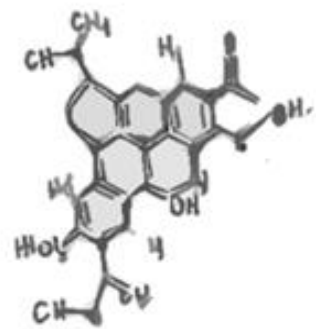
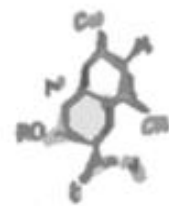


Uso de una impresora 3D farmacéutica para la personalización de dosis de baclofeno y control de calidad en línea

Use of a pharmaceutical 3D printer for baclofen dose customization and in line quality control

Rocío Sanín
Fontela



Curso académico
2024-2025

Autor deseño da portada, *Sementeira de ideas*: Carlos Javier Illanes Bordonás.

ÍNDICE

Resumen/ Palabras Clave	1
Abstract/ Key Words	2
1. Introducción.....	3
2. Objetivos	8
3. Materiales y métodos	9
3.1 Materiales.....	9
3.2 Preparación de las tintas farmacéuticas (Pharma-ink)	9
3.3 Proceso de Impresión	10
3.4. Control de calidad en línea.....	11
3.4.1. Sensor de presión.....	11
3.4.2. Uniformidad de masa.....	11
3.4.3. NIR.....	13
3.5. Caracterización de las pastillas	14
3.5.1 Resistencia a la rotura	14
3.5.2 Determinación de la friabilidad	14
3.5.3 Análisis térmico (DSC y TGA).....	14
3.5.4 Difracción de rayos X	15
3.5.5 Uniformidad de contenido por HPLC	15
3.5.6 Ensayo de disgregación.....	16
3.5.7 Ensayo de disolución in vitro	16
4. Resultados y discusión.....	17
4.1 Preparación de las tintas farmacéuticas	17
4.2 Proceso de Impresión	17
4.3 Control de calidad en línea.....	18

4.3.1 Sensor de presión.....	18
4.3.2 Uniformidad de masa.....	19
4.3.3 NIR.....	23
4.4 Caracterización de las pastillas	24
4.4.1 Resistencia a la rotura.....	24
4.4.2 Determinación de la friabilidad	25
4.4.3 Análisis térmico	26
4.4.4 Difracción de rayos X	27
4.4.5 Uniformidad de contenido por HPLC	28
4.4.6 Ensayo de disgregación.....	29
4.4.7 Ensayo de disolución in vitro	30
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía.....	35
7. Agradecimientos	42

Resumen

Los tratamientos orales convencionales en forma de comprimidos pueden representar un obstáculo significativo en términos de adherencia y eficacia terapéutica, especialmente en pacientes con dificultades para tragar. En el contexto de la esclerosis múltiple (EM), un alto porcentaje de personas presenta disfagia, lo que complica la administración de medicamentos como el baclofeno, un fármaco utilizado para tratar la espasticidad asociada a esta enfermedad. Ante esta situación, tecnologías emergentes como la impresión 3D de medicamentos ofrecen nuevas oportunidades para personalizar los tratamientos de forma más precisa y accesible. En este estudio, se desarrollaron pastillas de baclofeno utilizando una impresora 3D farmacéutica, con dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg. Este rango terapéutico permite ajustar el tratamiento a las necesidades individuales de cada paciente. Además, se evaluó el uso de un sensor de presión, una balanza integrada en la impresora y la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) como tecnologías analíticas de proceso (PAT, por sus siglas en inglés) para el control de calidad en línea. Se pudo comprobar como el sensor de presión y la balanza fueron eficaces para el control de calidad de las formulaciones, sin embargo, el NIR, por su elevada sensibilidad a diferentes variables, no resultó efectivo.

La personalización, la automatización y el control de calidad riguroso permiten optimizar la producción de medicamentos, reduciendo errores y aumentando la precisión y seguridad del tratamiento. La impresión 3D podría mejorar significativamente la adherencia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes con EM.

Palabras clave

Personalización de medicamentos, baclofeno, llenado de moldes, impresión 3D, control de calidad.

Abstract

Standard oral treatments in the form of tablets can be a significant obstacle in terms of adherence and therapeutic efficacy, especially in patients with swallowing difficulties. In the context of multiple sclerosis (MS), a high percentage of patients have dysphagia. This makes more challenging the administration of medicines such as baclofen, a drug used to treat the spasticity associated with MS. In this situation, emerging technologies such as 3D printing of medicines offer new opportunities to personalise treatments in a more accurate and accessible way. In this study, baclofen tablets with doses of 5 mg, 10 mg and 20 mg were developed using a pharmaceutical 3D printer. This therapeutic range allows the treatment to be tailored to the individual needs of each patient. In addition, the use of a pressure sensor, a printer-integrated balance and near-infrared spectroscopy (NIR) as process analytical technologies (PAT) for in-line quality control was evaluated. The pressure sensor and the balance were effective for quality control, however the NIR, due to its high sensitivity to different variables, was not effective.

Personalisation, automation and rigorous quality control allow for optimisation of drug production, reducing errors and increasing treatment accuracy and safety. 3D printing could significantly improve adherence and quality of life for MS patients.

Key Words

Personalized medicines, baclofen, mold filling, 3D printing, quality control.

1. Introducción

La esclerosis múltiple (EM), una de las discapacidades neurológicas más prevalentes, es una enfermedad que afecta al sistema nervioso central (SNC), el principal centro de control del cuerpo. Uno de los grandes problemas de esta es que a menudo conduce a una incapacitación física o cognitiva grave, así como a problemas neurológicos en adultos jóvenes (1, 2). El propio sistema inmunitario ataca la vaina de mielina que recubre las neuronas, dificultando la comunicación entre cerebro y cuerpo humano (3). Un paciente con esta enfermedad experimenta una gran variedad de síntomas como pérdida del equilibrio, espasticidad, fatiga, problemas de visión o disfagia (4). Centrándonos en este último síntoma, se ha comprobado que afecta al 31,3% de las personas con EM (5).

Los pacientes con disfagia muestran dificultades para tragar, imposibilitando el paso adecuado del contenido de la boca al estómago, condicionando la deglución tanto de comidas como de tratamientos (6). En la actualidad, dado que la mayoría de los medicamentos están diseñados para su administración por vía oral, surge un desafío importante en este grupo de pacientes. Para afrontar este problema, existen dos posibles soluciones, cambiar la forma farmacéutica del medicamento o triturarlo. Por un lado, modificar la forma farmacéutica implicaría un coste muy elevado. Por otro, a pesar de que triturar los medicamentos podría parecer una alternativa viable, se ha demostrado que esta práctica incrementa significativamente el riesgo de errores en la administración del tratamiento, registrándose un 21,1% de errores en quienes trituran los medicamentos, frente al 5,9% en quienes no lo hacen (7, 8). Para abordar esta situación y reducir los fallos es fundamental desarrollar un plan de medicación individualizado que optimice la eficacia del tratamiento y minimice los riesgos asociados (6).

La impresión 3D de medicamentos surge como una solución a los retos que enfrenta la industria farmacéutica tradicional, al permitir la creación de medicamentos con características únicas. Esta tecnología aborda problemas como la dificultad para administrar ciertos fármacos o la necesidad de dosis personalizadas (9). De esta manera, la impresión 3D contribuye a una medicina más adaptada a las necesidades individuales de cada paciente, siendo una técnica muy adecuada para satisfacer las

necesidades en diversos grupos de pacientes, como los pediátricos, geriátricos, polimedicados o pacientes con enfermedades raras (10-13). La empresa Aprecia Pharmaceuticals fue la primera en desarrollar el primer medicamento impreso en 3D (14). Se trata de Spritam, que obtuvo la aprobación de la FDA en 2015. A partir de este momento, la impresión 3D comenzó a ganar mucha importancia en el campo de la administración de medicamentos (15).

Dentro de la impresión 3D para la fabricación de medicamentos se incluyen diversas tecnologías, entre las que destacan algunas como la inyección de aglutinante, la fotopolimerización en cubeta, fusión de lecho de polvo, por inyección de material y extrusión de materiales (16). Entre todas estas tecnologías, la extrusión de materiales es la más utilizada en la fabricación de dosis personalizadas, y engloba el modelado por deposición fundida (FDM – Fused desposition modeling), la extrusión directa de polvo (DPE – direct poder extrusion) y la extrusión de semisólidos (SSE – semisolid extrusion), dependiendo del tipo de tinta farmacéutica utilizada (14).

La SSE es una técnica mediante la cual el fármaco se mezcla con los excipientes generando un gel o pasta que se introduce en una jeringa o cartucho para ser extruida de forma secuencial y generar el objeto 3D (17). Al finalizar la extrusión el material se endurece posibilitando la generación de nuevas capas (18). La principal ventaja de este método de extrusión es su capacidad para elaborar formulaciones masticables, característica meritoria para pacientes con dificultades en la deglución (11). Además, un beneficio que presenta frente a otros métodos es la temperatura que requiere para la impresión, siendo el más adecuado para medicamentos termolábiles (19). Por último, como punto favorable a mayores, también contribuye a mantener el entorno limpio por el uso de jeringas desechables, acercando a la técnica a cumplir con los requisitos de control de calidad (CC) exigidos por los organismos reguladores (20, 21).

La impresión 3D de medicamentos puede ser considerada un proceso lento para los estándares de fabricación. Adaptaciones de esta tecnología como el llenado de moldes (LM) aumenta la velocidad de producción. El proceso consiste en la elaboración de tintas farmacéuticas que en el momento de la extrusión se encuentran en estado líquido. De esta forma, se permite su dosificación en moldes volumétricos, dónde una vez frías y secas se pueden extraer las formas farmacéuticas (22). Un tipo

de formulación que se realiza por LM son las pastillas (troches o lozenges en inglés). Se trata de formulaciones sólidas diseñadas para disolverse o disgregarse lentamente en la boca o faringe, aunque en algunos casos también podrían tragarse directamente. Entre sus ventajas destaca el aumento de la biodisponibilidad por reducción del efecto de primer paso hepático, la posibilidad de acción local a nivel de la cavidad oral y la reducción de efectos adversos como la posible irritación gástrica (23).

Uno de los fármacos que se podría beneficiar de esta tecnología es el baclofeno. Se trata de un fármaco que trata la espasticidad, síntoma que afecta a un 80% de las personas con EM (24). Gracias a los avances terapéuticos hoy en día no es necesario recurrir a procedimientos quirúrgicos para tratar este problema (25, 26). El baclofeno es un agonista selectivo de los receptores GABA_B (27, 28). Al unirse a estos receptores presinápticos, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato y el aspartato. Esta disminución de la neurotransmisión excitatoria produce una hiperpolarización postsináptica, lo que clínicamente se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal y, por consiguiente, en una reducción de la espasticidad (29). La dosificación oral de baclofeno en el tratamiento de la espasticidad se inicia con 5 mg administrados entre una y tres veces al día. Para lograr el alivio sintomático de la espasticidad esta dosis se puede ir incrementando en 5 mg cada 3 días hasta llegar a un máximo de 80 mg al día (30).

La probabilidad de que una persona con EM esté siendo tratada oralmente con baclofeno y, al mismo tiempo, presente dificultades para tragar (disfagia) es relativamente elevada. Esta combinación representa un reto terapéutico importante, ya que los comprimidos convencionales de baclofeno pueden resultar difíciles de deglutir en estos pacientes, comprometiendo así la adherencia al tratamiento y su eficacia. Ante esta situación una alternativa terapéutica innovadora y prometedora es la impresión 3D de medicamentos, en concreto la técnica de llenado de moldes (LM), facilitando tanto la dosificación como la forma de administración, permitiendo fabricar tratamientos personalizados que se disuelvan en la boca (11).

La aplicación de la tecnología de impresión 3D en el ámbito farmacéutico implica superar diversos desafíos, especialmente en lo que respecta al cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación (GMP - Good Manufacturing Practice). Además, es

imprescindible establecer sistemas de control de calidad rigurosos que aseguren la seguridad y el rendimiento óptimo de los productos fabricados mediante esta tecnología (31, 32). La fabricación en el punto de atención al paciente está ganando mucho interés por brindar opciones terapéuticas a medida. Sin embargo, una de las principales barreras a superar para aplicar la impresión 3D en este escenario sería proporcionar un control de calidad no destructivo que permita un lanzamiento en tiempo real (Figura 1) (33).

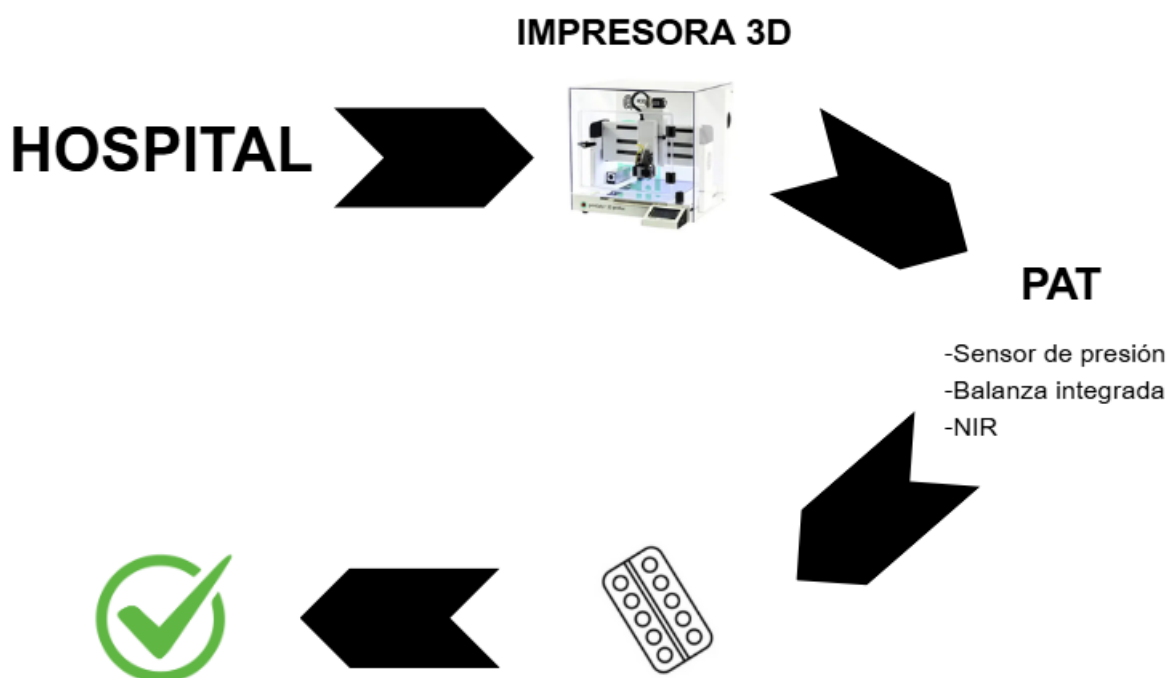


Figura 1: Tecnologías analíticas de proceso (PAT) que mejoran el control de calidad en el punto de atención al paciente.

Una de las técnicas más utilizadas para el control de calidad es la cuantificación de la dosis por métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés). No obstante, se trata de un método destructivo, lento y costoso que resulta poco práctico para pequeños lotes de medicamentos (34). Para ello, se han propuesto nuevos métodos no invasivos con tecnologías analíticas de proceso (PAT) que permiten evaluar la calidad del producto de forma rápida y sin

comprometer su integridad, lo que posibilita su dispensación al paciente una vez finalizado el proceso de fabricación (33).

Es fundamental controlar y monitorizar la presión de impresión durante el proceso, ya que cambios anómalos en este parámetro pueden indicar fallos críticos. Por ejemplo, una obstrucción en la boquilla se manifiesta como un aumento de la presión, mientras que la presencia de aire en el sistema se detecta como una disminución de la presión. Ambas situaciones afectan directamente a la cantidad de material extruido, lo que puede dar lugar a pastillas de menor peso y, por tanto, con una dosis reducida del principio activo. Para prevenir este tipo de variaciones, se podría integrar un sensor de presión en el cabezal de impresión que registre las variaciones de presión durante el proceso de impresión (35).

El control de la uniformidad de masa durante la impresión también resulta fundamental para comprobar la repetibilidad del proceso y asegurar una dosificación exacta en cada unidad farmacéutica, lo cual constituye un aspecto clave para asegurar la calidad en la impresión 3D (36, 37). La implementación de una balanza analítica dentro de la impresora 3D podría proporcionar información rápida sobre la masa de cada una de las formulaciones impresas. Al usar un software vinculado a la balanza, se puede obtener información rápida y precisa sobre cualquier desviación que se pueda producir en el proceso de impresión, permitiendo el ahorro de recursos, tiempo y mano de obra (31).

Por otro lado, la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) ha demostrado ser una herramienta analítica invaluable en aplicaciones en línea, gracias a su capacidad de cuantificar fármacos de manera rápida, no invasiva y sencilla (34, 38). Su portabilidad la convierte en una opción ideal para su integración en los puntos de dispensación clínica (39).

2. Objetivos

El objetivo de este estudio es la fabricación de pastillas de baclofeno con una impresora 3D farmacéutica, con el fin de permitir tratamientos personalizados que mejoren la adherencia del paciente y la eficacia del tratamiento. Para garantizar la calidad del producto durante la fabricación, se plantea la integración de un sensor de presión en combinación con una balanza analítica integrada en la impresora y un modelo predictivo basado en NIR como métodos PAT. El propósito es monitorizar en tiempo real un atributo crítico de calidad como es el contenido de fármaco. Las dosis seleccionadas para la impresión serán de 5, 10 y 20 mg, correspondientes a las más empleadas en el ámbito hospitalario.

Este será el primer estudio en integrar de forma simultánea los tres sistemas de control de calidad en línea (sensor de presión, balanza analítica y espectroscopía NIR), así como el primero en utilizar la técnica de llenado de moldes mediante una impresora 3D farmacéutica para la fabricación automática de pastillas. El objetivo es evaluar su viabilidad para una posible implementación en futuras aplicaciones clínicas del Hospital General Universitario Dr. Balmis (Hospital de Alicante).

3. Materiales y métodos

3.1 Materiales

El baclofeno fue proporcionado por Fagron (España). La base comercial Techna 20™ SF Troche Base (Sweetened w/Bitter-Bloc technology), el saborizante naranja (Orange Citrus Natural Poder Flavor Concentrate) y el colorante naranja (Mandarín Orange Natural Food Color Powder) se obtuvieron de SpecializedRx (EE.UU). También se utilizaron TFA (ácido trifluoroacético) y metanol proporcionados por Cyenitech (España). El agua empleada durante todo el estudio fue agua miliQ.

3.2 Preparación de las tintas farmacéuticas (Pharma-ink)

Las tintas farmacéuticas consisten en una mezcla de fármaco y excipientes. Para su elaboración, en primer lugar se calcularon las cantidades necesarias de cada uno de los componentes, tal y como se muestran en la *Tabla 1*. A continuación, se añadió la cantidad de Techna 20 SF necesaria en un recipiente metálico y se calentó a una temperatura de 45°C. Cuando la base estaba completamente fundida, se incorporó el baclofeno con la ayuda de una pastilla agitadora, a una velocidad de 400 rpm. Una vez el baclofeno se integró completamente, se añadieron el saborizante y el colorante. Finalmente, con la tinta completamente homogénea, se traspasó a una jeringa desechable Injekt Luer Solo (B. Braun Medical AG, Alemania) de 20 mL, dejándola a temperatura ambiente hasta su completa solidificación.

Tabla 1. Composición de las tintas farmacéuticas (pharma-ink) preparadas para la selección del blíster/molde.

Pharma-ink	Baclofeno (%p/p)	Saborizante (%p/p)	Colorante (%p/p)	Techna 20 ^{SF} (%p/p)
PI 1,4	1,4	1	0,5	97,1
PI 1,5	1,5	1	0,5	97,0
PI 1,6	1,6	1	0,5	96,9
PI 1,7	1,7	1	0,5	96,8
PI 1,8	1,8	1	0,5	96,7
PI 1,9	1,9	1	0,5	96,6
PI 2	2	1	0,5	96,5

3.3 Proceso de Impresión

Una vez preparadas las tintas farmacéuticas, se procedió a la elaboración de las pastillas (troches o lozengues) mediante llenado de moldes de 1 mL (SpecializedRx, EEUU) o blísteres de 1 mL de PVC (Gako, España). La impresora permite la extrusión tanto en blísteres como en moldes (*Figura 2*).

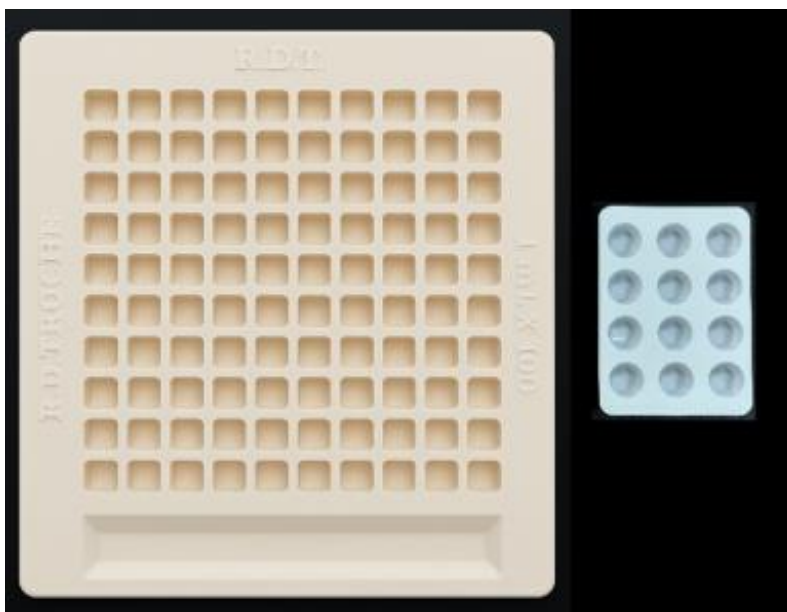


Figura 2: Imágenes de un molde de 1 mL (izquierda) y de un blíster de 1 mL (derecha).

Para llevar a cabo el proceso se utilizó la impresora 3D farmacéutica M3DIMAKER 1 (FABRX Ltd., Reino Unido) (*Figura 3*), equipada con un cabezal de extrusión SSE Laguna (FABRX, Reino Unido) y una balanza analítica incorporada. La impresora se controló mediante el software M3DIMAKER Studio™ (FABRX AI, España) para dispensar automáticamente dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg de baclofeno, y realizar un control de calidad en línea utilizando el equipo de control de calidad incorporado. Las jeringas ya cargadas con la tinta farmacéutica fueron colocadas en el cabezal de impresión y se les añadió una punta metálica de diámetro 1,2 mm (Fisnar, EE.UU). El cabezal de impresión se ajustó a una temperatura de 60°C para permitir la fusión de la tinta farmacéutica y garantizar su estado líquido durante el proceso de extrusión. Finalmente, se seleccionaron las dosis deseadas y gracias al software que controla la impresora se extruyó la cantidad exacta de formulación para con la misma tinta obtener las dosis objetivo.



Figura 3: Impresora 3D M3DIMAKER 1.

3.4. Control de calidad en línea

3.4.1. Sensor de presión

Se analizó el comportamiento reológico de las tintas farmacéuticas utilizando el sensor de presión integrado de SSE Laguna con el software M3DIMAKER Studio. Este proceso permitió la determinación y optimización de los parámetros de impresión, como se describe en estudios previos (40, 41). Se extruyeron aproximadamente 2 gramos de la tinta preparada. El perfil de extrusión describe la fuerza necesaria aplicada en función del tiempo, y utilizando el Texturometer utility para M3DIMAKER Studio (FABRX AI, España), se configuró el ciclo de compresión/contracción con un desplazamiento descendente de 5 mm a una velocidad de 0,1 mm/s, seguido de un tiempo de espera de 60 segundos. A continuación, se realizó una retracción a una velocidad de 1 mm/s, finalizando con otro periodo de espera de 60 segundos. Se recopilaron datos como la presión máxima aplicada o la presión de flujo constante, y se analizó el perfil de extrusión, que registra la fuerza aplicada a lo largo del tiempo, lo que permite identificar posibles grumos, bloqueos o inconsistencias durante el proceso de impresión.

3.4.2. Uniformidad de masa

La uniformidad de masa se evaluó gracias a la balanza analítica integrada en la impresora 3D farmacéutica M3DIMAKER 1 (Figura 4) (31). Esto permite realizar el

proceso de impresión con control simultáneo del peso de cada forma farmacéutica. La plataforma de impresión se colocó encima de la balanza y se imprimieron y pesaron lotes de 20 impresiones por cada una de las dosis. La interfaz del software que controla la impresora mostraba el peso que estaba midiendo la balanza, facilitando el proceso de uniformidad de masa en línea para cada lote, de acuerdo con los requisitos de desviación de un 5% de la Farmacopea Europea (42). Un sistema de código de colores en el software M3DIMAKER Studio indicó si el peso estaba dentro (verde) o fuera (rojo) de los límites aceptados de desviación. Después de cada impresión la balanza se taró automáticamente y se imprimió la siguiente pastilla.

Tras el proceso de impresión, los pesos registrados por la balanza integrada se compararon con los de una balanza analítica externa (modelo KERN PEJ, KERN and SOHN, Alemania), con el objetivo de detectar cualquier variación de peso que pudiera producirse durante el proceso de impresión. Se realizó una prueba t de Student pareada con GraphPad Prism (versión 9.0.2, Dotmatics, EE.UU.) para determinar diferencias estadísticas entre la balanza integrada y la externa.

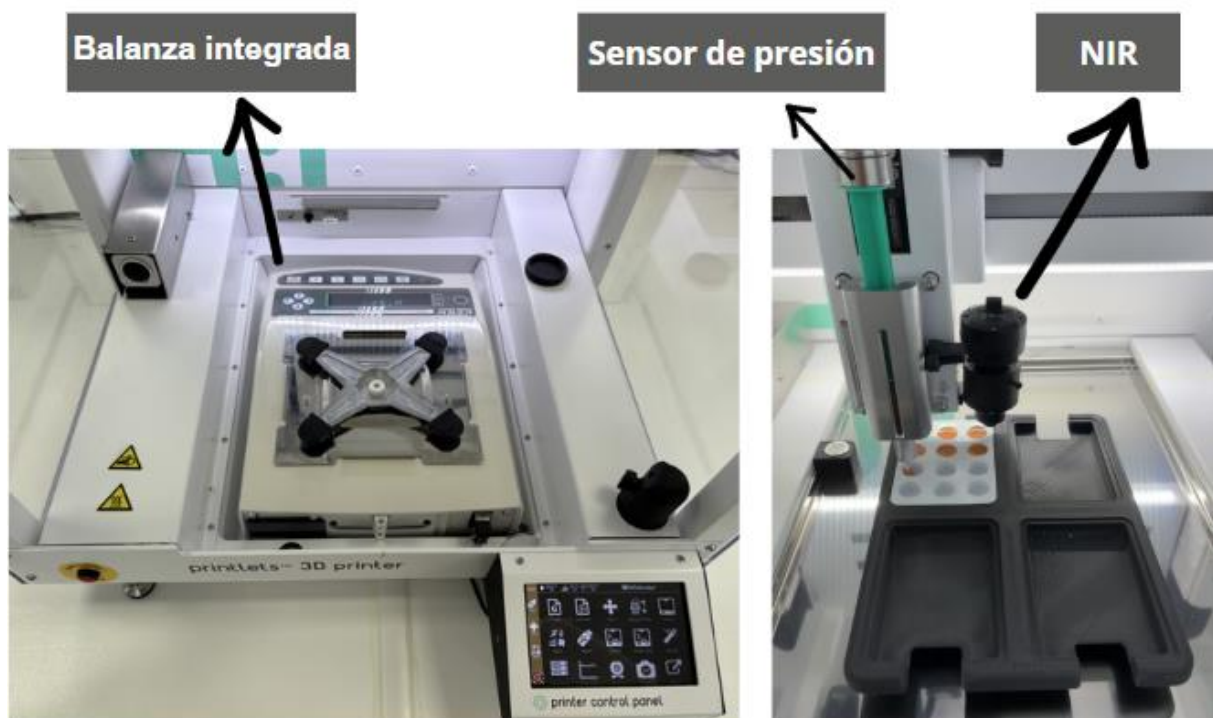


Figura 4: Imagen de la balanza analítica integrada en la impresora M3DIMAKER 1 (izquierda) y sensor de presión junto con el NIR en el momento de impresión (derecha).

3.4.3. NIR

Los espectros de reflectancia NIR se adquirieron utilizando un espectrómetro NIR MicroNIR 1700ES (VIAVI, Reino Unido) equipado con dos lámparas de tungsteno de vacío y un detector de matriz de fotodiodos InGaAs entre 908-1.676 nm (11.012-5.966 cm^{-1}) utilizando una sonda con una óptica de recogida de 8 mm de diámetro. Para la creación del modelo quimiométrico, se analizaron pastillas con distintas concentraciones de baclofeno (*Tabla 2*). Antes de cada sesión de análisis, el sistema integrado (software M3DIMAKER Studio, módulo NIR) realizó una calibración automática del espectrómetro, posicionando el sensor NIR sobre un estándar de referencia. A continuación, se tomaron mediciones de seis pastillas por cada concentración, y cada una de las pastillas fue analizada por triplicado. Las mediciones fueron realizadas al finalizar la impresión de cada lote, con el objetivo de agilizar el proceso. Tras el análisis NIR se analizó cuantitativamente el fármaco de cada pastilla mediante la técnica de referencia de HPLC.

Tabla 2: Composición de las tintas farmacéuticas para la creación del modelo NIR.

Pharma-ink	Baclofeno (%p/p)	Saborizante (%p/p)	Colorante (%p/p)	Techna 20^{SF} (%p/p)
PI 0	0	1	0,5	98,5
PI 0,5	0,5	1	0,5	98
PI 1	1	1	0,5	97,5
PI 1,5	1,5	1	0,5	97
PI 2	2	1	0,5	96,5
PI 2,5	2,5	1	0,5	96
PI 3	3	1	0,5	95,5

Los espectros en bruto fueron preprocesados mediante el filtro de Savitzky-Golay (ventana de tamaño de 25, polinomio de segundo orden, segunda derivada). Se realizó una regresión por mínimos cuadrados parciales (PLSR, por sus siglas en inglés) utilizando 12 variables latentes, con validación cruzada de 10 veces, para construir el modelo de calibración.

3.5. Caracterización de las pastillas

3.5.1 Resistencia a la rotura

La resistencia a la rotura se define como la fuerza necesaria para romper las formulaciones por aplastamiento. En este caso el durómetro utilizado fue el tradicional TBH 200 (Erweka GmbH, Alemania), mediante el cual se aplica una fuerza creciente perpendicular al eje de la impresión y registra el resultado en Newtons. La prueba se realizó individualmente para 10 pastillas recogidas al azar de cada una de las dosis, al igual que lo descrito para comprimidos en la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.8) (43).

3.5.2 Determinación de la friabilidad

Siguiendo las normas de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.7) (44), se determinó la friabilidad de las pastillas. Para ello, se seleccionaron 10 pastillas al azar, se pesaron y se depositaron en el tambor del friabilómetro PTF 10ER (Pharma Test, Alemania). El análisis se realizó a una velocidad de 25 rpm durante 4 minutos. Finalmente, las pastillas se pesaron de nuevo y la pérdida de peso se calculó siguiendo la siguiente ecuación:

$$\% \text{ pérdida de peso} = \frac{(P1 - P2)}{P1} \times 100$$

Los resultados se consideran aceptables cuando el % de pérdida de peso es $\leq 1\%$.

3.5.3 Análisis térmico (DSC y TGA)

Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés). Para ello, se calentó el baclofeno en bandejas de aluminio herméticas hasta 300°C a un ritmo de 10°C/min con un equipo TGA Discovery TGA55 Discovery Series (TA Instruments, USA). Se utilizó nitrógeno como gas de purga con un flujo de 25 mL/min. Los datos fueron recogidos y analizados con el software GraphPad Prism (versión 9.5.0).

Por otro lado, se utilizó calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) para obtener información sobre la cristalinidad del baclofeno en las formulaciones elaboradas. Para ello, se analizaron el baclofeno puro, los excipientes,

las tintas farmacéuticas y las pastillas. Las mediciones se llevaron a cabo utilizando un DSC Q200 (TA Instruments, USA). Se usaron muestras de 1-6 mg que fueron calentadas hasta 300°C con una rampa de temperaturas de 10°C/min. Se utilizó nitrógeno como gas de purga con un flujo de 50 mL/min. Los datos fueron analizados usando el software GraphPad Prism (versión 9.5.0).

3.5.4 Difracción de rayos X

Los patrones de difracción del medicamento puro, excipientes, pharma-ink y pastillas se obtuvieron en un D8 Advanced diffractometer (Bruker, USA) equipado con un tubo sellado de rayos X ((CuK α 1 ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$)) y un detector LYNXEYE-2. La intensidad y voltaje aplicados fueron de 40 mA y 40 kV, respectivamente. Los difractogramas se obtuvieron en el rango angular 2θ de 3-40° con un paso de 0,02° y un tiempo continuo de 2 segundos por paso. Las muestras se centrifugaron para minimizar el efecto de la orientación preferencial y se depositaron en una placa de Si (511) orientada para evitar la dispersión del ruido.

3.5.5 Uniformidad de contenido por HPLC

El contenido de baclofeno de las pastillas fue determinado utilizando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC-High Performance Liquid Chromatography) siguiendo las normas establecidas por la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 2.9.6) (45). El equipo utilizado fue el modelo Agilent 1100 Series, con una columna Waters Spherisorb 3 μ m ODS2 4,6 mm x 100 mm, que se mantuvo a una temperatura de 40 °C. El volumen de inyección fue de 20 μ L, a un flujo de 1,2 mL/min. Se empleó una fase móvil compuesta por un 40% de metanol y un 60% de agua ácida (0,05% TFA). La longitud de onda utilizada fue de 266 nm con una duración total del método de 10 minutos. El método fue validado en cuanto a linealidad, precisión, exactitud, límite de detección y límite de cuantificación. El tiempo de retención de baclofeno fue de 3,38 minutos.

Para realizar el ensayo, las diferentes pastillas se disolvieron en 100 mL de una mezcla metanol:agua (1:1 v/v) bajo agitación magnética hasta su completa disolución. La concentración resultante se diluyó hasta obtener una concentración final de 15 ug/ml. Posteriormente, las muestras de la solución se filtraron utilizando un filtro de membrana de 0,22 μ m (Branchia, España) a viales de HPLC para determinar la concentración de fármaco por cromatografía líquida de alta eficacia. Para cada una

de las dosis, el ensayo se llevó a cabo por triplicado. Los resultados se expresaron en porcentaje de recuperación de fármaco.

3.5.6 Ensayo de disgregación

La prueba de disgregación se realizó *in vitro* utilizando el aparato de disgregación Erweka (Alemania). La disgregación de las pastillas fue evaluada en tubos de 5 mL que contenían saliva artificial (pH = 6.8) a 37 °C bajo agitación controlada. Una vez en funcionamiento se determinó el tiempo que tardaron las pastillas en disgregarse completamente. Se analizaron tres pastillas de cada dosis.

3.5.7 Ensayo de disolución *in vitro*

Se realizó un ensayo de disolución *in vitro* para ver si las pastillas cumplían con los criterios de liberación inmediata establecidos por la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 5.17.1) (46). Los perfiles de disolución de baclofeno se obtuvieron con el aparato USP-II (Hanson Research SR8-Plus). Se utilizó una solución de HCl 0,01 N como medio de disolución, empleando un volumen de 500 mL para las dosis de 5 mg y 10 mg, y 1 L para la dosis de 20 mg, con el objetivo de simular las condiciones del ambiente estomacal durante un periodo de 60 minutos. La velocidad de las paletas del USP-II se fijó en 50 rpm, y el ensayo se llevó a cabo a 37 °C. Durante la prueba, se extrajeron manualmente muestras de 5 mL cada 5 minutos, reemplazando inmediatamente el volumen retirado con igual cantidad del medio de disolución. Posteriormente, las muestras fueron filtradas mediante filtros de 0,22 µm (Millipore Ltd., Irlanda), y la concentración del fármaco se determinó mediante el método de HPLC previamente descrito, con el fin de cuantificar la cantidad liberada. El ensayo se realizó por triplicado para cada una de las dosis.

4. Resultados y discusión

4.1 Preparación de las tintas farmacéuticas

La base de las pastillas es el Techna 20 SF, un sólido a temperatura ambiente que incorpora la tecnología Bitter-Bloc, bloqueando los sabores amargos, formulado con una cantidad reducida de polietilenglicol (PEG) (47). Las bases premezcladas como esta están aprobadas por la FDA y se utilizan ampliamente en hospitales y farmacias de preparación de compuestos en EE.UU., aunque no están ampliamente adoptadas en Europa. La disponibilidad de estas bases simplifica y facilita el proceso de preparación de las tintas farmacéuticas. Por sus características, el Techna 20 SF es muy adecuado para la elaboración de tintas, ya que está diseñado para incorporar saborizantes, colorantes y principios activos cuando está fundido, generando medicamentos adaptados a las necesidades de cada paciente (48).

La proporción de principio activo empelada en la elaboración de las tintas farmacéuticas fue de 1,7% p/p, siendo la tinta PI 1,7 apta para cubrir las dosis establecidas en los blísteres seleccionados. Al finalizar su preparación, las tintas se encontraban en estado líquido, por lo que el traspaso a las jeringas fue un proceso muy sencillo. Posteriormente, se dejaron enfriar a temperatura ambiente, produciéndose su solidificación.

4.2 Proceso de Impresión

Las tintas farmacéuticas fueron extruidas exitosamente a 60°C sin producir obstrucciones en la punta de la jeringa durante el proceso de impresión. Se empleó un único blíster de 1mL para la obtención de todas las dosis, consiguiendo estas gracias a la impresión de diferentes volúmenes. Las pastillas secaron a temperatura ambiente en pocos minutos y se sacaron del blíster sin dificultad (*Figura 5*).

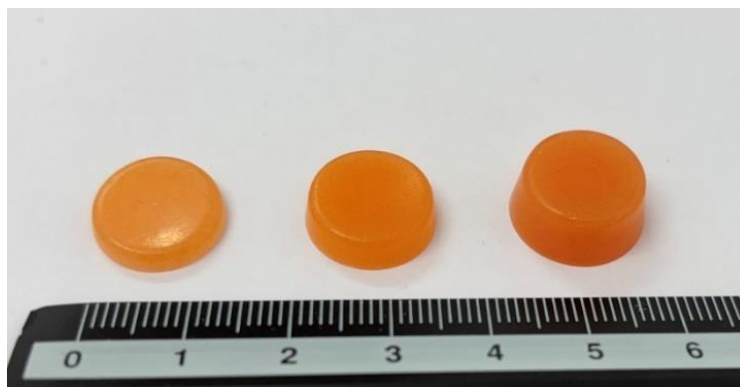


Figura 5: Imagen de las pastillas de baclofeno, de izquierda a derecha; dosis de 5mg, dosis de 10mg y dosis de 20mg.

La extrusión en moldes fue viable, pero no resultó práctica ya que el peso del molde de 1 mL excedía la capacidad de la balanza integrada en la impresora (620 g), impidiendo realizar el control de calidad en línea. Aunque el molde de 0,5 mL es más ligero, tampoco sería adecuado, ya que su reducido volumen requeriría una tinta muy concentrada para alcanzar una dosis de 20 mg, y la de 5 mg resultaría en una pastilla demasiado fina y frágil, dificultando su extracción sin dañarla. Debido a estos motivos, no se continuó la evaluación del uso de moldes.

En contraste, el uso de blísteres de 1 mL ha demostrado ser una opción más eficiente para la producción. Estos permiten imprimir directamente las dosis personalizadas en su envase final. Por otro lado, su bajo peso, facilita el control de calidad en línea con la balanza integrada. Además, generan pastillas con un tamaño adecuado para su extracción, sin necesidad de emplear tintas altamente concentradas, lo que favorece una formulación más estable y manejable. Asimismo, se evita el paso de transferir las pastillas desde el molde al blíster, lo que simplifica el proceso, reduce la manipulación del producto y disminuye el riesgo de contaminación cruzada.

4.3 Control de calidad en línea

4.3.1 Sensor de presión

El sensor de presión del cabezal de impresión SSE Laguna junto con el software M3DIMAKER Studio se utilizaron para optimizar los parámetros de impresión. Se estudió el perfil de extrusión para seleccionar la temperatura y velocidad de extrusión

adecuadas (*Figura 6*). Las condiciones óptimas se definieron como una temperatura de 60°C y una velocidad de extrusión de 1,9 ml/min, para mantener una presión constante en el proceso de elaboración de la pastilla. En estas condiciones la tinta farmacéutica exhibió un comportamiento ligeramente tixotrópico, requiriendo una cierta presión al comienzo para iniciar el flujo a través de la boquilla, logrando después un flujo constante en torno a 45 kPa de presión. Cuando se liberó la presión aplicada durante el proceso de retención, la presión cayó abruptamente y el flujo de tinta a través de la punta tardó pocos segundos en cesar, lo que indica que es fácil controlar la dosificación. No obstante, en un estudio previo comparativo de la impresión de isoleucina utilizando una masa pastosa frente a una masa gelatinosa, se observó que, en esta última, la tinta continuaba fluyendo incluso después de cesar la presión, lo que imposibilita una dosificación precisa (40).

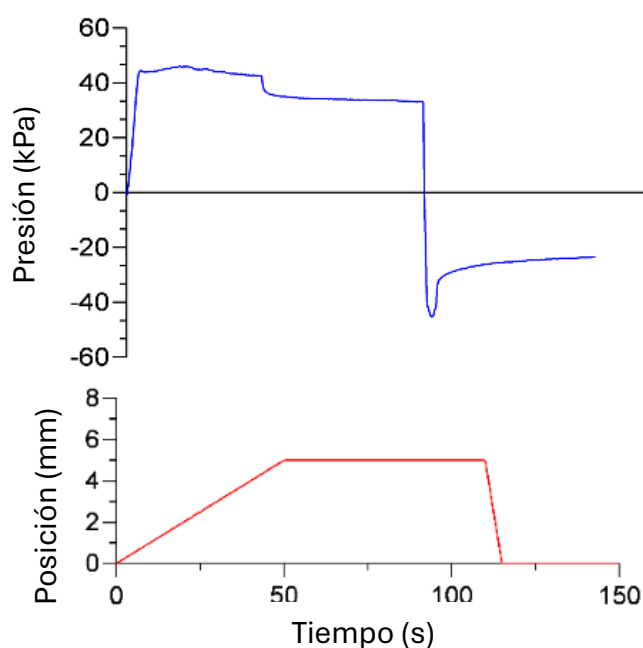


Figura 6. Perfil de extrusión de la tinta farmacéutica.

4.3.2 Uniformidad de masa

Durante el proceso de fabricación se determinó el peso de cada pastilla utilizando la balanza integrada y la función de análisis de uniformidad de masa en línea del software M3DIMAKER Studio. La función de tara automática se activó al comienzo del proceso de impresión y después de la elaboración de cada pastilla. El software mostró tanto el peso de cada pastilla como el peso objetivo para cada dosis deseada (*Figura*

7). Los pesos objetivo para la tinta PI 1,7 fueron 294,12 mg para la dosis de 5 mg, 588,24 mg para la de 10 mg y 1.176,47 mg para una dosis de 20 mg de baclofeno.

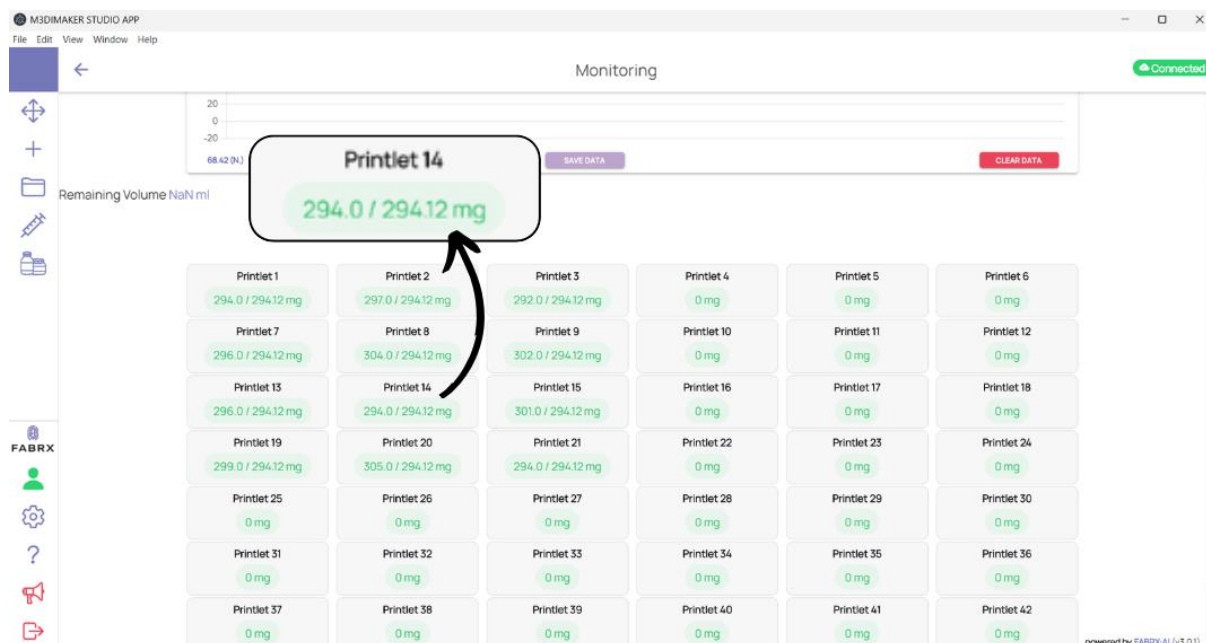


Figura 7. Captura de pantalla del software que muestra el peso real y objetivo de las pastillas de un blíster de la dosis de 5 mg.

El software se puede configurar tanto para dosis como para peso objetivo. Luego de obtener el peso reportado por el software, cada impresión fue pesada nuevamente de forma manual en una balanza externa para evaluar las diferencias entre ambos pesos. La masa media obtenida de la balanza integrada y de la balanza externa para cada cada dosis, así como la desviación estándar (DE) de la masa media, están recogidas en la *Tabla 3*.

Tabla 3. Resultados de pesos de cada lote impreso. Los resultados se muestran como media \pm desviación estándar (DE) ($n=20$).

Dosis (mg)	Masa media (mg) \pm DE (balanza integrada)	DE (%) balanza integrada	Masa media (mg) \pm DE (balanza externa)	DE (%) balanza externa
5 mg	297,1 \pm 4,18	1,4	298,05 \pm 4,16	1,39
10 mg	592,9 \pm 7,48	1,26	593,9 \pm 6,96	1,17
20 mg	1184,15 \pm 12,91	1,09	1184,85 \pm 12,22	1,03

Se pudo ver como la desviación estándar disminuyó a medida que aumentaba el tamaño de las pastillas, es decir, hubo menor variación en el peso de las impresiones de 20 mg (1,09% o 1,03%) que en las impresiones de 5 mg (1,4% o 1,39%). Esto puede deberse a las menores dimensiones de las impresiones de 5 mg, lo que genera más variación entre ellas.

No se encontraron diferencias significativas entre los pesos de la impresora 3D y los de la balanza externa ($\alpha < 0,05$). Al principio del estudio los pesos reportados por la balanza externa no eran coincidentes a los obtenidos de la balanza integrada en la impresora. Finalmente, al incrementar el tiempo de estabilización de la balanza integrada, pasando de 0,5 segundos a 2 segundos, esta comenzó a tarar mejor, y se consiguió que no se encontrasen diferencias significativas.

Las propiedades reológicas de esta tinta resultan idóneas para garantizar la uniformidad de masa en las pastillas durante el proceso de extrusión. Tal como se observó en los datos del sensor de presión, al cesar la aplicación de fuerza sobre el émbolo de la jeringa, el flujo de tinta se detiene casi de inmediato. Esta respuesta rápida permite extruir únicamente el volumen necesario, lo que se traduce en pastillas con una masa final muy próxima al valor objetivo y muy similar entre ellas, favoreciendo así el cumplimiento de los criterios de uniformidad.

Según la Farmacopea Europea (Ph.Eur.), no más de 2 de las 20 masas individuales de un lote deben diferir de la masa promedio $\pm 5\%$, y ninguna debe desviarse más del doble de este porcentaje (10%). Los pesos individuales de cada impresión se muestran en la *Figura 8*. Todos los lotes cumplieron con los límites establecidos de uniformidad de masa.

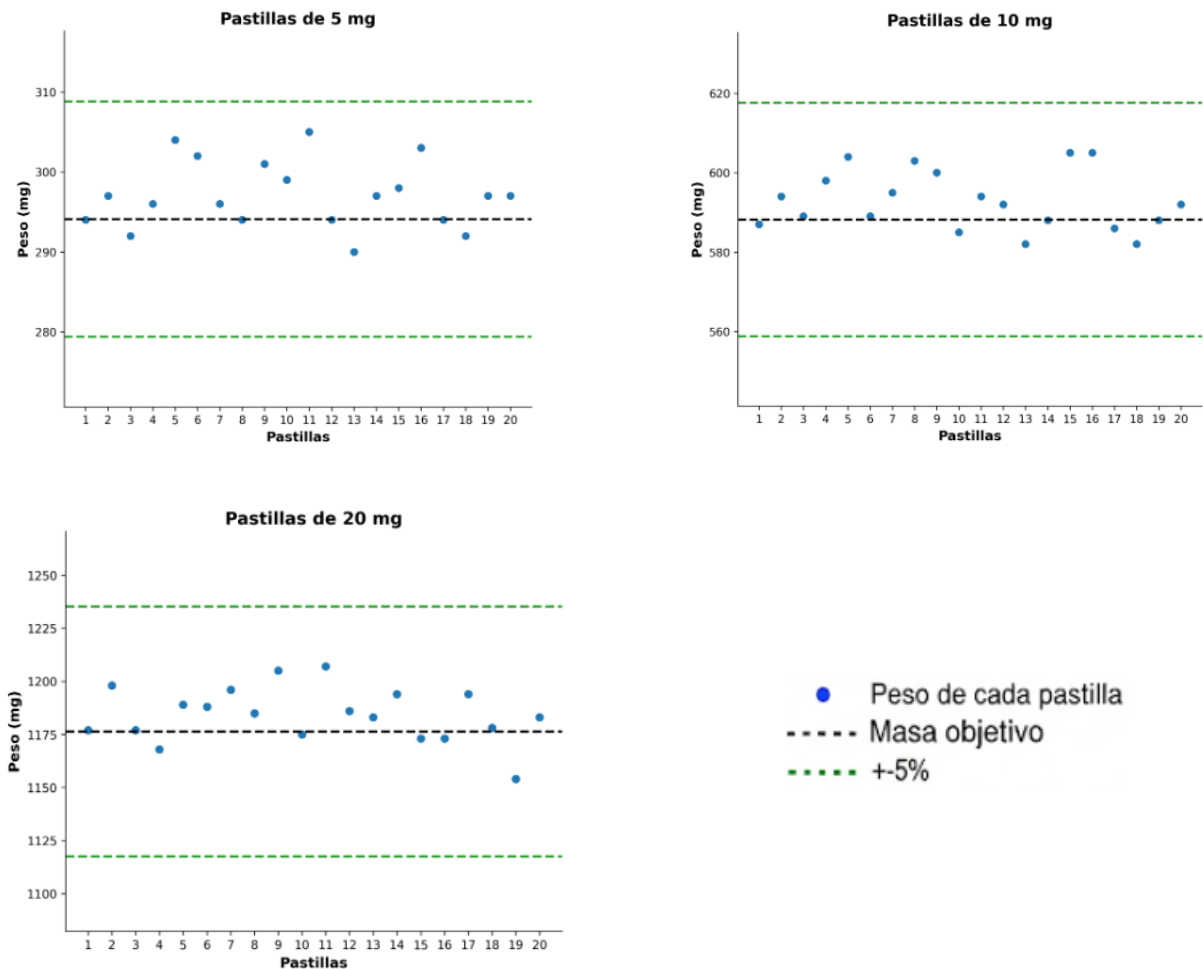


Figura 8: Pesos registrados por el sistema de impresión 3D con balanza integrada durante el proceso de impresión. La línea negra muestra la masa objetivo y las líneas verdes muestran los límites aceptados ($\pm 5\%$) ($n=20$).

En un estudio relacionado, Bendicho-Lavilla et al. integraron con éxito también una balanza en una impresora farmacéutica SSE automatizando la uniformidad de masa (31). Estos hallazgos resaltan la viabilidad de integrar la balanza como sistema de control de peso en la impresora 3D. El software M3DIMAKER Studio puede agilizar el laborioso ensayo de control de calidad para las formas farmacéuticas sólidas, ya que puede detectar variaciones de peso durante la impresión sin que se detectaran diferencias significativas entre los pesos registrados por la impresora y la balanza externa, reduciendo al mínimo las posibles fluctuaciones de peso que se puedan producir en la impresora por posibles vibraciones o corrientes de aire.

4.3.3 NIR

Se empleó espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) para la cuantificación en línea del contenido de principio activo en las pastillas de baclofeno. Para ello, se imprimieron seis unidades de dosificación por cada uno de los siete niveles de concentración recogidos en la *Tabla 2*.

Después de realizar las mediciones se obtuvo la matriz espectral. Con la matriz y con las concentraciones reales medidas por HPLC se procedió a la construcción del modelo analítico mediante PLSR, con el objetivo de predecir la concentración de baclofeno en otras unidades de dosificación. El modelo mostró un rendimiento excelente en la fase de calibración, con un coeficiente de determinación de $R^2 = 0,989$ para el conjunto de entrenamiento y $R^2 = 0,982$ para el conjunto de validación, lo que sugiere un modelo predictivo sólido y fiable, en línea con lo descrito en la literatura (48).

Sin embargo, al evaluar la robustez del modelo en un día distinto al de su generación, utilizando nuevas pastillas cuya concentración fue también determinada por HPLC, se observó que la capacidad predictiva del modelo disminuyó significativamente. Las concentraciones estimadas por NIR no se correspondían con los valores teóricos corroborados también por HPLC (*Tabla 4*).

Tabla 4: Ejemplos de predicción de concentraciones del NIR en comparación con HPLC.

Pharma-ink	Porcentaje de fármaco en la formulación (%p/p)	Porcentaje de fármaco predicho por el NIR (%p/p)
PI 0	0	0,0084
PI 0,5	0,5	0,6808
PI 1	1	0,8662
PI 1,5	1,5	1,2466
PI 2	2	1,7291
PI 2,5	2,5	1,8281
PI 3	3	2,3250

Este comportamiento contrasta con estudios previos, como el realizado con formulaciones de efavirenz obtenidas mediante DPE, donde el modelo NIR fue capaz de predecir con precisión el contenido de fármaco (49). Una diferencia clave es que, en dicho estudio, las concentraciones evaluadas eran elevadas y abarcaban un rango amplio (0–35%), mientras que en el presente trabajo, los niveles de baclofeno fueron mucho más bajos y estrechos (0–3%), lo que implica una menor variación espectral entre muestras.

Del mismo modo, estudios como el de impresión de tamoxifeno por FDM también reportaron alta concordancia entre NIR y HPLC, pero también se trabajó con concentraciones de fármaco elevadas (20–30%) (50). Estos ejemplos evidencian que la capacidad de discriminación del NIR mejora con porcentajes de fármaco más elevados y diferencias más marcadas en el contenido de fármaco entre las unidades de dosificación.

En el caso del baclofeno, el estrecho margen de concentración entre formulaciones hace que variables como luz, temperatura o ligeras variaciones en el espesor o densidad de las pastillas tengan mucho impacto sobre la respuesta espectral. Este factor podría explicar por qué el modelo funcionó adecuadamente cuando se aplicó en las mismas condiciones de su creación, pero falló al ser utilizado en condiciones ligeramente distintas.

4.4 Caracterización de las pastillas

4.4.1 Resistencia a la rotura

Durante el ensayo de resistencia a la rotura de las pastillas impresas en 3D, se empleó un durómetro para medir la fuerza que soportan las pastillas sin ser dañadas. Sin embargo, se observó que las pastillas no se rompían bajo la carga aplicada, en su lugar, presentaban una deformación plástica significativa, deformándose sin llegar a fracturarse. Este comportamiento puede atribuirse a la naturaleza termoplástica del Techna 20 SF. Se trata de un material polimérico con una estructura más porosa y una menor cohesión interlaminar que los comprimidos fabricados por compresión convencional. Estas características afectan directamente a sus propiedades mecánicas. Los resultados coinciden con los recogidos en otro estudio en el que se empleó óxido de polietileno (PEO) como polímero termoplástico en el proceso de

elaboración. Las formulaciones no se rompieron sino que se deformaron físicamente (39).

Desde un punto de vista práctico, la ausencia de fractura ante una carga mecánica puede considerarse una ventaja en términos de manipulación. Estas pastillas son menos propensas a romperse o disgregarse accidentalmente durante su manejo, transporte o dispensación. Esta característica es especialmente relevante en este tipo de forma farmacéutica, ya que requiere ser manipulada directamente por el paciente antes de su administración. Además, al imprimirse directamente en su envase final, se reduce aún más el riesgo de roturas por manipulación, lo que supone un beneficio adicional en la integridad del producto.

A pesar de esto, dado que el método de ensayo utilizado no fue capaz de inducir la fractura de las pastillas, habría que considerar métodos alternativos de caracterización mecánica más adecuados para este tipo de formulaciones, que puedan proporcionar una evaluación más precisa de sus propiedades mecánicas.

4.4.2 Determinación de la friabilidad

Los requerimientos seleccionados en cuanto a friabilidad para este tipo de pastillas fueron los mismos que se usan para comprimidos. Para su estudio, la Farmacopea Europea impone que se deben introducir en el tambor 10 comprimidos si el peso unitario es mayor a 0,65 g o una cantidad equivalente a 6,5 g si los comprimidos individualmente no alcanzan los 0,65 g (51). Asimismo, los resultados de pérdida de peso deberán de ser inferiores al 1%. La pérdida de peso en porcentaje de las formulaciones se indica en la *Tabla 5*.

Tabla 5. Peso inicial, peso final y pérdida de peso (%) de las pastillas durante el ensayo de friabilidad.

Dosis (mg)	Peso inicial (g)	Peso final (g)	% Pérdida de peso
5	6,584	6,534	0,759
10	6,945	6,926	0,274
20	11,708	11,692	0,137

Podemos observar que todas las pastillas de todas las dosis experimentaron una ligera pérdida de peso, pero al ser inferior al 1% no es significativo. También podemos

comprobar con estos resultados que las pastillas más pequeñas, al tener una mayor relación superficie/volumen, podrían ser más susceptibles a la abrasión y a la pérdida de material. Fabricar directamente en el envase final elimina etapas de manipulación y transporte, lo que minimiza el riesgo de daños físicos. Esta estrategia contribuye a mejorar la integridad del producto y la eficiencia del proceso de fabricación.

4.4.3 Análisis térmico

Se llevó a cabo un análisis termogravimétrico (TGA) para determinar la estabilidad térmica del baclofeno, dado que la temperatura juega un papel clave en la fabricación de tintas farmacéuticas. El termograma muestra la variación en la pérdida de peso del baclofeno a medida que aumenta la temperatura, evidenciando una disminución significativa alrededor de los 200 °C debido a su degradación (*Figura 9*). En consecuencia, los resultados indican que el baclofeno se mantiene estable a 60 °C, temperatura máxima alcanzada durante la preparación de las pastillas.

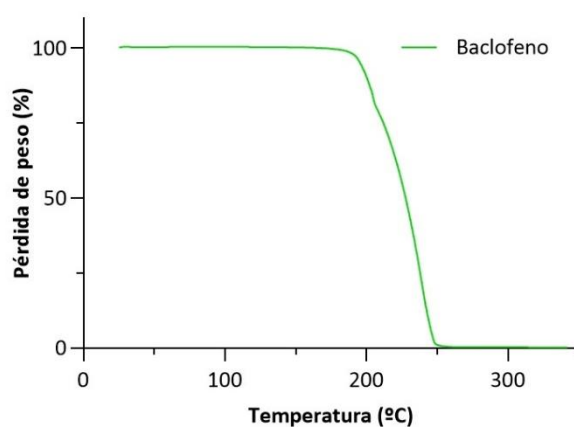


Figura 9. Perfil térmico TGA del baclofeno.

Se realizó un análisis DSC para determinar la estructura en estado sólido del baclofeno en las tintas farmacéuticas antes de la impresión y en las impresiones finales. El baclofeno puro mostró tener un punto de fusión de 211°C (*Figura 10*), confirmando su estado cristalino, tal y como como se recoge en la literatura (52). La ausencia de pico endotérmico de baclofeno en el termograma de la pastilla y de la tinta farmacéutica sugiere que el baclofeno se encuentra amorfo, es decir, completamente disuelto en la formulación. Sin embargo, la ausencia de este pico

también se podría explicar por el bajo contenido de fármaco y el límite de detección de esta técnica. Por lo tanto, no se puede demostrar la solubilización completa del baclofeno, pero debido al proceso de formulación de la tinta es bastante probable (53). El Techna 20 SF muestra un punto de fusión alrededor de los 50°C (*Figura 10*), como se recoge en la literatura (48). A su vez, el resto de excipientes no mostraron picos endotérmicos, indicativo de su estado amorfo.

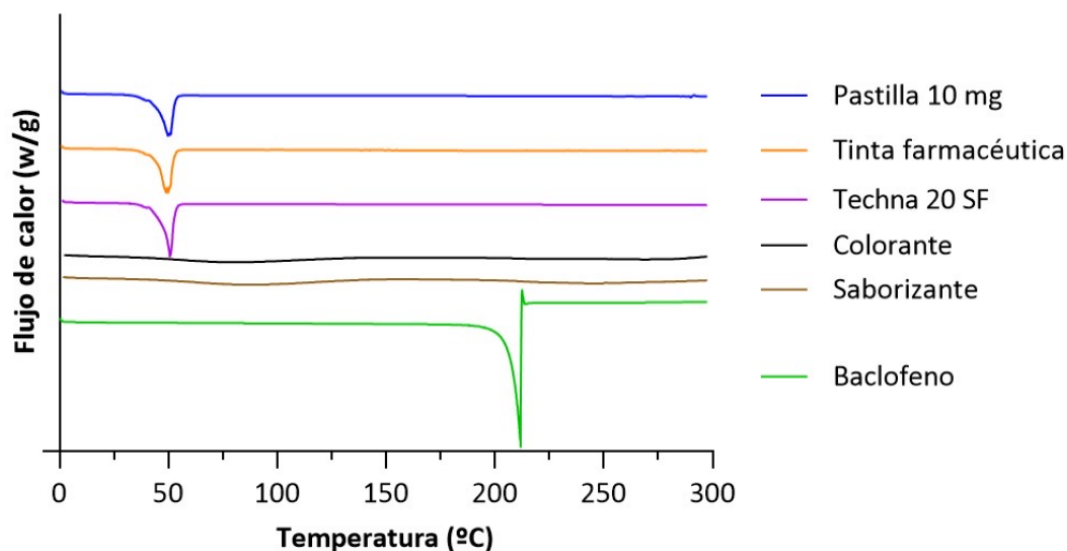


Figura 10. Curva DSC de baclofeno, tinta farmacéutica, Techna 20 SF, pastilla y excipientes.

4.4.4 Difracción de rayos X

El patrón de difracción de rayos X del baclofeno puro mostró picos característicos en valores 2θ de 17,5°, 19,1°, 22°, 23,4°, 26,4°, 28° y 29,4°, confirmando su forma cristalina (*Figura 11*), como se recoge en la literatura (54). Las tintas y las pastillas mostraron los picos característicos del Techna 20 SF y también los picos de difracción característicos del baclofeno, sugiriendo que parte del fármaco se encuentra en su forma cristalina. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el estudio de DSC, que sugería una ausencia de la forma cristalina. Este hecho podría deberse a que durante el proceso de calentamiento en el análisis por DSC el Techna 20 SF se funde y los cristales de baclofeno presentes se disuelven en el excipiente fundido. Para el colorante y el saborizante solo se observaron amplios halos amorfos.

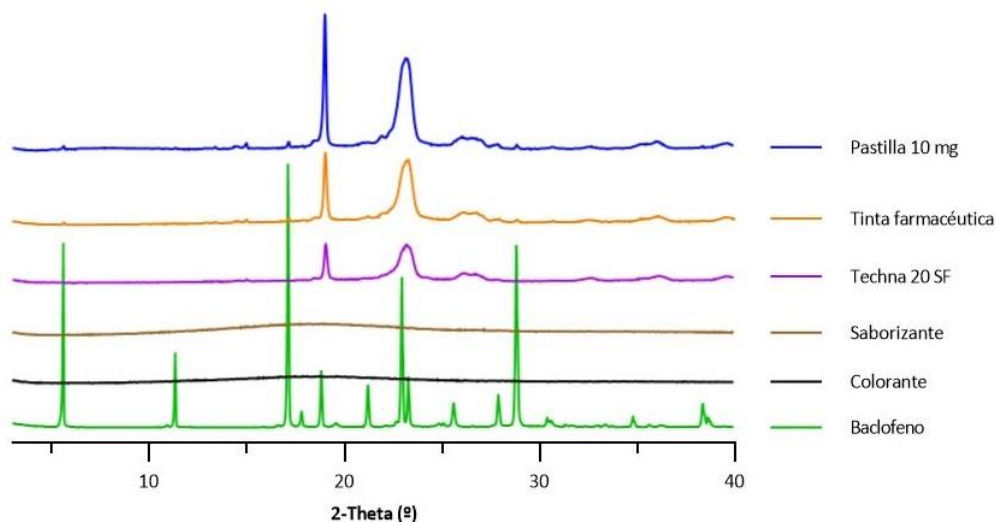


Figura 11. Patrones de difracción de rayos X de baclofeno, tinta farmacéutica, Techna 20 SF, pastilla y excipientes.

4.4.5 Uniformidad de contenido por HPLC

Para comprobar la viabilidad de la tecnología del llenado de moldes o blísteres se analizó el contenido de fármaco de las pastillas. Para ello, se siguieron los requerimientos establecidos por la Farmacopea Europea en cuanto a uniformidad de contenido, de tal forma que la recuperación de fármaco expresada en porcentaje debe encontrarse entre el 85 y el 115% (45). La dosis de fármaco de las pastillas de baclofeno y el porcentaje de recuperación de principio activo se muestran en la *Tabla 6*. Se observó que la recuperación de baclofeno se encontró dentro de los rangos de aceptación en todas las dosis, encontrándose entre el 101 y el 104%, con una desviación estándar de entre el 0,3 y el 1,4%.

Tabla 6. Dosis y porcentaje de recuperación de principio activo (baclofeno). Se indica la media del porcentaje de recuperación y la desviación estándar.

Dosis (mg)	Recuperación principio activo (%)
5	101,38 ± 0,31
10	101,15 ± 1,40
20	103,79 ± 0,94

Los resultados obtenidos confirman que la temperatura utilizada durante el proceso de impresión no genera degradación del baclofeno, lo cual es coherente con los datos obtenidos en el análisis térmico (TGA). En general, la técnica de impresión empleada en este estudio permite alcanzar porcentajes de recuperación del fármaco superiores al 90%. No obstante, cuando se utiliza modelado por deposición fundida (FDM), este valor tiende a ser más bajo en comparación con otras tecnologías de extrusión, debido a las elevadas temperaturas requeridas que pueden inducir la degradación térmica del principio activo y, en consecuencia, reducir su contenido final (55). Por otro lado, estudios previos con formulaciones extemporáneas de baclofeno, como cápsulas pediátricas, también han cumplido con los criterios de uniformidad de contenido, aunque con mayor variabilidad entre unidades (56). En este contexto, las pastillas elaboradas en este estudio no solo evidencian una adecuada reproducibilidad del contenido, sino que también destacan el potencial de la técnica de llenado de moldes o blísteres como una tecnología viable para la fabricación personalizada y precisa de formas farmacéuticas orales.

4.4.6 Ensayo de disgregación

Las pastillas formuladas no se clasifican como una forma farmacéutica orodispersable. A pesar de ello se realizó un ensayo de disgregación en saliva artificial con el objetivo de caracterizar su comportamiento en condiciones que simulan el entorno bucal. De esta forma, este ensayo nos permite hacer una estimación del tiempo de permanencia de las pastillas en la cavidad oral.

Tal y como se puede observar en la *Figura 12*, las pastillas de 20 mg presentaron el mayor tiempo de disgregación, con una media de 352 segundos. En cambio, las formulaciones de menor dosis (5 mg) fueron las que se disgregaron más rápidamente, con un tiempo medio de 105 segundos. Esta diferencia es coherente con la relación superficie/volumen, cuanto mayor es esta relación, más rápida resulta la disgregación, al igual que lo que ocurrió en un estudio en el que se elaboran formulaciones impresas mediante FDM (57). Cuanto mayor es el tamaño, más se prolonga el tiempo de penetración del agua y por tanto mayor es el tiempo de disgregación.

Los medicamentos orodispersables generados por impresión 3D están diseñados para disgregarse en menos de 3 minutos (58, 59). Sin embargo, con esta formulación de baclofeno, se pretende lograr una disolución gradual en la boca.

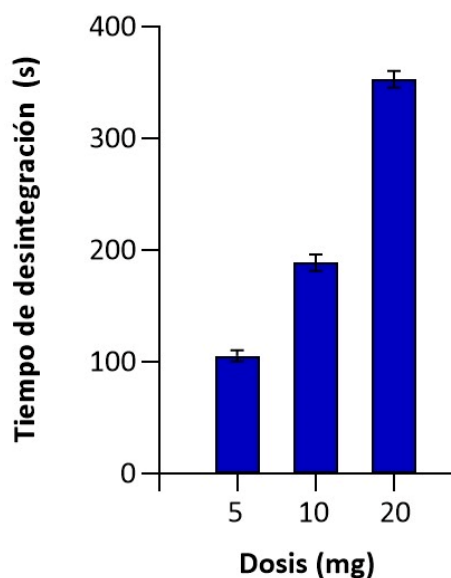


Figura 12: Gráfica de los tiempos de disgregación en función de las dosis.

4.4.7 Ensayo de disolución *in vitro*

El diseño de estas pastillas tuvo como objetivo principal facilitar su uso en personas con disfagia, por lo que se elaboraron como formas farmacéuticas capaces de disgregarse en la cavidad bucal antes de ser ingeridas. No obstante, se llevó a cabo un estudio de disolución *in vitro* para evaluar su comportamiento en caso de que la pastilla fuese ingerida entera de manera accidental, o si por algún motivo llegase al estómago no del todo disuelta. El propósito fue comprobar si, en tales circunstancias, estas pastillas aún podrían liberar el principio activo de manera eficaz a nivel gástrico.

De acuerdo con la Farmacopea Europea, se considera que una forma farmacéutica presenta liberación inmediata cuando al menos el 75% del principio activo se libera en un tiempo igual o inferior a 45 minutos (46).

Las pruebas de disolución se realizaron para las tres dosis formuladas, y se obtuvieron sus respectivos perfiles de disolución (Figura 13). Durante el ensayo, se observó que

todas las pastillas disminuían progresivamente de tamaño con el paso del tiempo, lo cual indica que el mecanismo predominante de liberación del fármaco fue la erosión.

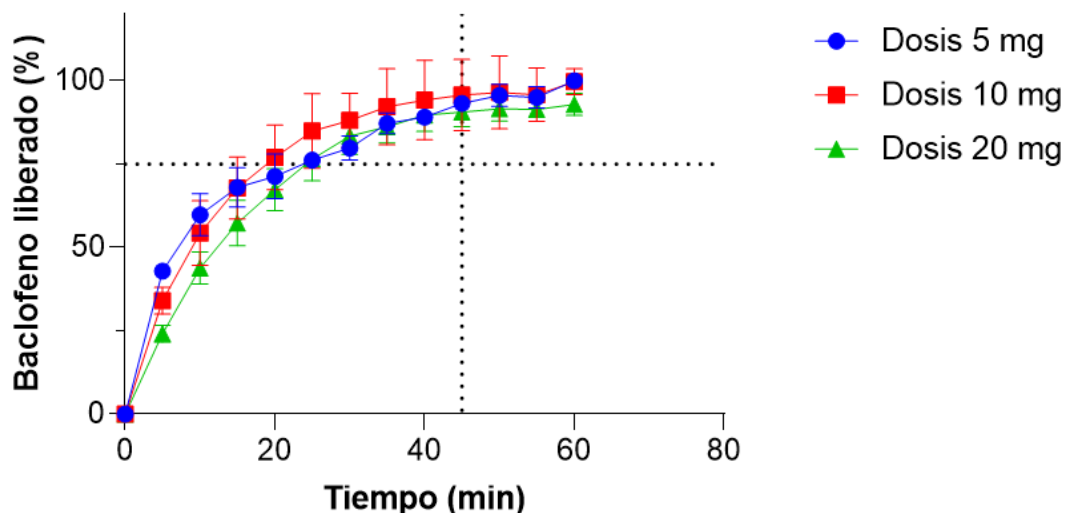


Figura 13: Gráfica del porcentaje de baclofeno liberado de las tres dosis frente al tiempo.

Al analizar los datos obtenidos, se evidenció que, en el primer punto temporal registrado, las pastillas de 5 mg liberaban un porcentaje de fármaco mayor que las de 10 mg, y estas, a su vez, más que las de 20 mg. Esta diferencia se puede atribuir a la mayor relación superficie/volumen de las dosis más pequeñas, lo que favorece una disolución más rápida al inicio, aunque con el tiempo se van igualando. En varios estudios se ha demostrado que la relación superficie/volumen tiene un efecto significativo en la tasa de disolución del principio activo de formulaciones impresas en 3D (60-62). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles de disolución de las tres dosis ($\alpha < 0,05$), lo que sugiere un comportamiento similar entre ellas. En todos los casos, la mayoría de las pastillas alcanzaron una liberación superior al 75% del fármaco entre los 20 y los 30 minutos, cumpliendo así con los criterios establecidos por la Farmacopea Europea para las formas de liberación inmediata.

Es importante señalar que esta prueba no refleja condiciones reales de administración, ya que, en la práctica, las pastillas están diseñadas para disolverse previamente en la boca antes de su paso al tracto gastrointestinal.

Esta investigación pone de relieve la importancia de la personalización de tratamientos así como de implementar tecnologías analíticas de proceso que permitan verificar la dosis individual de cada unidad farmacéutica sin necesidad de destruirla, ya que se fabrican en pequeños lotes. Tanto el sensor de presión como la balanza integrada demostraron una aplicación exitosa dentro del procedimiento. Por el contrario, la espectroscopía NIR no resultó eficaz en esta formulación. No obstante, identificando y controlando las variables que interfieren en la medición, sería viable optimizar su funcionamiento. Futuros estudios que puedan controlar los parámetros que afectan a la cuantificación usando el NIR, junto con métodos quimiométricos más complejos, podrían hacer posible el uso de esta técnica como herramienta de control de calidad en la elaboración de pastillas de baclofeno por impresión 3D.

Los resultados obtenidos indican que las formulaciones elaboradas constituyen una alternativa prometedora para tratar con baclofeno a pacientes con espasticidad y disfagia. La información obtenida en este trabajo se usará para solicitar la aprobación ética para un estudio con pacientes en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, con el que se está realizando una colaboración.

5. Conclusiones

Por primera vez, se lograron fabricar pastillas de baclofeno (en dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg) con una impresora 3D farmacéutica, utilizando la técnica de llenado de moldes o blísteres. Esta tecnología permitió la obtención de formas farmacéuticas personalizadas para pacientes con disfagia, con alta precisión en la dosificación y excelente reproducibilidad.

Para su fabricación, se emplearon tintas farmacéuticas basadas en Techna 20 SF. El análisis térmico demostró que las temperaturas utilizadas durante la formulación de la tinta y la impresión de las pastillas no provocaron la degradación del principio activo. Además, el comportamiento reológico de la tinta permitió una extrusión controlada, con un flujo que cesa automáticamente al detener la presión, favoreciendo la dosificación precisa.

En cuanto al control de calidad en línea, los sistemas integrados de control de presión y masa de la impresora permitieron un monitoreo en tiempo real del proceso de fabricación. Los análisis de uniformidad de contenido y masa, realizados según los requisitos de la Farmacopea Europea, confirmaron la capacidad de este proceso automatizado para producir pastillas de manera reproducible. Asimismo, una prueba de disolución in vitro evidenció un perfil de liberación inmediata conforme a los estándares de la Farmacopea Europea.

Por otro lado, no fue posible aplicar de forma efectiva el control de contenido en línea mediante espectroscopía NIR, probablemente debido a su alta sensibilidad a pequeñas variaciones externas. No obstante, al trabajar bajo condiciones controladas y constantes, se logró generar un modelo predictivo satisfactorio. Esto indica que, si se logran identificar y controlar las variables que afectan al proceso, la espectroscopía NIR podría representar una herramienta valiosa para el control de calidad en formulaciones que contienen bajos porcentajes de principio activo.

En conjunto, este estudio valida la técnica de llenado de moldes o blísteres mediante impresión 3D como una herramienta prometedora para la producción personalizada de pastillas de baclofeno, especialmente en pacientes con disfagia. La impresión directa sobre blísteres se consolidó como una estrategia eficiente, minimizando el riesgo de contaminación cruzada, rotura o pérdida del principio activo por

manipulación o transporte. Por otro lado, el estudio también resalta la importancia de implementar PAT que permitan verificar la dosis de cada unidad sin necesidad de destruirla, facilitando así su futura aplicación clínica en entornos hospitalarios.

6. Bibliografía

1. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(12):1380-90.e2.
2. Confavreux C, Compston AJMsms. The natural history of multiple sclerosis. 2009:183.
3. Morell MGC, Méndez JF, Sabatier CA, Hernández KCJIM. Demyelinating pseudotumor as a variant of multiple sclerosis. 2020;12(1).
4. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell journal*. 2017;19(1):1-10.
5. Solaro C, Rezzani C, Trabucco E, Amato MP, Zipoli V, Portaccio E, et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: An Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;331(1):94-7.
6. Lancaster J. Dysphagia: its nature, assessment and management. *British Journal of Community Nursing*. 2015;20(Sup6a):S28-S32.
7. Kelly J, D'Cruz G, Wright D. A Qualitative Study of the Problems Surrounding Medicine Administration to Patients with Dysphagia. *Dysphagia*. 2009;24(1):49-56.
8. Kelly J, Wright D, Wood J. Medicine administration errors in patients with dysphagia in secondary care: a multi-centre observational study. 2011;67(12):2615-27.
9. Elbadawi M, McCoubrey LE, Gavins FKH, Ong JJ, Goyanes A, Gaisford S, et al. Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines. *Advanced drug delivery reviews*. 2021;175:113805.
10. Patel H, Raje V, Maczko P, Patel K. Application of 3D printing technology for the development of dose adjustable geriatric and pediatric formulation of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;655:123941.

11. Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, Gaisford S, Basit AW, Tuleu C, et al. I spy with my little eye: a paediatric visual preferences survey of 3D printed tablets. 2020;12(11):1100.
12. Carou-Senra P, Rodríguez-Pombo L, Monteagudo-Vilavedra E, Awad A, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, et al. 3D printing of dietary products for the management of inborn errors of intermediary metabolism in pediatric populations. 2023;16(1):61.
13. Fastø MM, Genina N, Kaae S, Kälvemark Sporrøng SJIJoCP. Perceptions, preferences and acceptability of patient designed 3D printed medicine by polypharmacy patients: a pilot study. 2019;41(5):1290-8.
14. Seoane-Viaño I, Trenfield SJ, Basit AW, Goyanes A. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2021;174:553-75.
15. Kotta S, Nair A, Alsabeelah N. 3D Printing Technology in Drug Delivery: Recent Progress and Application. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(42):5039-48.
16. Awad A, Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D printing: Principles and pharmaceutical applications of selective laser sintering. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;586:119594.
17. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. *Journal of Controlled Release*. 2021;332:367-89.
18. Firth J, Basit AW, Gaisford SJDpop. The role of semi-solid extrusion printing in clinical practice. 2018:133-51.
19. Aita IE, Breitzkreutz J, Quodbach J. Investigation of semi-solid formulations for 3D printing of drugs after prolonged storage to mimic real-life applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;146:105266.

20. Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, et al. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. 2019;16(10):1081-94.
21. Vithani K, Goyanes A, Jannin V, Basit AW, Gaisford S, Boyd BJ. A Proof of Concept for 3D Printing of Solid Lipid-Based Formulations of Poorly Water-Soluble Drugs to Control Formulation Dispersion Kinetics. *Pharmaceutical Research*. 2019;36(7):102.
22. Majekodunmi SOJAjom, sciences m. A review on lozenges. 2015;5(2):99-104.
23. Pothu R, Yamsani MRJI. Lozenges formulation and evaluation: A review. 2014;1:290-4.
24. Sammaraiee Y, Yardley M, Keenan L, Buchanan K, Stevenson V, Farrell R. Intrathecal baclofen for multiple sclerosis related spasticity: A twenty year experience. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019;27:95-100.
25. Bass B, Weinshenker B, Rice GPA, Noseworthy JH, Cameron MGP, Hader W, et al. Tizanidine Versus Baclofen in the Treatment of Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 1988;15(1):15-9.
26. Verduzco-Gutierrez M, Raghavan P, Prunte J, Moon D, List CM, Hornyak JE, et al. AAPM&R consensus guidance on spasticity assessment and management. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2024;16(8):864-87.
27. Kent CN, Park C, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(12):1740-55.
28. Hleihil M, Vaas M, Bhat MA, Balakrishnan K, Benke DJFiMN. Sustained baclofen-induced activation of GABA B receptors after cerebral ischemia restores receptor expression and function and limits progressing loss of neurons. 2021;14:726133.

29. Newberry NR, Nicoll RA. Direct hyperpolarizing action of baclofen on hippocampal pyramidal cells. *Nature*. 1984;308(5958):450-2.
30. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, Coldiron L, Udipi A, Nohrn L, et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. 2021;9:20503121211022197.
31. Bendicho-Lavilla C, Rodríguez-Pombo L, Januskaite P, Rial C, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, et al. Ensuring the quality of 3D printed medicines: Integrating a balance into a pharmaceutical printer for in-line uniformity of mass testing. 2024;92:105337.
32. Muhindo D, Elkanayati R, Srinivasan P, Repka MA, Ashour EAJAP. Recent advances in the applications of additive manufacturing (3D printing) in drug delivery: a comprehensive review. 2023;24(2):57.
33. Yang TL, Szewc J, Zhong L, Leonova A, Giebułtowski J, Habashy R, et al. The use of near-infrared as process analytical technology (PAT) during 3D printing tablets at the point-of-care. *Int J Pharm*. 2023;642:123073.
34. Kandpal LM, Park E, Tewari J, Cho B-KJJoBE. Spectroscopic techniques for nondestructive quality inspection of pharmaceutical products: A Review. 2015;40(4):394-408.
35. Suárez-González J, Díaz-Torres E, Monzón-Rodríguez CN, Santoveña-Estévez A, Fariña JBJP. Revolutionizing three-dimensional printing: enhancing quality assurance and point-of-care integration through instrumentation. 2024;16(3):408.
36. Deon M, dos Santos J, de Andrade DF, Beck RCR. A critical review of traditional and advanced characterisation tools to drive formulators towards the rational development of 3D printed oral dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;628:122293.
37. Rosch M, Gutowski T, Baehr M, Eggert J, Gottfried K, Gundler C, et al. Development of an immediate release excipient composition for 3D printing via direct powder extrusion in a hospital. 2023;643:123218.

38. Wahl PR, Fruhmann G, Sacher S, Straka G, Sowinski S, Khinast JG. PAT for tableting: Inline monitoring of API and excipients via NIR spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014;87(2):271-8.
39. Trenfield SJ, Tan HX, Goyanes A, Wilsdon D, Rowland M, Gaisford S, et al. Non-destructive dose verification of two drugs within 3D printed polyprintlets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;577:119066.
40. Díaz-Torres E, Rodríguez-Pombo L, Ong JJ, Basit AW, Santoveña-Estévez A, Fariña JB, et al. Integrating pressure sensor control into semi-solid extrusion 3D printing to optimize medicine manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*: X. 2022;4:100133.
41. Díaz-Torres E, Suárez-González J, Monzón-Rodríguez CN, Santoveña-Estévez A, Fariña JBJP. Characterization and validation of a new 3d printing ink for reducing therapeutic gap in pediatrics through individualized medicines. 2023;15(6):1642.
42. EDQM. 2.9.5. Uniformity of mass of single-dose preparations. 2024. In: *European Pharmacopoeia* [Internet]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 11th ed., Suppl. 11.3 [consultado 19 may. 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/11-8/20905E.htm>.
43. EDQM. 2.9.8. Resistance of Crushing of Tablets. 2024. In: *European Pharmacopoeia* [Internet]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 11th ed., Suppl. 11.3 [consultado 19 may. 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/default/20908E.htm>.
44. EDQM. 2.9.7. Friability of Uncoated Tablets. 2024. In: *European Pharmacopoeia* [Internet]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 11th ed., Suppl. 11.3 [consultado 21 may. 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/default/20907E.htm>.
45. EDQM. 2.9.6. Uniformity of Content of Single-Dose Preparations. 2024. In: *European Pharmacopoeia* [Internet]. Strasbourg. 11th ed., Suppl. 11.3 [consultado 19 may. 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/11-8/20906E.htm>.

46. EDQM. 5.17.1. Recommendations on dissolution testing. 2024. In: European Pharmacopoeia [Internet]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 11th ed., Suppl. 11.3 [consultado 19 may. 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-8/content/default/51701E.htm>.
47. SpecializedRx. Techna SF™ Troche Base with Bitter-Bloc [consultado 2 may. 2025] Disponible en: <https://specializedrx.com/products/techna-sftm-troche-base-w-bitter-bloc>.
48. Rodríguez-Macifeiras X, Bendicho-Lavilla C, Rial C, Garba-Mohammed K, Worsley A, Díaz-Torres E, et al. Advancing medication compounding: Use of a pharmaceutical 3D printer to auto-fill minoxidil capsules for dispensing to patients in a community pharmacy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025;671:125251.
49. Seoane-Viano I, Xu X, Ong JJ, Teyeb A, Gaisford S, Campos-Álvarez A, et al. A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines. 2023;5:100184.
50. Jørgensen AK, Oh YC, Li H, Treffer D, Parhizkar M, Goyanes A, et al. Expediting 3D printed medication development using vacuum compression moulding. *Journal of Controlled Release*. 2025;383:113766.
51. Osei-Yeboah F, Sun CC. Validation and applications of an expedited tablet friability method. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;484(1):146-55.
52. da Silva MN, da Silva JVB, da Fonsêca NF, Oshiro Junior JA, Dantas Medeiros AC. An Overview of Analytical Methods for the Identification and Quantification of Baclofen. 2023;19(5):353-70.
53. Lafeber I, Tichem JM, Ouwerkerk N, van Unen AD, van Uitert JJD, Bijleveld-Olierook HCM, et al. 3D printed furosemide and sildenafil tablets: Innovative production and quality control. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;603:120694.
54. Saito J, Hanawa T, Ozawa A, Matsumoto T, Yoshikawa N, Harada T, et al. Stability Study of Baclofen in an Oral Powder Form Compounded for Pediatric Patients in Japan. *Children (Basel, Switzerland)*. 2022;9(9).

55. Brambilla CRM, Okafor-Muo OL, Hassanin H, ElShaer A. 3DP Printing of Oral Solid Formulations: A Systematic Review. 2021;13(3):358.
56. Klinger J, Daniels R. Assessing a Mass-Based Method for the Preparation of Low-Dosed Paediatric Capsules with Baclofen and Spironolactone. Pharmacy (Basel, Switzerland). 2021;9(1).
57. Tranová T, Pyteraf J, Kurek M, Jamróz W, Brniak W, Spálovská D, et al. Fused Deposition Modeling as a Possible Approach for the Preparation of Orodispersible Tablets. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2022;15(1).
58. Conceição J, Farto-Vaamonde X, Goyanes A, Adeoye O, Concheiro A, Cabral-Marques H, et al. Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-based fast dissolving carbamazepine printlets prepared by semisolid extrusion 3D printing. Carbohydrate Polymers. 2019;221:55-62.
59. Cho H-W, Baek S-H, Lee B-J, Jin H-EJP. Orodispersible polymer films with the poorly water-soluble drug, olanzapine: hot-melt pneumatic extrusion for single-process 3D printing. 2020;12(8):692.
60. Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. Journal of Controlled Release. 2018;269:355-63.
61. Goyanes A, Martinez PR, Buanz A, Basit AW, Gaisford SJJop. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. 2015;494(2):657-63.
62. Buyukgoz GG, Soffer D, Defendre J, Pizzano GM, Davé RNJIJoP. Exploring tablet design options for tailoring drug release and dose via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. 2020;591:119987.

7. Agradecimientos

Me gustaría agradecer a la empresa FABRX por todo el equipo y materiales proporcionados para poder realizar este trabajo de fin de grado. Además agradecer a mi tutor Álvaro Goyanes Goyanes por su orientación y dedicación a lo largo de la realización de este. Su experiencia y disponibilidad fueron fundamentales para el desarrollo del proyecto.

También deseo agradecer al estudiante de doctorado Daniel Grandal González por su ayuda, paciencia y valiosas aportaciones en todo el proceso. Su implicación y consejos han sido de gran utilidad. Finalmente agradezco también a mi familia y amigos por su apoyo incondicional desde siempre y en esta etapa.