

Diseño y desarrollo de un sistema automatizado para el control global de la impresión 3D de medicamentos pediátricos

Díaz Torres Eduardo^{*1,2}, Suárez González Javier¹, Cáceres Pérez Amor R^{1,2}, Magariños Triviño María^{1,2}, Echezarreta López M. Magdalena¹, Santoveña Estévez Ana¹, Fariña José B.¹

¹ Departamento Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica, Universidad de La Laguna

² Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida. Universidad de La Laguna.

*Correspondencia: ediaztor@ull.edu.es

1. Introducción

En pediatría, las opciones terapéuticas individualizadas son una prioridad debido a la ausencia de medicamentos comercializados adecuados en cuanto a dosis, vía de administración y/o formas farmacéuticas [1]. La impresión 3D permite obtener medicamentos individualizados, ya que se puede, a partir de la construcción de formas 3D por deposición secuencial, obtener nuevas formas farmacéuticas individualizadas.

La dosis del principio activo, del inglés API, puede modificarse variando el volumen de la formulación de partida que es extruida, pudiendo ser filamentos (del inglés, FDM), masas semisólidas (del inglés, SSE) o mezclas de sólidos pulverulentos (del inglés, DPE).

Por otro lado, los atributos finales de la forma farmacéutica también pueden ser modificados a través de un ajuste preciso de los parámetros clave de impresión [2].

A pesar de las numerosas ventajas de la impresión 3D para la obtención de medicamentos individualizados, hay muchos pasos en el proceso que requieren personal cualificado, siendo un hándicap para la integración de esta tecnología en la práctica clínica hospitalaria y en los servicios de farmacia hospitalaria [1].

Los objetivos de este estudio son diseñar y desarrollar una aplicación informática que permita automatizar el proceso de impresión 3D para el

desarrollo de nuevas formulaciones aptas para niños, y que a su vez fuera compatible con las tecnologías de impresión 3D más prometedoras en el campo del desarrollo galénico. Aplicar la calidad por diseño (del inglés, QbD) y la tecnología analítica de procesos (del inglés, PAT) para garantizar los atributos de calidad finales de las formas farmacéuticas.

2. Materiales y métodos

Para facilitar la creación y diseño de nuevas formulaciones de partida, conteniendo uno o varios API junto a una serie de excipientes, se dotó al software de una base de datos unificada.

Las bases de datos empleadas para la información básica de los API, indicaciones pediátricas y dosis requeridas fueron las bases de datos BotPlus [3], Pediamecum [4] y el BNF for children [5]. Mientras que para las características de los excipientes y el perfil de seguridad en pediatría se obtuvieron de las bases de datos STEP [6], IID [7] y ChemIDplus [8].

El cálculo de la dosis, la generación de la forma 3D de la forma de dosificación y la aplicación de los parámetros de impresión se realizaron automáticamente utilizando un script de Python diseñado por el grupo.

Por último, para evaluar la calidad según PAT se utilizaron los datos aportados por varios sensores en línea instalados en la impresora (sensor de presión, temperatura).

3. Resultados y Discusión

3.1. *Diseño de nuevas formulaciones*

La base de datos de API y excipientes disponibles en el software permite al farmacéutico/usuario realizar una correcta selección de los excipientes en el diseño de un nuevo cartucho de impresión, en función de las características de los API y tecnología de impresión 3D. Por otro lado, las recomendaciones del software permiten seleccionar los parámetros de impresión 3D.

Ambos, cartucho y perfil, se validan para un rango de dosis de API utilizando un archivo .stl generado automáticamente con un patrón de formas 3D de diferentes dosis con su posterior análisis estadístico siguiendo las directrices de la ICH Q2(R1) [9].

3.2. *Cálculo automatizado de la dosis*

En función de la prescripción médica, el software calcula la dosis de API necesaria para una indicación específica y para un paciente determinado, mostrando una sugerencia de pauta posológica en función de las características del paciente.

A continuación, el farmacéutico hospitalario asigna a cada una de estas prescripciones un cartucho de impresión con su conjunto de parámetros y tecnología de impresión.

3.3. *Creación de la forma 3D conteniendo la dosis de API*

El software genera una forma 3D que contiene la dosis requerida de API y comprueba que la cantidad de excipientes requeridas no superan los límites de seguridad pediátricos en función

de las características de un paciente determinado (edad, peso, insuficiencia renal o hepática).

3.4. *Control de calidad en línea*

El software mediante PAT, realiza automáticamente el control de calidad con los datos recogidos (presión y temperatura de impresión, masa individual de cada forma farmacéutica, análisis de imágenes, etc.), prediciendo qué forma farmacéutica cumple o no los estándares de calidad requeridos.

4. Conclusiones

La implementación del software en la práctica clínica puede incentivar el desarrollo de los medicamentos individualizados para pediatría, adaptados a las características de un paciente concreto, ajustando la dosis, la vía de administración y la forma farmacéutica.

Por otro lado, permitirá reducir los errores de dosificación en pediatría gracias a la calculadora de dosis de API según la indicación, la generación automática de las formas 3D y el control integrado de las plataformas de impresión 3D, todo ello en un software integral.

Además, el sistema de validación de los cartuchos y el conjunto de parámetros de impresión, así como el uso de QbD y PAT a lo largo de todo el proceso garantizan los atributos de calidad finales.

Agradecimientos

E. Díaz-Torres beneficiario del programa predoctoral de formación de personal investigador en Canarias de la Consejería de Economía, Conocimiento y Empleo.

Referencias bibliográficas

1. Elbadawi M, Mccoubrey LE, Gavins FKH, et al. Disrupting 3D printing of medicines with machine learning. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;xx:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.06.002>.
2. Díaz-Torres E, Santoveña-Estévez A, Fariña JB. A micro-extrusion 3D printing platform for fabrication of orodispersible printlets for pediatric use. 2021;605. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120854>.
3. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Bot PLUS 2.0.
4. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>.
5. Paediatric Formulary Committee. *BNF for Children (online)* [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.

6. European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Safety and Toxicity of Excipients for Paediatric (STEP) Database [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://step-db.ucl.ac.uk/>.
7. U.S. Food and Drug Administration. Inactive Ingredient Database (IID) [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>.
8. National Library of Medicine. ChemIDplus [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>.
9. ICH The International Conference on Harmonisation. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). 2005.

Este trabajo debe ser citado como:

Díaz Torres E, Suárez González J, Cáceres Pérez A, Magariños Triviño M, Echezarreta López M M, Santoveña Estévez A, Fariña J B. Diseño y desarrollo de un sistema automatizado para el control global de la impresión 3D de medicamentos pediátricos. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):18-20.