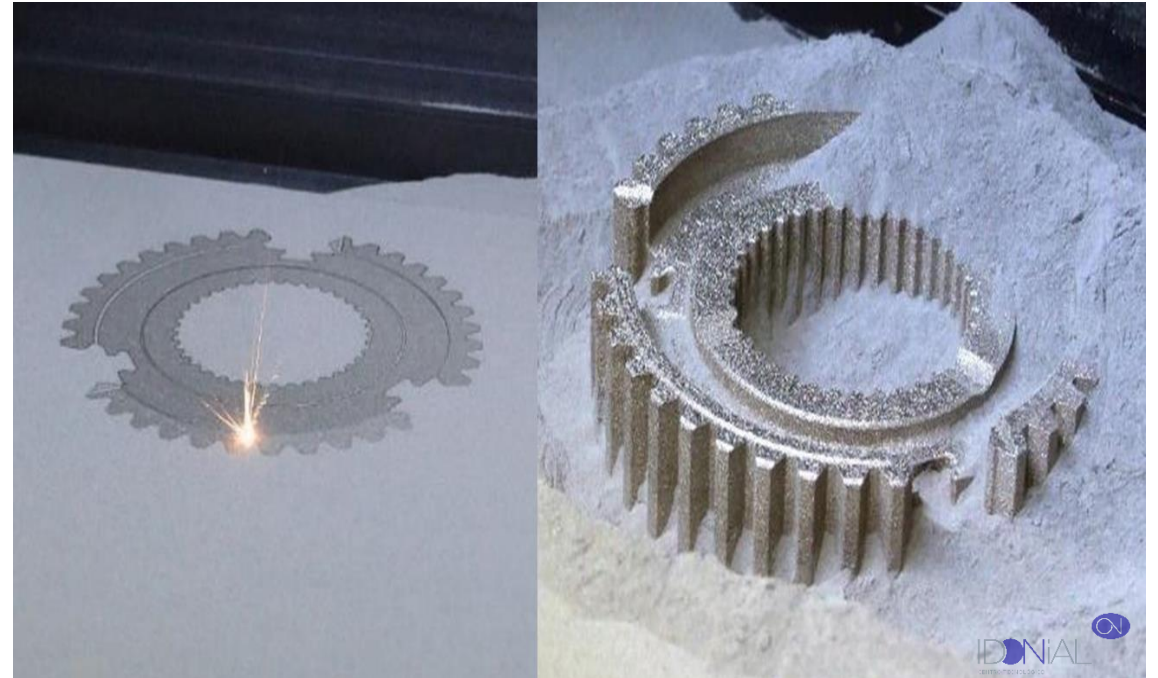
<https://3dprintingcenter.net/introduction-to-metal-3d-printing-with-binder-jetting-technology/>

PROYECCIÓN DE AGLUTINANTE

- *Deposición selectiva de un agente líquido aglutinante sobre un lecho de polvo, que solidifica posteriormente*
- *Ventajas clave: la unión se produce a temperatura ambiente y no se requieren soportes*
- *Pueden ser necesarios trabajos de postprocesado*

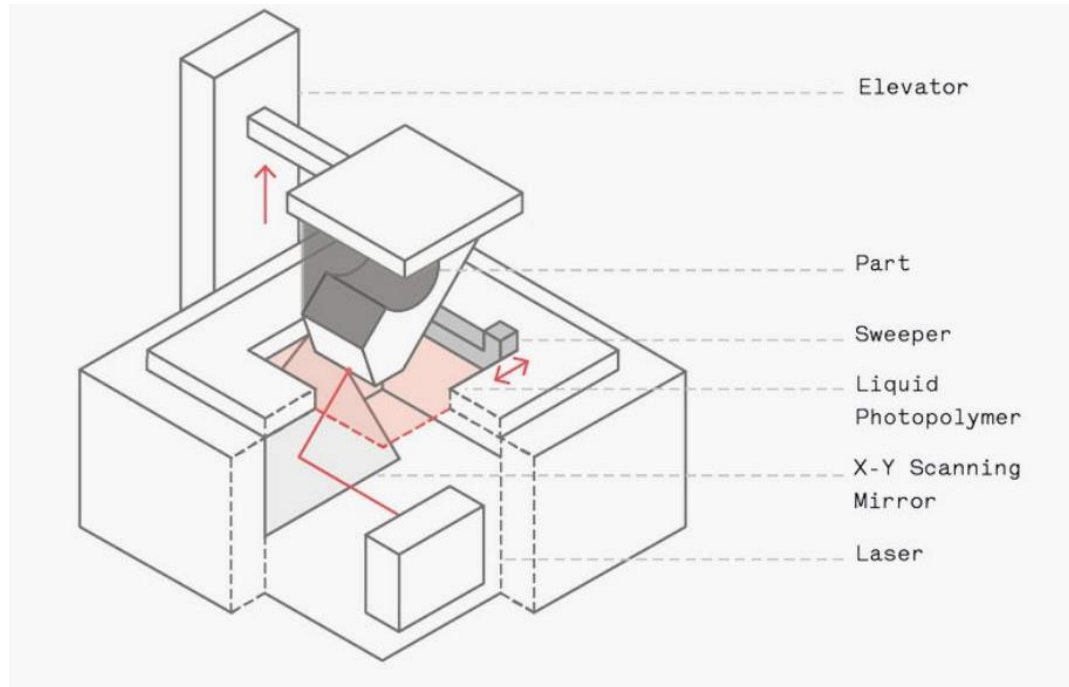


Redwood, B.; Schöffer, F.; Garret, B. *The 3D Printing Handbook: Technologies, Design and Applications*; 3D Hubs B.V.: Amsterdam, 2017

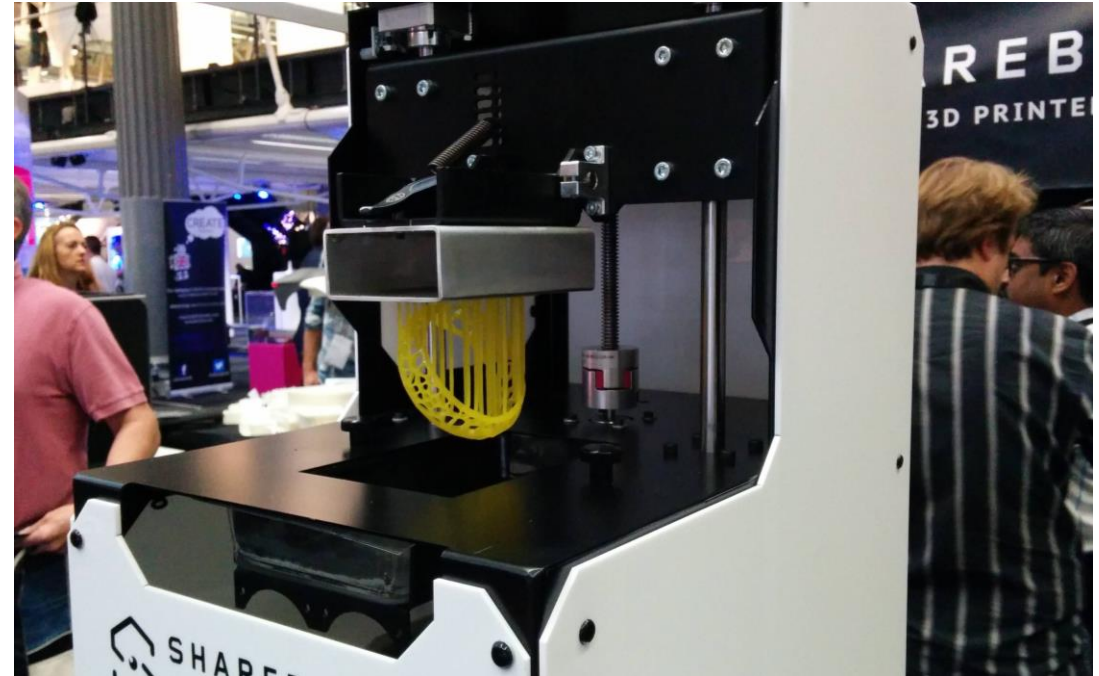


FUSIÓN DE LECHO DE POLVO

- *Un láser o un haz de electrones funden selectivamente ciertas zonas de un lecho de polvo para formar las capas de la pieza*
- *El depósito de polvo debe enfriarse antes de extraer las piezas*
- *Pueden ser necesarios trabajos de postprocesado: curado en horno, eliminación del polvo...*
- *No se requieren soportes*



Redwood, B.; Schöffer, F.; Garret, B. *The 3D Printing Handbook: Technologies, Design and Applications*; 3D Hubs B.V.: Amsterdam, 2017



This image was originally posted to [Flickr](https://www.flickr.com/photos/33907867@N02/15150911695) by Creative Tools at <https://www.flickr.com/photos/33907867@N02/15150911695>

FOTOPOLIMERIZACIÓN EN TANQUE O CUBA

- *El polímero de la cuba solidifica selectivamente a través de reacciones de polimerización activadas por luz*
- *Precisión y resolución extremadamente altas*
- *Suele requerir la generación de soportes auxiliares*



**¿QUÉ
SOLUCIONES
APORTA LA I3D
AL SECTOR
FARMACÉUTICO?**



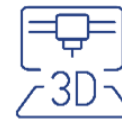
TECNOLOGÍA ZipDose®



Formulaciones bucodispersables que se desintegran en pocos segundos



Tecnología de fabricación patentada por Aprecia Pharmaceuticals, LLC.



Es la primera plataforma de formulación de fármacos que utiliza impresión 3D hasta la fecha.



Basada en la impresión 3D mediante proyección de aglutinante.



SPRITAM®

Formulación bucodispersable de levetiracetam con tecnología ZipDose®



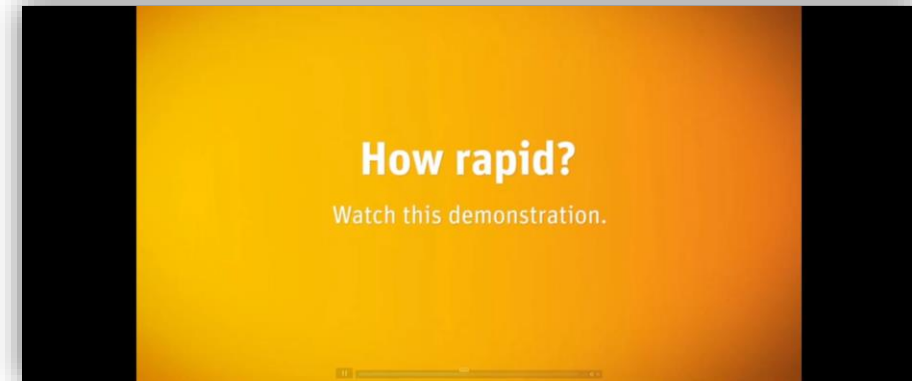
Primer medicamento comercializado por Food and Drug Administration (FDA) que emplea la impresión 3D en su proceso de fabricación



Mantiene las propiedades de desintegración rápida incluso con cargas de dosis altas (hasta 1000 mg)



Proporciona una amplia gama de capacidades de enmascaramiento del sabor



Aprecia Pharmaceuticals, LLC.
<https://www.spritam.com/#hcp/zipdose-technology/what-is-zipdose-technology>



Aprecia Pharmaceuticals, LLC.
<https://www.spritam.com/#hcp/about-spritam/dose-strengths>

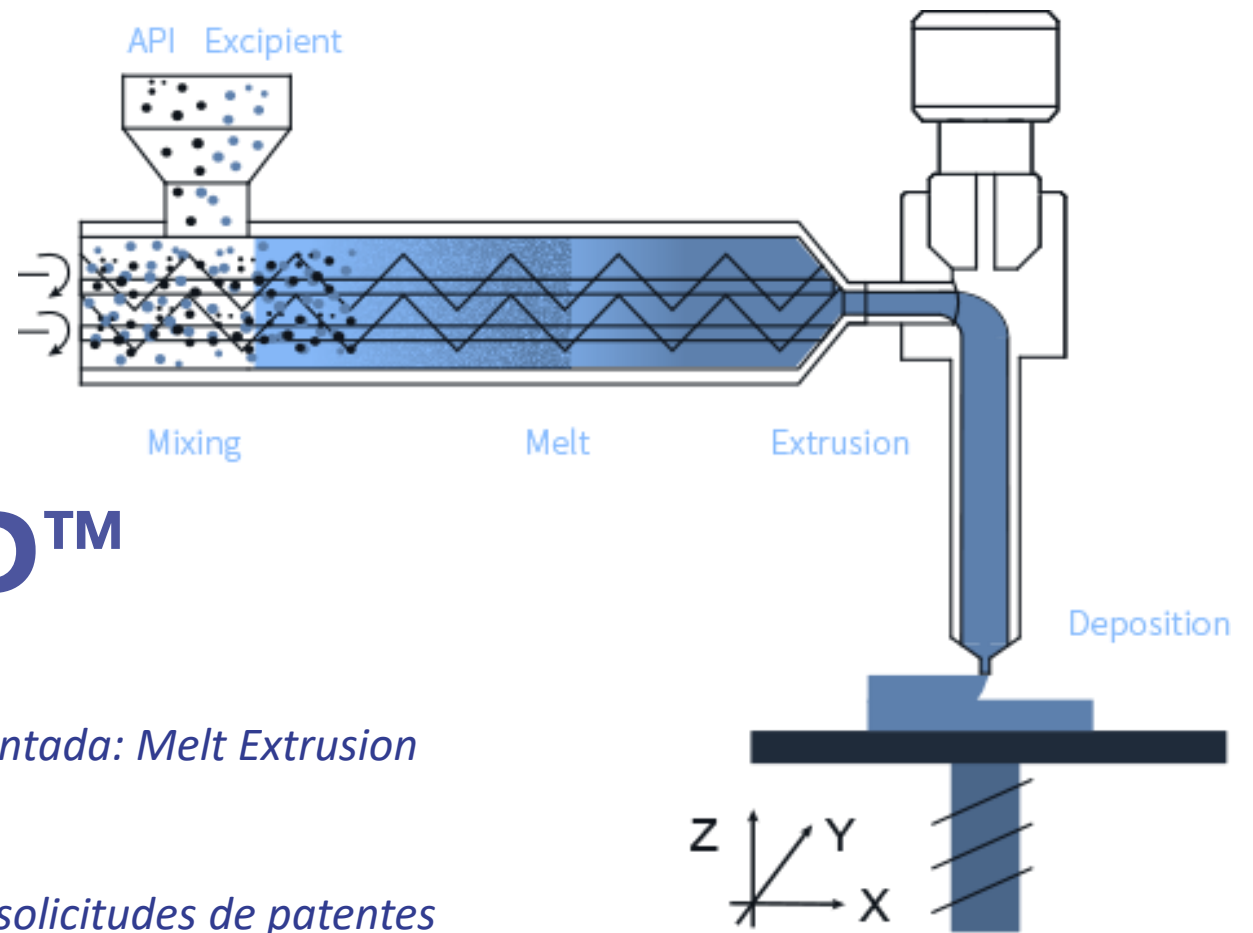


TECNOLOGÍA MED™



Nueva plataforma de fabricación patentada: Melt Extrusion Deposition (MED™).

La empresa también es titular de 158 solicitudes de patentes relacionadas con la impresión 3D de productos farmacéuticos con una amplia cobertura de patentes en el mundo.



Triastek, Inc.
<https://www.triastek.com/indexen.html>

T19



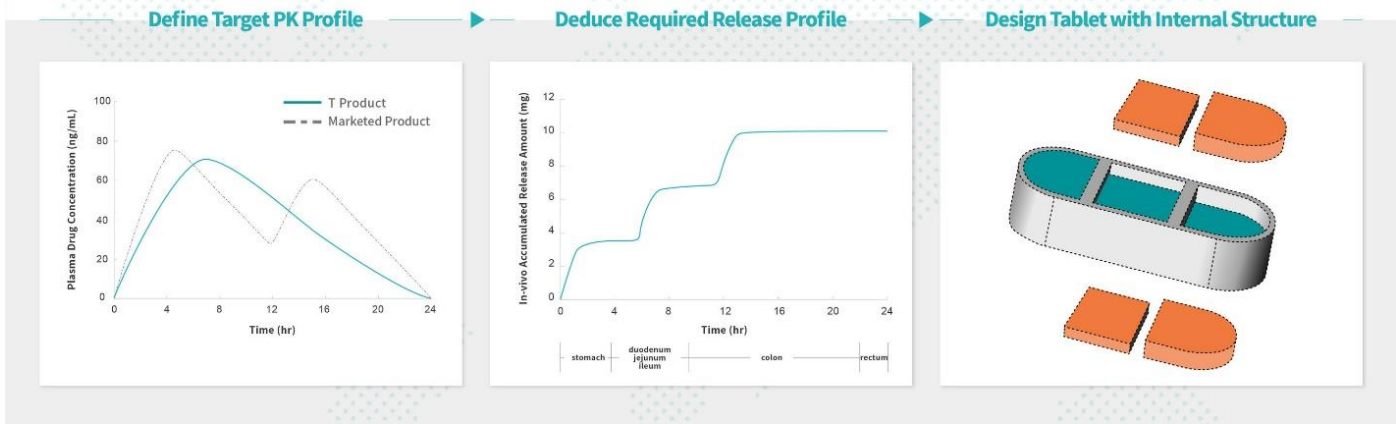
Estructura geométrica que facilita el control preciso de la liberación



Cronoterapia en artritis reumatoide

T20

Triastek's Digital Formulation Development Process

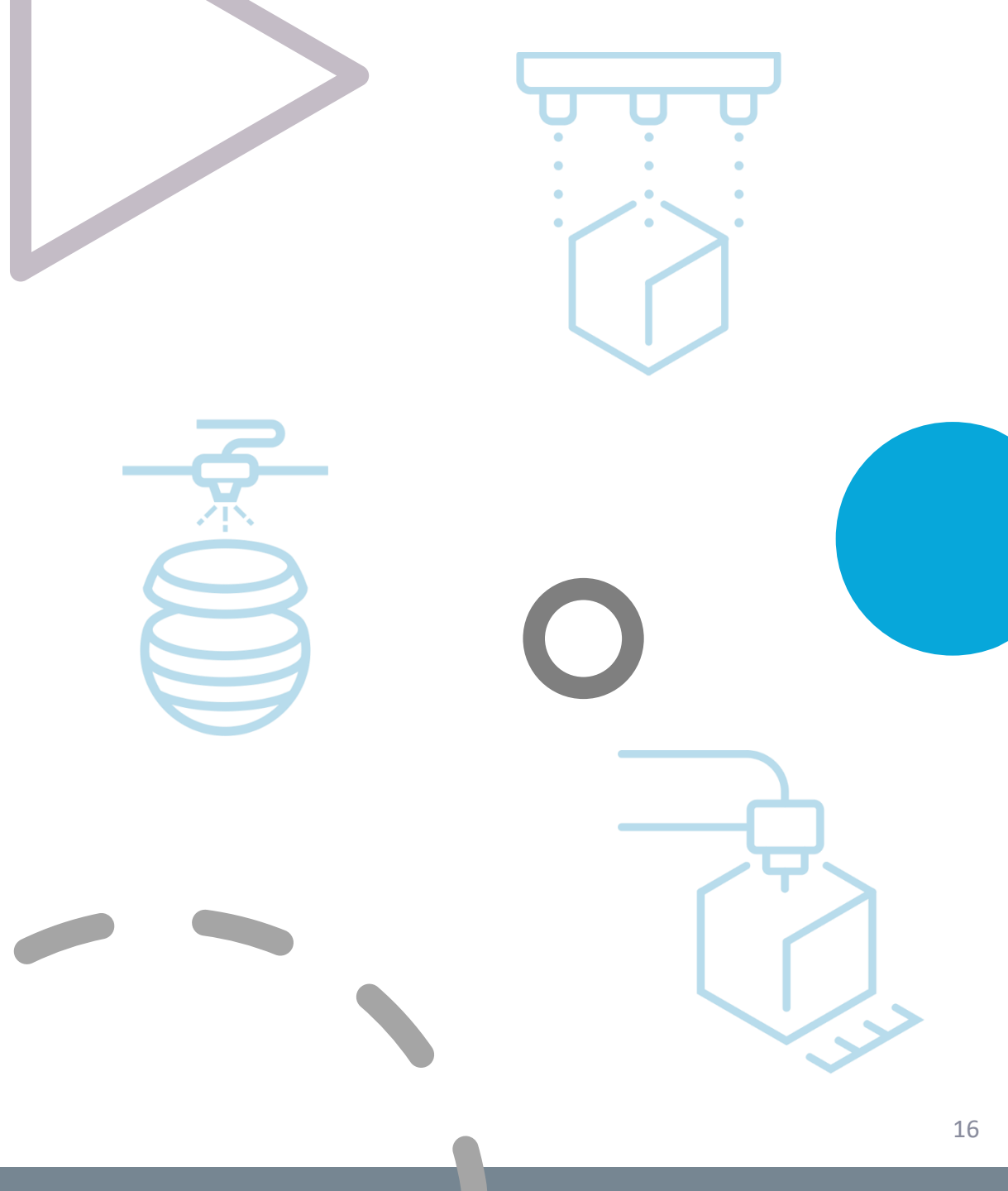


Método de impresión 3D mediante formulación por diseño (3DFbD[®])

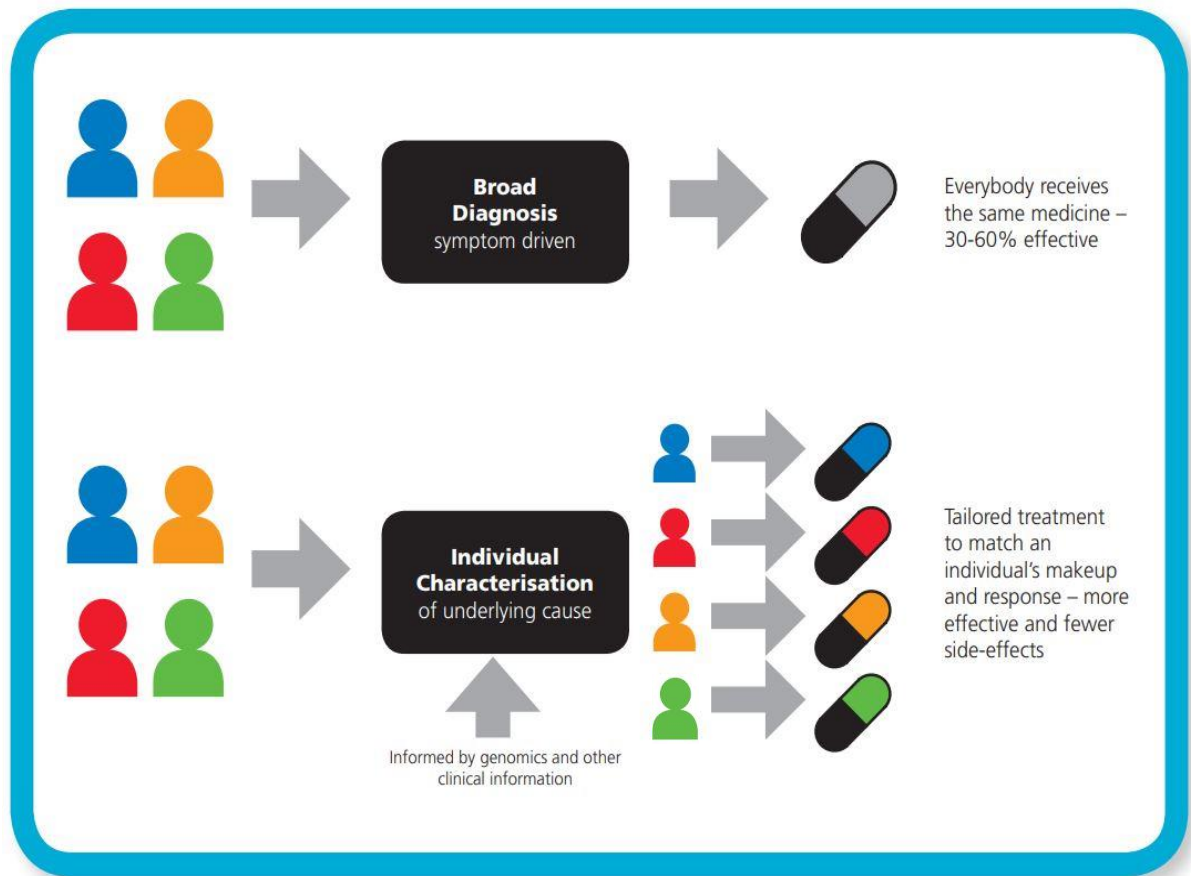


Trastornos cardiovasculares y de la coagulación

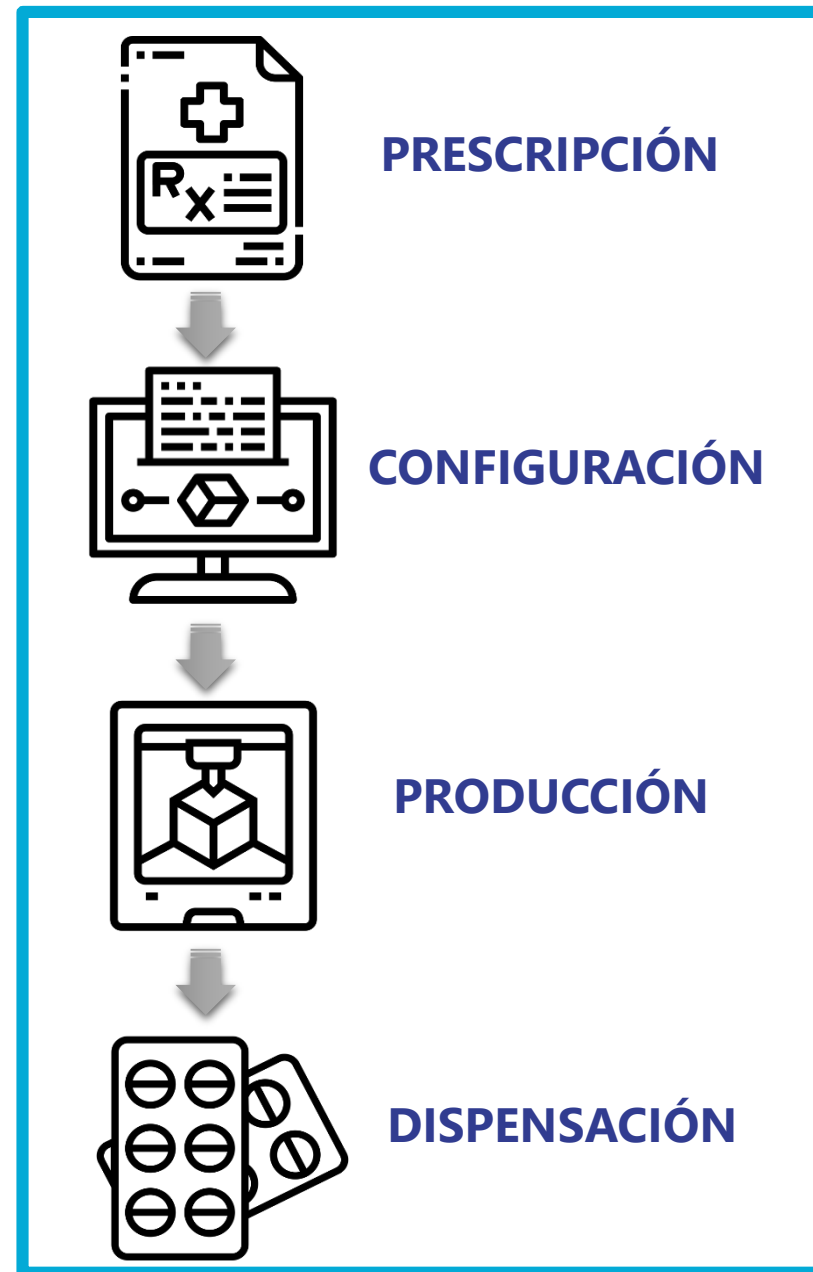
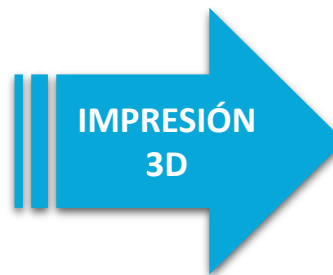
PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS "A MEDIDA" DEL PACIENTE



¿POR QUÉ “PERSONALIZAR”?



NHS England. (2016). *Improving Outcomes Through Personalised Medicine*



¿Qué logramos?

Dosis a medida

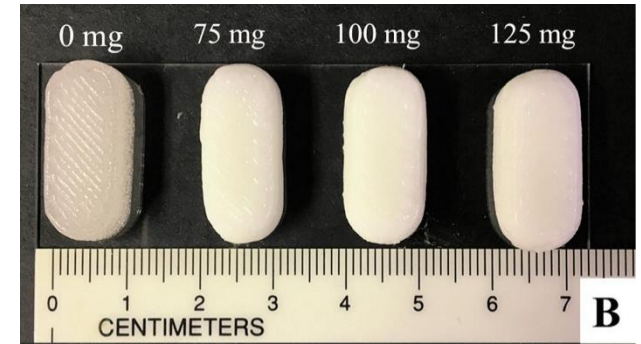


Printlets™ manufactured with pharmaceutical-grade excipients by FDM.

<https://www.pharmaexcipients.com/news/3d-printing-3d-printed-drugs-hold-great-potential-for-personalized-medicine/>

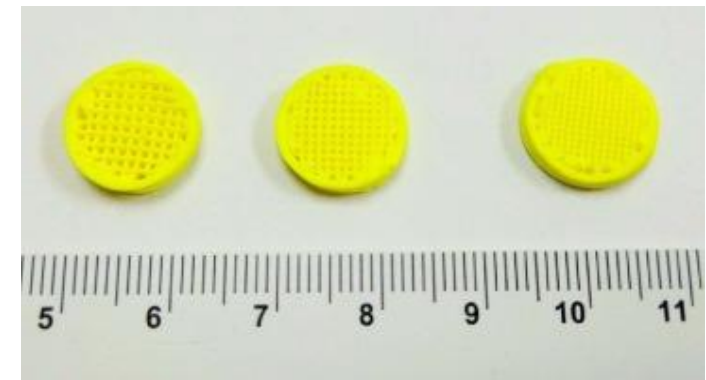


Formulación



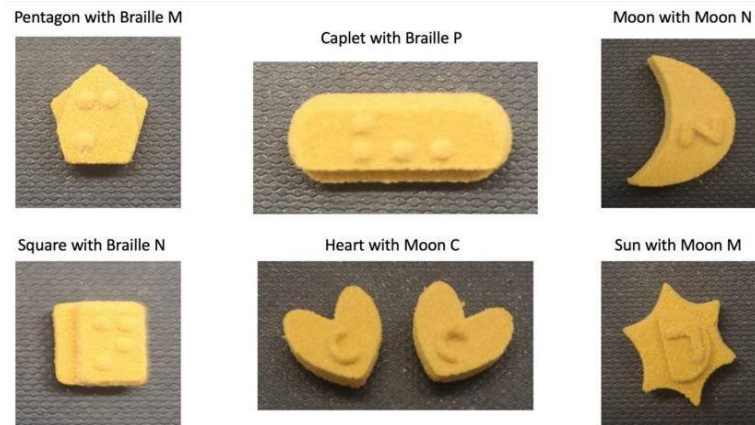
(Cheng et al., 2020) <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119983>

Densidad de relleno



(Li et al., 2018) <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.037>

*Satisfacer
necesidades
especiales
del paciente*



(Awad et al., 2020) <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020172>

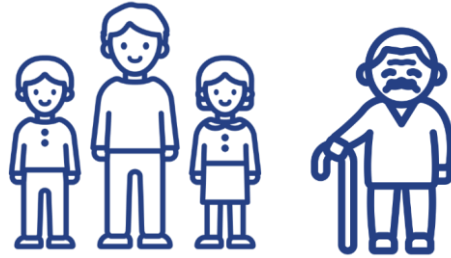


Proyecto *DRUGMIES*

Medicamentos en forma de gominola impresos en 3D mediante SSE para una dosificación personalizada



PREMISAS



Dosis altamente variable (en función de la edad, el peso, la patología...)



Problemas o dificultades para deglutir sólidos, pacientes no colaborativos...

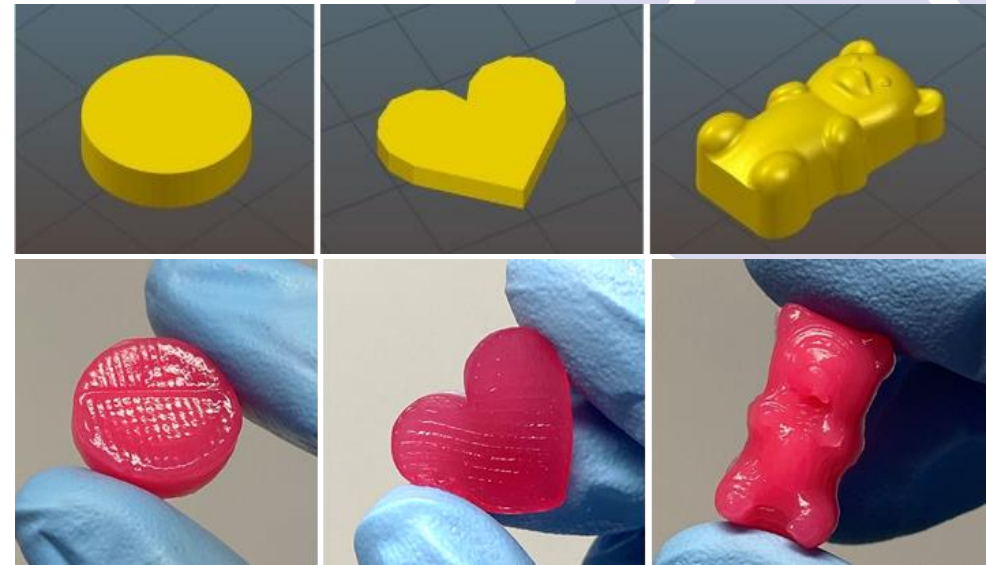


Falta de presentaciones comerciales de adecuadas



Imprecisión de dosis en formas de dosificación líquida

Diseño



(Herrada-Manchón et al., 2020) <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119687>

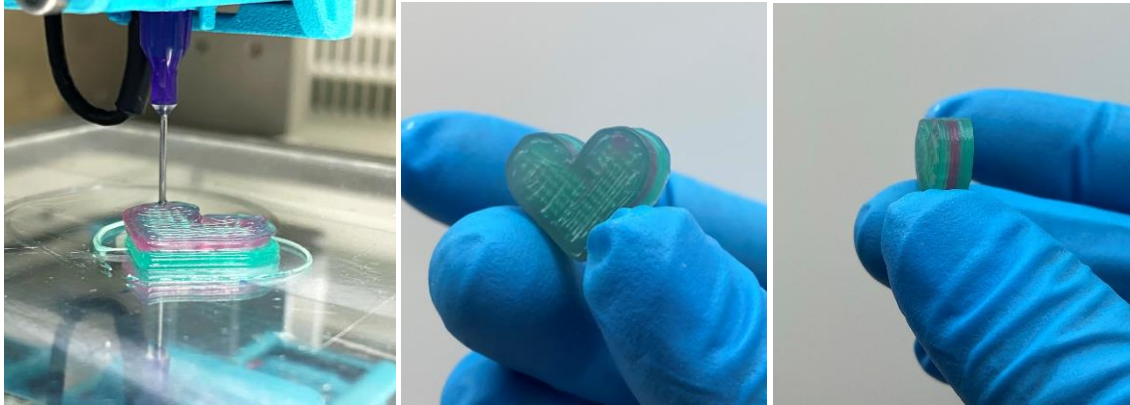
Dosis



Fundación Idonial ©

**Personalización
DUAL con
formas
masticables**

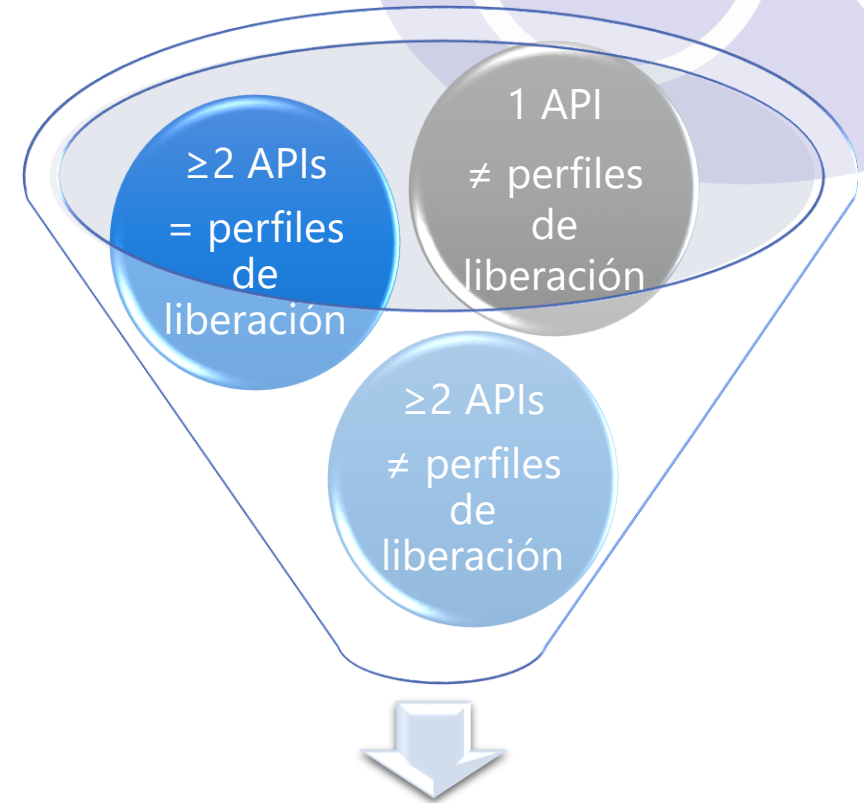
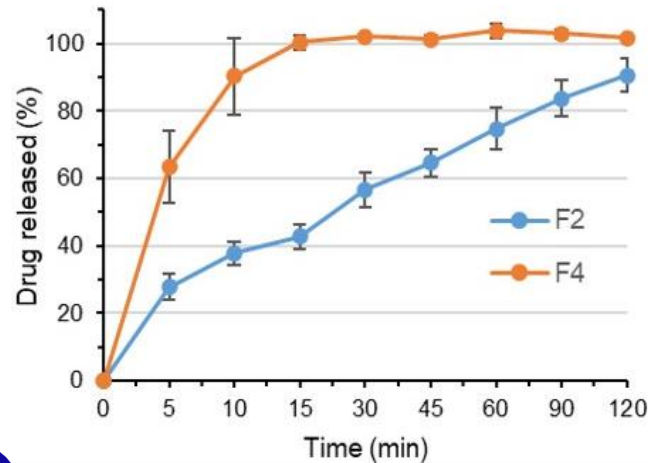
Multipíldoras



La combinación de excipientes modifica la liberación del fármaco:

F4: rápida

F2: prolongada



↓ nº tomas = ↑ adherencia
dosis "a medida" = ↓ efectos adversos

Validación de la tecnología de SSE

Estudio de la aptitud y la reproducibilidad de la tecnología y de la impresora 3D para la fabricación de medicamentos a través de:



Evaluación del aspecto y de las características organolépticas del producto impreso



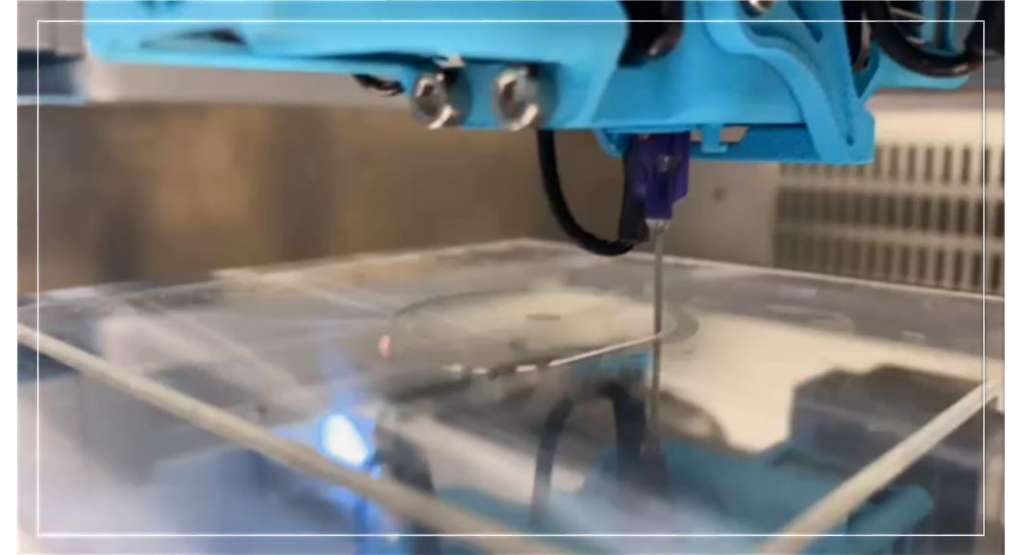
Evaluación de la fidelidad en la reproducción del modelo 3D



Ensayos de Uniformidad de Masa



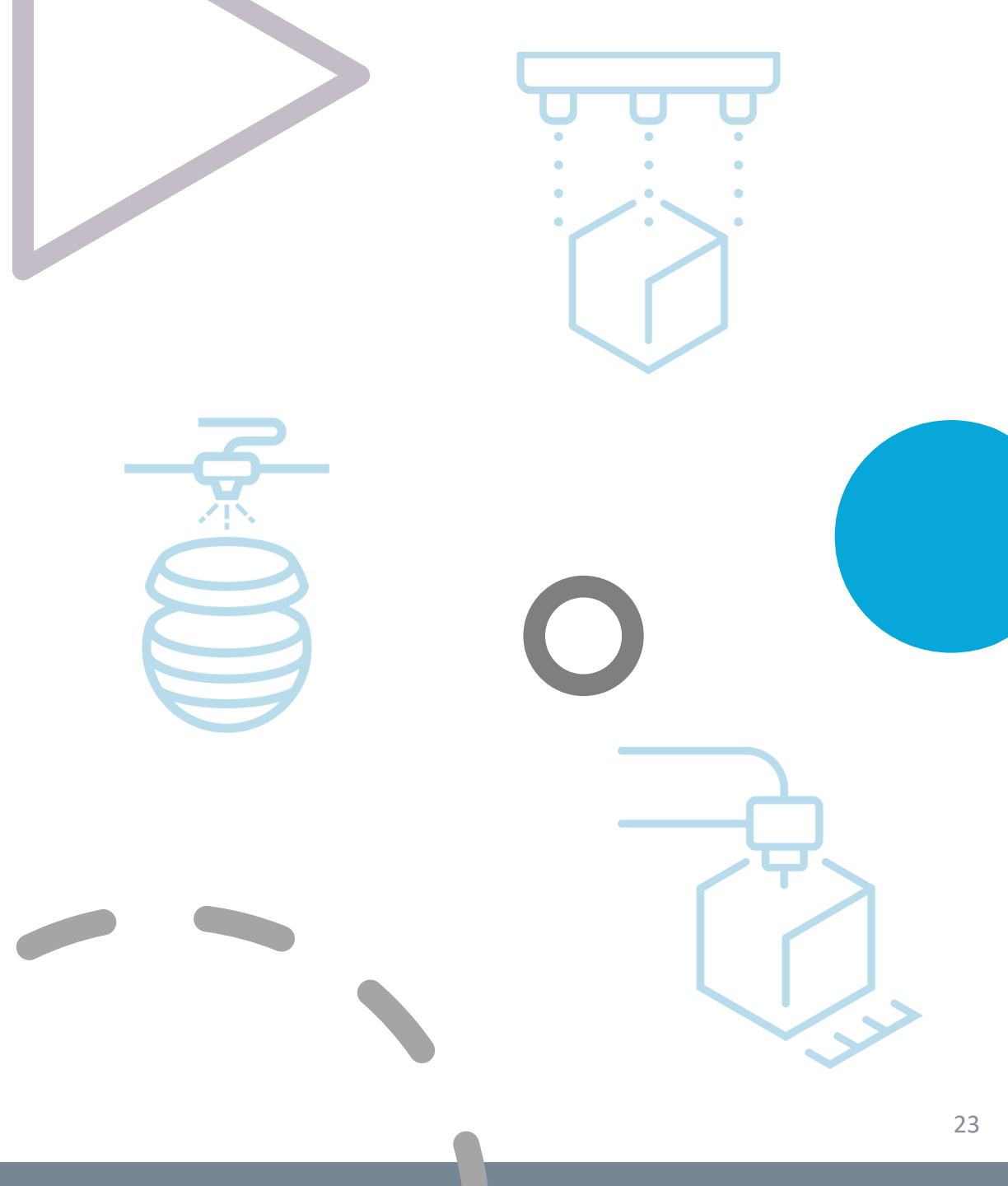
Ensayos de Uniformidad de Contenido



Formulación patentada por IDONIAL

- *ES2828509B2*
- *WO2021105051A1*

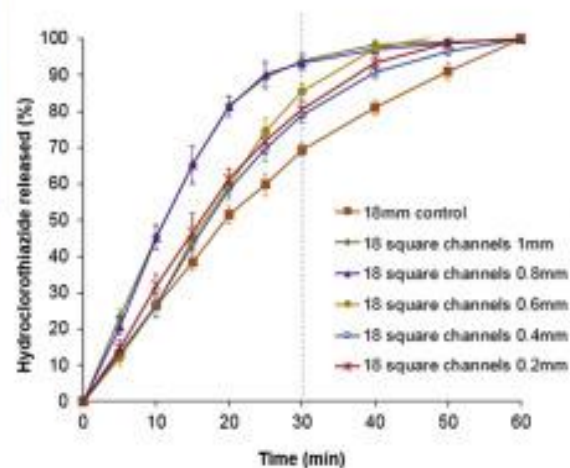
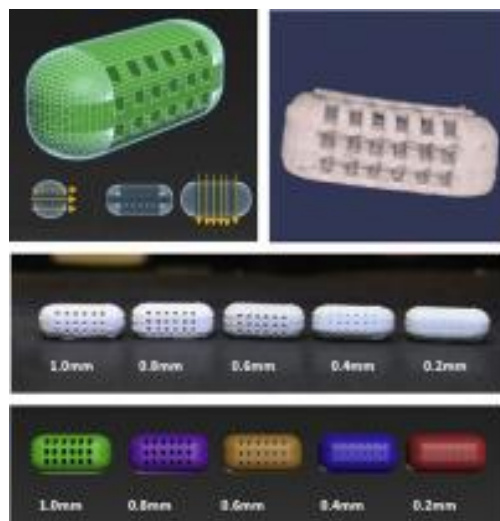
PRODUCTOS CON MAYOR COMPLEJIDAD EN EL DISEÑO



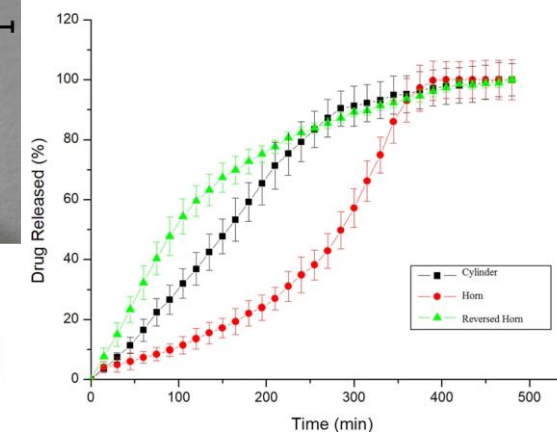
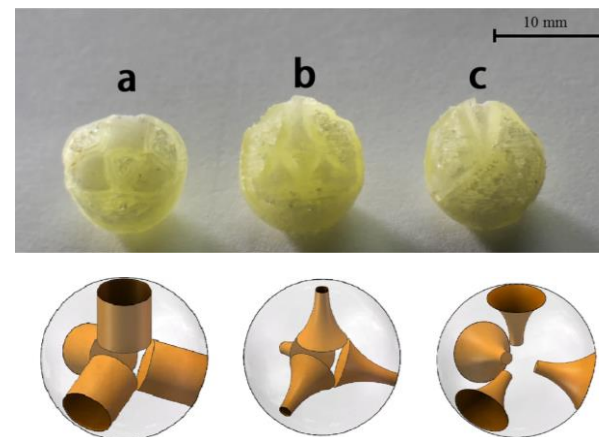


Geometrías vs Perfiles de Liberación

La libertad total de diseño implícita en la impresión 3D permite la creación de productos farmacéuticos con formas complejas o geometrías no obtenibles por fabricación convencional.



(Sadia et al., 2018) <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022>

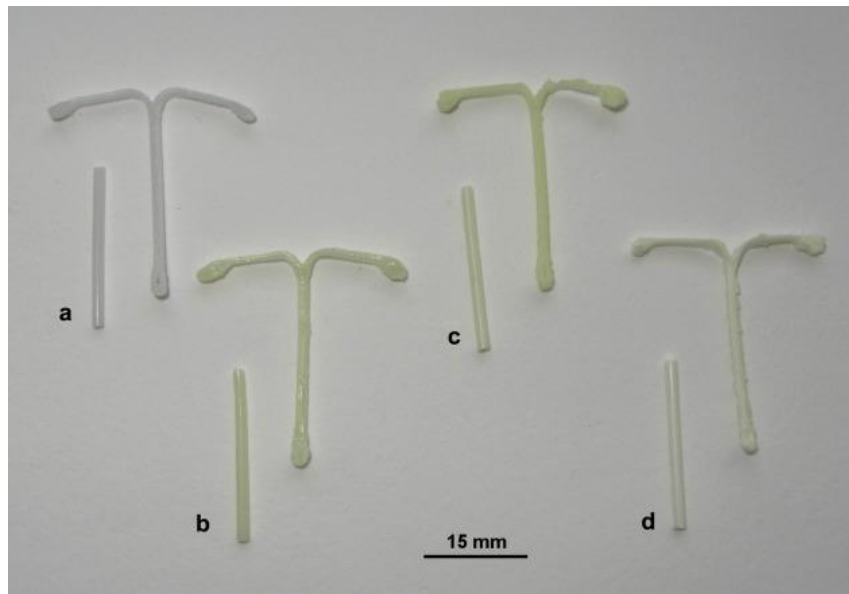


(Xiaowen Xu et al., 2019) <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48921-8>

Nuevos Drug Delivery Devices (DDD's)

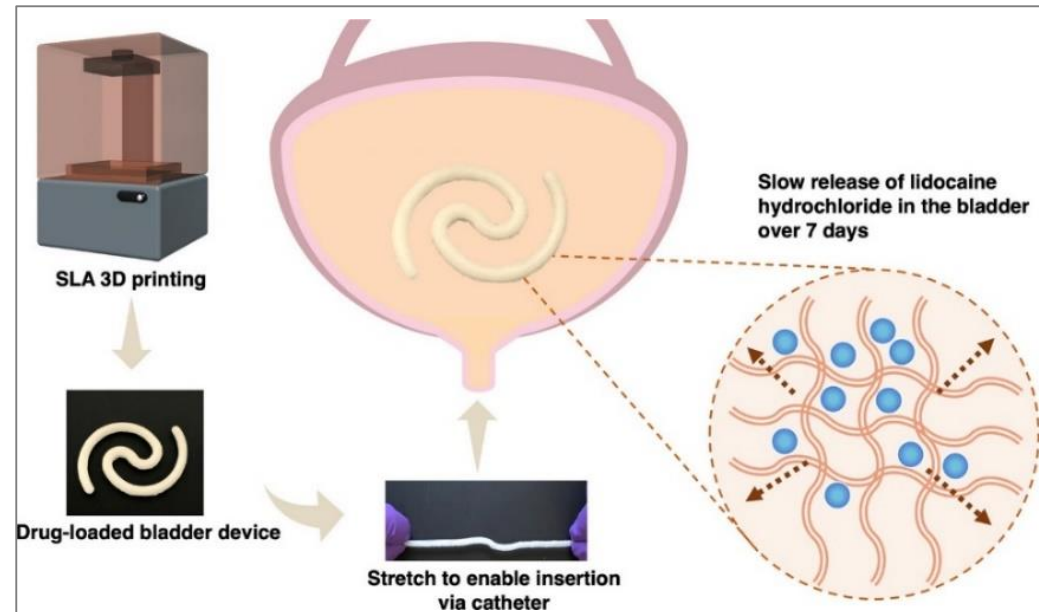
La libertad de diseño y fabricación que aporta la impresión 3D deriva en la aparición de nuevos dispositivos o sistemas para la liberación de fármacos

Dispositivos intrauterinos



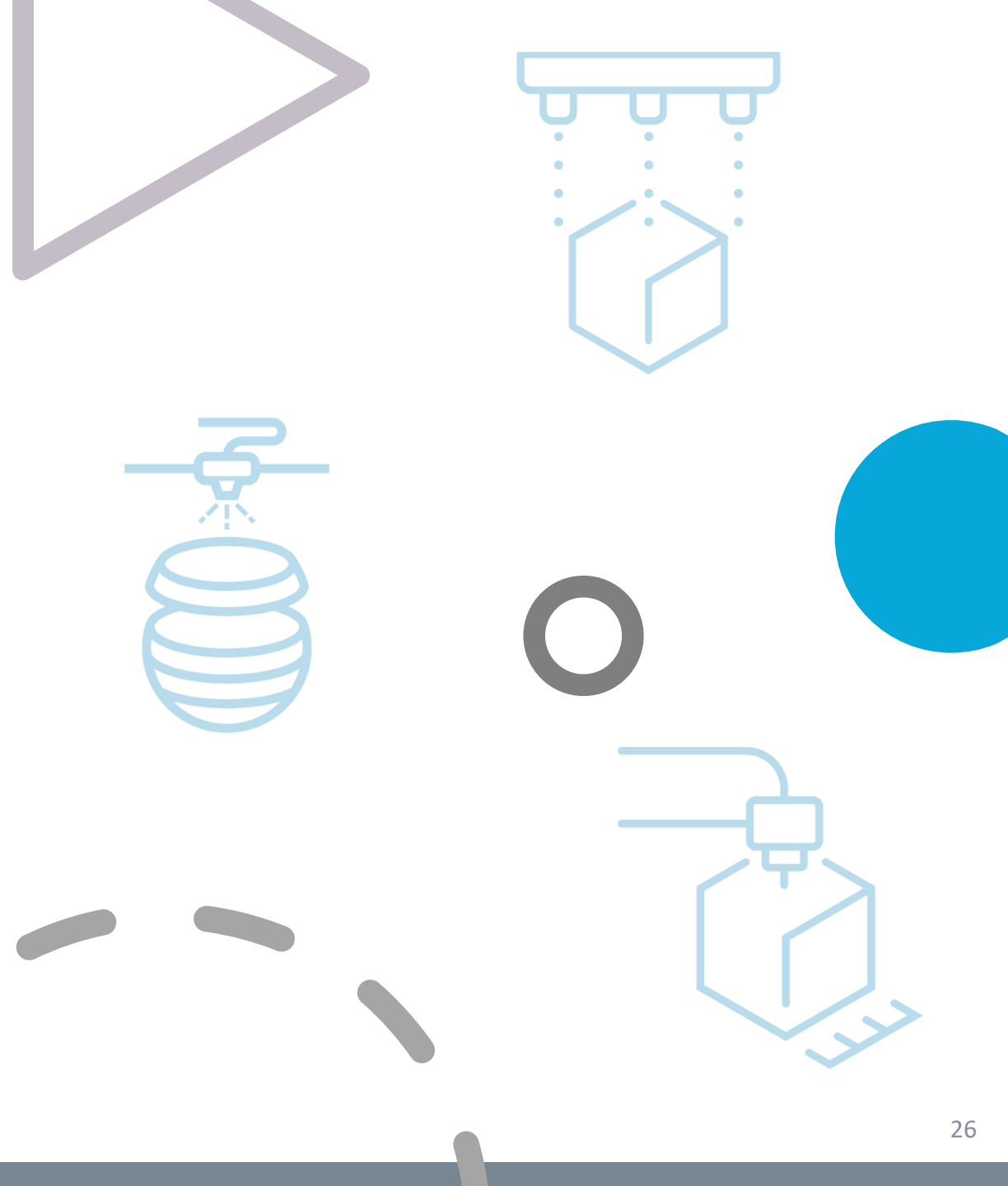
(Holländer et al., 2016) <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.012>

Dispositivos instilación intravesical



(Xu et al., 2021) <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111773>

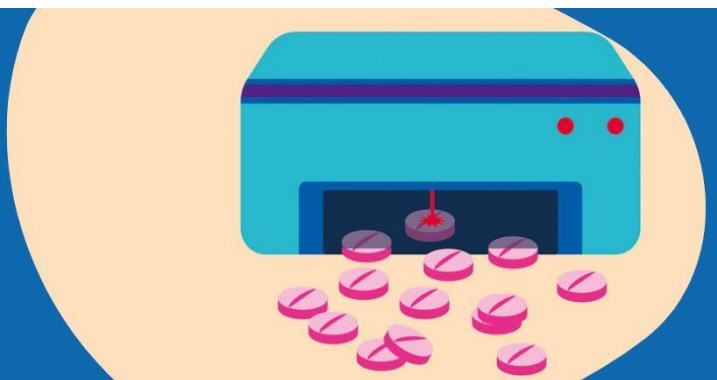
REDUCCIÓN DE COSTES O DESLOCALIZACIÓN DE LA FABRICACIÓN



PRESS RELEASES /

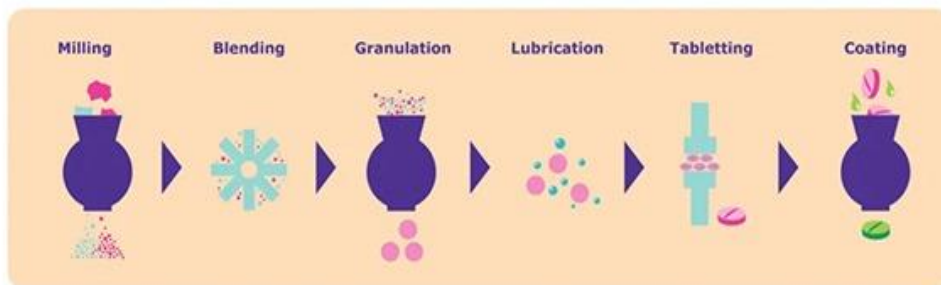
Merck and AMCM / EOS Cooperate in 3D Printing of Tablets

Merck and AMCM, Starnberg, Germany, today announced a cooperation agreement on the 3D printing of tablets.



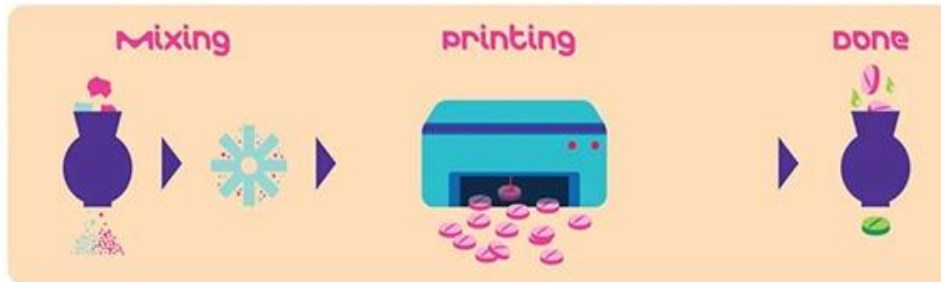
<https://www.merckgroup.com/press-releases/2020/feb/en/Merck-EOS-AMT-EN.pdf>

Traditional
tablet manufacturing
process



Next
generation
tablet
manufacturing

3D-printing of tablets
based on laser sintering



<https://www.merckgroup.com/en/news/3d-printing-of-tablets-27-02-2020.html>



Especial hincapié en
producción GMP



Destinados a ensayos
clínicos (en primer término)



Deslocalización de la fabricación

*Instalaciones
ensayos clínicos*

*Farmacia
hospitalaria*

*Oficina de
farmacia*



**“NUEVA” LEGISLACIÓN Y
REGULATORIA A DESARROLLAR**

CONCLUSIONES

- El uso de la impresión 3D, por ahora, **es caro**: el beneficio obtenido ha de justificar ese gasto
 - *¿Forma farmacéutica diferencial?*
 - *¿Versatilidad de diseño?*
 - *¿Adherencia al tratamiento?*
 - *¿Formulación de APIs no en el mercado?*
- No podemos olvidarnos del paciente: **OBLIGATORIO** pensar en:
 - *Seguridad y eficacia*
 - *Validación del método de fabricación*
 - *Trazabilidad...*

The screenshot shows a news article from the website '20minutos' in Barcelona. The article title is 'El hospital de Vall d'Hebron elaborará con una impresora 3D medicamentos para niños y niñas con forma de gominola'. The article is dated 31.01.2023 at 19:14H. The main text includes two bullet points: 'En el marco de un ensayo clínico, se probará el primer medicamento impreso en 3D en Europa en el ámbito pediátrico.' and 'La nueva formulación espera mejorar la experiencia de los pacientes y sus familias gracias a que tienen gustos, olores y colores agradables y modificables entre varias opciones'. Below the text is a photo of a 3D printer printing red, raspberry-shaped pills. To the right of the photo is a '20 minutos' logo. Further right is a 'BLOGS DE 20MINUTOS' section with four entries: 'VEINTE SEGUNDOS', '¿QUÉ FUE DE?', 'EL BLOG DE LILIH BLUE', and 'EL BLOG DEL BECARIO'.

¡Muchas gracias!

¿Preguntas?

Helena Herrada Manchón
helena.herrada@idonial.com