(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 828 509**

(21) Número de solicitud: 201931041

(51) Int. CI.:

A61K 9/68 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/42 (2007.01)
B29C 64/10 (2007.01)
B33Y 10/00 (2015.01)
B33Y 30/00 (2015.01)
B33Y 80/00 (2015.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

26.11.2019

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

26.05.2021

(71) Solicitantes:

FUNDACION IDONIAL (100.0%)
Parque Científico y Tecnológico de Gijón, Zona INTRA. Avenida Jardín Botánico 1345
33203 Gijón (Asturias) ES

(72) Inventor/es:

HERRADA MANCHÓN, Helena y
FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, Manuel Alejandro

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

(54) Título: **COMPOSICIÓN PARA LA IMPRESIÓN 3D DE FÁRMACOS SEMISÓLIDOS**

(57) Resumen:

Composición para la impresión 3D de fármacos semisólidos. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en forma de tinta de impresión 3D, que incluye un principio activo farmacéutico, al menos tres coloides y agua purificada. La invención también describe su procedimiento de obtención y su uso en dispositivos de impresión 3D para la dosificación personalizada de fármacos.

ES 2 828 509 A1

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN PARA LA IMPRESIÓN 3D DE FÁRMACOS SEMISÓLIDOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se enmarca en el campo técnico de la farmacia galénica. Específicamente, la invención se refiere a composiciones semisólidas y su uso como tinta en dispositivos de impresión 3D para la dosificación personalizada de fármacos (y/o APIs).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La impresión 3D, conocida también como fabricación aditiva, ha supuesto una revolución en todos los campos tecnológicos. Esta tecnología hace referencia a la creación de un objeto tridimensional mediante la superposición sucesiva de capas de material a partir de un diseño digital. Sus aplicaciones cada vez son más amplias y van desde la generación de objetos sencillos y cotidianos, hasta aplicaciones en sectores de alto impacto como la aeronáutica, la salud o la automoción.

Uno de los últimos sectores en incorporarse a la impresión 3D es el químico-farmacéutico. En este sentido, una de las potenciales aplicaciones más importantes de esta tecnología es la impresión de medicamentos, con un objetivo inicial claro centrado en encontrar formas para la dosificación personalizada de los principios activos presentes en los mismos. De esta forma se puede ajustar la dosis de un principio activo específico en función de las necesidades de cada paciente. Además, la dosificación personalizada podría suponer el punto de partida para otro hito de vital importancia: las multipíldoras. Las multipíldoras permitirían suministrar dosis de diferentes principios activos en un solo comprimido, consiguiendo con ello mejorar el cumplimiento terapéutico y la calidad de vida del paciente al reducir el número de pastillas que ha de ingerir cada día.

La norma ISO 17296-2:2015 describe las tecnologías de impresión 3D comercialmente disponibles que, en la práctica, han demostrado ser útiles y viables en el mercado durante varios años. Aunque se han clasificado siete categorías principales de tecnologías, dentro de los productos farmacéuticos, se han investigado solamente las siguientes:

- Impresión por proyección de aglutinante: proceso de fabricación aditiva en el que un agente líquido aglutinante se deposita selectivamente para unir materiales en polvo.

- Extrusión de material: proceso de fabricación aditiva en el cual el material se dispensa selectivamente a través de una boquilla o un orificio.
  - Modelado por deposición fundida (FDM), en la cual se imprime a partir de un filamento sólido de material termosensible.
  - Extrusión semisólida (SSE), en la cual se imprime mediante materiales semisólidos, como geles o pastas.

- Fusión de lecho de polvo: proceso de fabricación aditiva en el cual la energía térmica funde selectivamente ciertas zonas de un lecho de polvo. Un ejemplo es la sinterización selectiva por láser (SLS), que utiliza la energía laser para la fusión del polvo.

- Fotopolimerización en tanque o cuba**:** proceso de fabricación aditiva en el que un fotopolímero líquido se cura selectivamente en una cuba mediante polimerización activada por luz. Un ejemplo de este tipo de impresión es la esterolitografía (SLA), donde el láser ultravioleta (UV) está enfocado sobre la parte superior del líquido fotopolimerizable.

Aunque dentro de la fabricación aditiva las tecnologías de extrusión de material han sido las más investigadas hasta la fecha, el único medicamento comercializado generado por fabricación aditiva está fabricado mediante impresión por proyección de aglutinante. Este fármaco, de nombre Spritam® (Aprecia Pharmaceuticals, East Windsor, NJ, EEUU), es una pastilla sólida de rápida dispersión que contiene un principio activo para el tratamiento de la epilepsia (levetiracetam). El documento WO2014143935 describe la formulación de este medicamento, que tiene una matriz porosa impresa en 3D que comprende partículas de un tamaño determinado del fármaco, al menos un agente desintegrante, al menos un surfactante y al menos un aglutinante. Spritam® se fabrica en serie como un fármaco convencional, es decir, se producen cientos de pastillas con la misma dosis y el mismo principio activo, lo que hace que no sea posible la fabricación de comprimidos con dosis personalizadas o con mezclas de múltiples principios activos para cualquier enfermo. Aunque se seleccionara una impresión con diferentes dosis del principio activo para adecuarla a pacientes con diferentes necesidades, se requerirían modificaciones tanto en la cadena de producción como en la

formulación del resto de los componentes del medicamento, por lo que la versatilidad de la técnica se vería muy limitada.

Una forma farmacéutica (o forma galénica) es una sustancia o asociación de ellas, que tiene la finalidad de facilitar la administración de fármacos al organismo. Es la disposición física a la que se adaptan los principios activos y los excipientes presentes en un medicamento. Las formas farmacéuticas, según su estado físico, pueden ser líquidas (jarabes, elixires, lociones, tinturas…), sólidas (granulados, polvos, obleas, sellos, óvulos, cápsulas, supositorios…), semisólidas (pomadas, geles, cremas, pastas…) o gaseosas (inhaladores, pulverizadores, aerosoles…).

El documento EP1503741 describe una forma de dosificación compuesta por un núcleo que contiene un principio activo y una capa externa que bloquea su liberación, pero permite su difusión una vez activada, lo que permite el control de la liberación del fármaco. Se trata de una forma farmacéutica sólida, tipo comprimido, cuya novedad reside en el perfil de liberación del API. Las formas farmacéuticas sólidas se definen como preparaciones farmacéuticas que comprenden una dosis de uno o varios ingredientes activos, obtenidas por la compresión uniforme de partículas y moldeado que deben deglutirse enteras. El hecho de tener que ingerirse enteras es un inconveniente para los pacientes con problemas para tragar o no cooperativos, como son, por ejemplo, niños y ancianos. Esto puede resultar un problema grave, dado que puede comprometer seriamente el cumplimiento, por parte del paciente, del tratamiento prescrito por el médico, comprometiendo su cura. Esta falta de deseo de deglutir formas sólidas también es común en adultos sanos, que por falta de confianza no lo comunican a su médico y acaban fracasando en su tratamiento sin que el doctor pueda considerar otras alternativas.

También son conocidos sistemas que describen composiciones y procedimientos de fabricación basados en técnicas de fotopolimerización. Por ejemplo, en el documento CN106008850 se describe un hidrogel capaz de ser cargado con diferentes principios activos y fabricado por impresión por estereolitografía (SLA). La estereolitografía requiere el uso de una resina líquida que polimeriza mediante un haz láser. Eso significa, por un lado, que la resina no ha de ser tóxica ni representar un problema si un paciente la ingiere, y ha de asegurarse una completa eliminación de la misma, lo cual supone una difícil tarea porque todavía no hay una normativa regule este proceso ni los porcentajes aceptables de resina “residual” en el medicamento. Por otro lado, el efecto del láser sobre el principio activo conlleva

un riesgo de modificación de su estructura química y/o descomposición de este que debe ser bien analizado.

Otros sistemas describen composiciones y procedimientos de fabricación basados en técnicas de extrusión por filamento fundido (FDM). Por ejemplo, el documento WO2019025857 describe un filamento para impresión 3D que comprende un material sustrato que contiene más del 40% de un polímero lineal soluble en agua, y un ingrediente activo integrado en dicho material. La alimentación de este sistema es un filamento que debe ser calentado por encima de su temperatura de fusión para generar la presentación farmacéutica final. En el documento WO2019030109 se describe también un método y un aparato para la fabricación de formas de dosificación por fabricación aditiva mediante filamento fundido. En ambos casos se trata de formas farmacéuticas sólidas (tipo pastilla), que deben deglutirse enteras, lo que conlleva los inconvenientes indicados anteriormente para este tipo de forma farmacéutica. Además, existe un riesgo inherente a esta metodología, que es someter a temperaturas muy elevadas a los APIs, lo que puede derivar en pérdida de actividad.

Otras composiciones y sistemas de fabricación conocidos en el estado del arte son los descritos en el documento WO2018028972. Este documento describe un método de fabricación que utiliza dos fluidos en el que al menos uno de ellos contiene un principio activo. Los dos fluidos se fusionan para formar una mezcla que se deposita en forma de un material auto-curable, es decir, que sufre un proceso químico que supone el endurecimiento del material sin necesidad de un aditivo químico externo o radiación ultravioleta, preferiblemente de curado rápido y en condiciones atmosféricas. Estos flujos son generados por un cabezal con boquilla específica, y fusionados en un proceso dinámico. Este es un proceso de impresión por proyección de aglutinante, que se realiza *in situ* y en un solo paso, para producir formas farmacéuticas sólidas.

También se han descrito sistemas de impresión 3D de medicamentos mediante extrusión semisólida (SSE), como polipíldoras sólidas con distintos APIs en cada una, en las que se busca la modificación del perfil de liberación del fármaco. Los medicamentos se imprimen mediante pastas que requieren de tiempos de secado para que se solidifique completamente; concretamente, han de mantenerse 24 horas en un secador de vacío a 40 ºC hasta que se elimina el disolvente (Khaled SA *et al*., 2015. Int J Pharm 494, 643-50). Este periodo de secado puede comprometer la estabilidad de algunos APIs, además de retrasar la toma de la medicación por parte del paciente y necesitar de mayores tiempos de preparación de las dosificaciones.

Todas las composiciones y procedimientos de fabricación de medicamentos 3D conocidos en el estado del arte permiten fabricar los productos farmacéuticos en forma de dosificaciones sólidas.

Por lo tanto, es necesario encontrar una forma farmacéutica que permita dosificar de forma personalizada los principios activos sin que comprometan la actividad del principio activo que contienen, que sean seguros (es decir, no haya trazas de resinas o materiales con potencial toxicidad o cuya toxicidad no ha sido probada), y que además sean aptos para personas con incapacidad o falta de deseo de deglutir formas farmacéuticas sólidas.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Esquema de funcionamiento de un sistema de extrusión de una impresora 3D. Entre paréntesis se indican los números que se corresponden con cada elemento del sistema. El cabezal se mueve en los tres ejes (X, Y, Z) para imprimir la figura.

Figura 2. Figura impresa con tinta de impresión de acuerdo con la Fórmula B.

Figura 3. Formas farmacéuticas impresas. A. Porcentaje de relleno 65 %. B. Porcentaje de relleno 80 %.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La solución a los problemas detectados en el estado del arte es una tinta para impresión 3D cuya composición produce formas farmacéuticas semisólidas, de tipo hidrogel, una vez impresas. Estas formas farmacéuticas se caracterizan por ser masticables y tener dosis y formas adaptadas a medida de cada paciente.

Un forma farmacéutica semisólida o hidrogel se refiere a un objeto que tiene una viscosidad y rigidez intermedia entre un elemento sólido y uno líquido. En una realización preferida, la forma semisólida es adecuada para la ingesta y permite deglutirla entera, trocearla o masticarla sin esfuerzo con las encías o los dientes. Un hidrogel (HG) es un material polimérico entrecruzado, de origen natural o sintético, en forma de red tridimensional que

cuando entran en contacto con el agua se hinchan y forman compuestos elásticos, blandos y flexibles (Reyes Ortega F *et al.*, 2012. Biomecánica 20; 7-19).

En una realización, la presente invención se refiere a una tinta de impresión 3D que comprende un principio activo farmacéutico, al menos tres hidrocoloides y agua purificada. Los al menos tres hidrocoloides son excipientes esenciales de la composición. En una realización más preferida, los tres hidrocoloides son gelatina, carragenato iota y goma xantana. En otra realización preferida, la composición puede comprender excipientes auxiliares que mejoran las características organolépticas y la palatabilidad de la composición farmacéutica. En una realización más preferida, los excipientes auxiliares se seleccionan del grupo que comprende almidón de maíz, edulcorante, esencia y un colorante alimentario, o una combinación de los mismos. La tinta de impresión 3D aquí descrita puede considerarse como una composición farmacéutica.

En una realización preferida, el uno o más principios activos (API) de la tinta de impresión 3D se selecciona entre uno o más principios activos solubles en agua o en suspensión.

En una realización todavía más preferida, los principios activos se seleccionan, sin por ello limitar el alcance de la invención, del grupo que comprende los APIs solubles en agua ranitidina hidrocloruro, flecainida acetato, enalaprilo maleato, n-acetilcisteina, paracetamol, cetirizina dihidroclorurlo, digoxina, gentamicina sulfato o neomicina sulfato. En una realización más preferida, el API es ranitidina hidrocloruro.

La ranitidina hidrocloruro o raditinina HCl (número de acceso Drugbank DBSALT000487) es un principio activo que antagoniza los receptores H_2 de la histamina de las células parietales del estómago, inhibiendo la secreción estimulada y basal de ácido gástrico y reduciendo la producción de pepsina. Este compuesto está indicado en el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante, esofagitis péptica y tratamiento de los síntomas asociados, profilaxis de hemorragia gastrointestinal debida a úlceras de estrés, en pacientes con riesgo de aspiración ácida (síndrome de Mendelson) o en pacientes obstétricas durante el parto. En niños se usa como tratamiento a corto plazo de úlcera péptica y tratamiento de reflujo gastroesofágico. La ranitidina se comercializa en forma de comprimidos que se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar (Fuente: Vademecum). En una realización preferida, la raditinina HCl se emplea a una dosis entre 30 mg y 600 mg, en función de la edad y del peso del paciente y de la patología a tratar. En una realización preferida, la

concentración de ranitidina HCl en la tinta está entre el 3 % y el 15 % respecto al peso de total la tinta (p/p). La dosis dependerá del paciente a tratar (por ejemplo, adultos o niños). En una realización más preferida, la ranitidina HCl está a una concentración entre el 3,3 % y el 3,5 % respecto al peso total de la tinta. Esta concentración preferida está dirigida a la población pediátrica.

El carragenano iota (i-carragenano) o carragenato iota es un agente gelificante formado por cadenas con unidades alternas de galactosa con un grupo sulfato en el carbono 4 y de anhidrogalactosa con un grupo sulfato en el carbono 2, unidas por enlaces alternos α(1-3) y β(1-4). Se encuentran de forma natural rellenando los huecos en la estructura de celulosa de las pareces celulares de algunas algas rojas, como por ejemplo *Chondrus crispus* o algas del género *Euchemia*. Para que pueda usarse como gelificante, las cadenas deben tener un peso molecular a partir de 100.000 Da. Los carragenanos son solubles en caliente, a partir de 70 ºC y se mantienen en disolución al enfriar, si se encuentran en forma de sal sódica. Los geles de carragenano son reversibles térmicamente. El i-carragenano forma geles en presencia de iones calcio, geles que son elásticos, resistentes, sin tendencia a la sinéresis y que resisten la congelación. Además, este tipo de carragenano mejora las propiedades de los geles de almidón. En una realización preferida, el carragenano-i se emplea a una concentración superior al 2 % p/p respecto al peso total de la tinta. Una tinta con un contenido de carragenano iota inferior al 2 %, no reproduce con fidelidad la estructura deseada ni mantiene la forma al ser impresas. En una realización más preferida, la composición comprende carragenano-i a una concentración entre el 2 % y el 4 % (p/p).

La goma xantana es un polisacárido extracelular producido por la bacteria *Xantomonas campestris B*-1459 usado como espesante por su estabilidad en un amplio rango de pH, concentración de sales y temperaturas. En una realización preferida, la goma xantana se emplea a una concentración entre 0,25 – 0,50 % p/p respecto al peso total de la tinta. Por debajo de una concentración de 0,25 % no se obtiene la elasticidad necesaria, ni la textura semisólida de la composición de la invención a temperatura ambiente. Valores por encima de 0,50 % dificultan la eliminación de burbujas de la fórmula, lo cual es contraproducente porque afecta al peso final de la figura y, por tanto, a la dosificación del medicamento.

La gelatina es un producto derivado del colágeno animal, soluble en agua. En una realización preferida, la concentración de la gelatina en la tinta de impresión 3D es del 5 y 8 % p/p respecto al peso total de la tinta. Valores inferiores al 5 % pueden producir problemas de sinéresis de la composición (separación de fases). Los valores más cercanos al 8 % hacen que las

composiciones se manipulen mejor. En una realización más preferida, la composición comprende gelatina tipo A.

Un edulcorante líquido, es cualquier sustancia, natural o artificial que sirve para dotar de sabor dulce a un alimento o producto que de otra forma tiene sabor amargo o desagradable. Se puede usar cualquier edulcorante apto para alimentación en forma líquida, como por ejemplo, brazzeina, curculina, eritritol, fructosa, glicirricina, glicerol, hidrolizados de almidón hidrogenado, lactitol, luo han guo, mabilina, maltitol, maltooligosacáridos, manitol, miraculina, monelina, pentadina, sorbitol, Stevia, tagatosa, taumatina, xilitol, acesulfamo K, advantamo, alitame, aspartamo, ciclamato, dulcina, glucina, isomalt, neohesperidina hidrocalcona, neotame, P-4000, sacarina, sal de aspartamo-ascesulfamo, sucralosa o inulina, entre otros. En una realización preferida, el edulcorante se selecciona de ciclamato y sacarina. En una realización preferida, el edulcorante líquido se emplea a una concentración entre el 0 y el 3,5 % p/p respecto al peso total de la tinta.

A efectos de la presente invención, la esencia es cualquier aditivo alimentario que mejora las características organolépticas de un producto que va a ser ingerido. En una realización preferida, la esencia puede ser de origen natural o artificial a una concentración entre 0,1 - 0,5 % p/p respecto al peso total de la tinta. Como ejemplo, pero sin que ello sirva para limitar la invención, la esencia puede seleccionarse del grupo que comprende esencia de fresa, esencia de naranja, esencia de vainilla, esencia de limón, esencia de menta, entre otros. En una realización más preferida, la esencia es esencia de fresa.

Los colorantes alimentarios son un tipo de aditivos alimentarios que proporcionan color a los alimentos. El colorante alimentario puede seleccionarse entre cualquier colorante no nocivo. Como ejemplo, pero sin que ello sirva para limitar la invención, el colorante alimentario se selecciona del grupo que comprende curcumina, riboflavina, lactoflavina, fosfato de lactoflavina, indigotina, clorofilas A y B, complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas, carotenoides, xantofilas, betanina, antocianinas, carbonato de calcio u óxido de hierro. En una realización preferida, el colorante alimentario se emplea a una concentración entre 0 y 0,5 % p/p respecto al peso total de la tinta.

El agua purificada es agua potable que se ha sometido a algún proceso de purificación para poder lograr los estándares de calidad y ser apta para su uso en farmacias y laboratorios. Además, cumple con las normativas internacionales que hacen referencia al agua, como la ISO 3696. Esta agua está libre de cloro y de otras sustancias químicas. Los sistemas de

purificación pueden ser mediante filtrado, ósmosis inversa o cualquiera conocido por un experto en el sector.

El almidón o fécula de maíz es una macromolécula compuesta por dos polisacáridos: la amilosa (25 %) y la amilopectina (75 %). El almidón se utiliza como excipiente auxiliar, para mejorar la textura y la palatabilidad de la fórmula. En una realización preferida, la concentración de almidón de maíz en la composición está comprendida entre 5 y 8 % p/p respecto al peso total de la tinta. En una realización todavía más preferida, la concentración de almidón de maíz es del 5 % p/p. Valores superiores al 8 % de almidón provocan que la figura impresa por tecnología 3D pierda fidelidad respecto al diseño deseado, al aumentar demasiado la viscosidad del producto impreso, mientras que una concentración inferior al 5 % produce figuras menos agradables al gusto.

En una realización preferida, la tinta de impresión 3D comprende una concentración entre el 3,0 % y el 15,0 % p/p de ranitidina hidrocloruro, 2 - 4 % p/p de carragenano iota, 0,25 – 0,50 % p/p de goma xantana, 5 - 8 % p/p de gelatina tipo A, 0 - 3,5 % p/p de edulcorante líquido, excluyendo el 0, 0,1 - 0,5 % de esencia de fresa, 0 - 0,5 % de colorante alimentario excluyendo el 0 y agua purificada. En una realización más preferida, la composición comprende además 5 - 8 % p/p de almidón de maíz. Todos los porcentajes de los ingredientes son respecto al peso total de la tinta.

La composición de la invención tiene la característica de tener estado líquido a una temperatura comprendida entre 30 y 40 ºC y solidificarse cuando su temperatura está por debajo de los 25 ºC. Debido a los hidrocoloides presentes en su composición, a temperatura ambiente esta composición tiene un estado semisólido. Como estado semisólido se refiere a una composición que tiene una viscosidad y rigidez intermedia entre un material sólido y un material líquido. En la presente invención, la consistencia semisólida está más cerca de un material sólido, dado que es estable, mantiene su forma y tiene una estructura gomosa. Esta estructura tiene la ventaja que la composición es masticable, lo me mejora la deglución del medicamento, especialmente en los grupos de pacientes con mayores problemas al tragar, como son los pacientes pediátricos y geriátricos.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica en forma de tinta de impresión 3D tal como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

a) poner en contacto 5 – 8 % p/p de gelatina y 5-7 veces de agua purificada respecto del peso de la gelatina, a temperatura ambiente durante 10 - 20 minutos para obtener una gelatina hidratada;

b) calentar la gelatina hidratada de la etapa a) a 40 ± 2 ºC;

c) añadir una solución de principio activo farmacéutico (API) en agua purificada a temperatura ambiente a una mezcla de i-carragenano al 2 – 4 % p/p y goma xantana al 0,25 – 0,50 % p/p, ambos porcentajes respecto al peso total de la tinta, en agua purificada a 35 – 40 ºC y agitar para obtener una mezcla homogénea;

d) añadir la gelatina hidratada de la etapa b) a la mezcla homogénea de la etapa c) para obtener una segunda mezcla;

e) añadir a la segunda mezcla de la etapa d) 0,1 – 0,5 % p/p de una esencia, 0 – 3,5 % p/p excluyendo el 0 de colorante, 0 – 0,5 % p/p excluyendo el 0 de edulcorante, siendo los porcentajes respecto al peso total de la tinta, y mezclar suavemente;

f) incubar durante 30 - 60 minutos a 40 – 45 ºC para obtener la tinta de impresión.

En la etapa a), la gelatina se añade a un volumen de agua entre 5 y 7 veces su peso. En una realización preferida, se añade un volumen de agua fría purificada 6 veces el peso de la gelatina. En una realización preferida, la gelatina en el paso a) es gelatina tipo A. La hidratación de la gelatina en el paso tiene lugar a temperatura ambiente. En la etapa b) el incremento de la temperatura produce que la gelatina hidratada se funda.

Los principios activos que formen parte de la composición farmacéutica deben disolverse en agua purificada en la etapa c). En una realización preferida, el API es ranitidina hidrocloruro. En una realización más preferida, la concentración de ranitidina hidrocloruro es 3 - 15 % (p/p). En una realización todavía más preferida, la concentración de ranitidina hidrocloruro es de 3,3 – 3,5 % (p/p) para sujetos a partir de 5 años de edad. Opcionalmente, el procedimiento puede incluir una etapa adicional en la que se añade almidón a la disolución del API como excipiente auxiliar. En una realización preferida, el almidón es almidón de maíz, preferiblemente a una concentración del 5 - 8 % p/p respecto al peso total de la tinta. En este caso, la mezcla de la disolución del API y el almidón debe agitarse de forma constante y no vigorosa hasta su uso para que el almidón no precipite y la suspensión sea homogénea. A continuación, se disuelven el i-carragenano y la goma xantana juntos en agua purificada a 35 - 40 ºC. El principio activo/principios activos disueltos se añaden a esta mezcla de forma gradual. La mezcla se agita hasta que esté homogénea y forme una pasta.

En la etapa d) se añade la gelatina hidratada y fundida de la etapa b) a la mezcla de la etapa c). Es importante que la adición de la gelatina tenga lugar en agitación continua para que los ingredientes se combinen homogéneamente, pero suave, para evitar la formación de burbujas o espuma que posteriormente afecten a la textura de la composición.

A continuación, se añade a la mezcla el resto de los excipientes (esencia, colorante y edulcorante) en cualquier orden, y se mezclan suavemente hasta que la mezcla obtenida sea homogénea (etapa e)). Finalmente, en la etapa f), se retira la agitación y se incuba la mezcla durante 30 – 60 minutos a 40 - 45 ºC hasta que no haya burbujas.

Otra realización de la invención se refiere al uso de la tinta de impresión 3D tal y como se ha definido anteriormente, o la composición obtenida del procedimiento descrito, como tinta para una impresora 3D por extrusión semisólida.

Otra realización de la invención se refiere a tinta para impresión 3D por extrusión semisólida que comprende: 2 – 4 % p/p carragenano iota (i-carragenano), 0.25 - 0.50 % p/p goma xantana, 5 - 8 % p/p gelatina, 0 - 3,5 % edulcorante líquido excluyendo el 0, 0,1 - 0,5 p/p % esencia, 0 - 0,5% p/p colorante excluyendo el 0 y agua purificada. En una realización preferida, la tinta de impresión adicionalmente comprende 5 – 8 % p/p de almidón de maíz. Todos los porcentajes de los ingredientes son respecto al peso total de la tinta.

Otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para fabricar una forma farmacéutica caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

a) rellenar un primer cartucho con la tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las realizaciones anteriores, que comprende un primer principio activo a una temperatura entre 34 – 40 ºC;
b) introducir el cartucho de la etapa a) en el extrusor de una impresora 3D;
c) ajustar la temperatura del extrusor de la impresora a 35 – 37 ºC y la temperatura de una base de impresión a 15 – 19 ºC;
d) imprimir la forma farmacéutica.

En una realización más preferida, la invención se refiere a un procedimiento para fabricar una forma farmacéutica, caracterizado porque comprende las etapas siguientes adicionales:

e) rellenar un segundo cartucho con la tinta de impresión 3D con un segundo principio activo de acuerdo con una de las realizaciones anteriores a una temperatura entre 34 – 40 ºC;

f) introducir el cartucho de la etapa e) en el extrusor de una impresora 3D;
g) ajustar la temperatura del extrusor de la impresora a 35 – 37 ºC y la temperatura de una base de impresión a 15-19 ºC;
h) imprimir la segunda parte de la forma farmacéutica.

Este procedimiento permite obtener formas farmacéuticas que comprenden más de un principio activo en una misma unidad posológica. Para ello se formulan por separado dos tintas de impresión 3D de acuerdo con las realizaciones anteriores: la tinta 1 con un API 1, la tinta 2 con un API 2 y así sucesivamente. En el momento de la impresión se cargan los cartuchos en la impresora (cada uno con una tinta diferente, en función del número de APIs de la dosificación), cada cartucho en su extrusor. Después de la impresión se genera una figura que se corresponde con una forma farmacéutica que comprende APIs deseados, pero cada uno en una composición diferente, sin que se mezclen entre ellos en la figura impresa. La impresión de cada API en una misma figura puede tener lugar de múltiples formas: una capa de cada tinta, el centro de la figura de una primera tinta 1 y un recubrimiento de una segunda tinta 2, etc.

Los cartuchos en la etapa a) no deben tener aire en su interior para evitar defectos en la figura. Previamente al procedimiento de impresión, el cartucho cargado con la composición se puede mantener entre 34 y 40 ±2 ºC en un baño, con el fin de que alcance una temperatura homogénea en todo el cartucho y así poder imprimir a la temperatura a la que se configure el extrusor de la impresora. Mientras los cartuchos no se estén utilizando, pueden conservarse a 4 – 8 ºC.

La invención también se refiere a las formas farmacéuticas obtenidas de los procedimientos anteriores. En una realización preferida, la forma farmacéutica comprende 2 – 4 % p/p carragenano iota (i-carragenano), 0,25 – 0,50 % p/p goma xantana, 5 - 8 % p/p gelatina, 0 - 3,5 % edulcorante líquido excluyendo el 0, 0,1 - 0,5 p/p % esencia, 0 - 0,5% p/p colorante excluyendo el 0 y agua purificada. En una realización más preferida, la figura también comprende 5 – 8 % p/p de almidón de maíz. Todos los porcentajes de los ingredientes son respecto al peso total de la forma farmacéutica.

La dosis específica del API o APIs presente en la forma farmacéutica (o unidad posológica) impresa dependerá de las necesidades cada paciente. La concentración del API o APIs en la tinta variará en función si dicha forma farmacéutica (o unidad posológica) se van a administrar en pacientes pediátricos o en adultos. La concentración del uno o más principios activos en la

tinta no determina la dosis farmacéutica a administrar en un paciente. Lo que determina la dosis es la forma final impresa.

La impresión 3D requiere un diseño previo, que puede realizarse mediante un programa de modelado (tipo CAD, diseño asistido por ordenador), para crear una representación tridimensional del objeto a imprimir. El programa de modelado genera un archivo que puede ser tipo STL (STereoLitography), VRML (lenguaje de modelado de realidad virtual) o AMF (formato de fabricación aditiva) entre otros. En el caso de la impresión de varios API en una misma figura, se requiere un conocimiento exhaustivo de estos programas, dado que el diseño de figuras que comprenden dos o más materiales y requieren de impresoras con más de un extrusor para poder trabajar de forma eficiente, pues no es viable cambiar el cartucho cada vez que se cambia de parte de la figura. En una realización preferida, el diseño del objeto se guarda en formato STL. A continuación, se realiza el proceso de rebanado o laminado (*slicing*) mediante un programa externo (por ejemplo, slic3r o cura 3D entre otros) o un programa propio de la impresora 3D. Este proceso es automático e implica cortar la figura en varias capas sucesivas y registrar la información contenida dentro de cada capa para que posteriormente la impresora pueda ejecutar las trayectorias correspondientes. En este paso es posible ajustar los parámetros de impresión, que condicionarán la apariencia de la figura resultante (peso, densidad, resistencia…).

Otra realización de la invención se refiere a la forma farmacéutica obtenida en los procedimientos de las realizaciones anteriores, para uso el tratamiento de una enfermedad.

Otra realización de la invención se refiere a la forma farmacéutica obtenida en los procedimientos de las realizaciones anteriores, para uso en el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis de hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante, esofagitis péptica, profilaxis de hemorragia gastrointestinal, tratamiento de pacientes con riesgo de aspiración ácida o pacientes obstétricas durante el parto en adultos.

En otra realización, la forma farmacéutica obtenida en los procedimientos de las realizaciones anteriores es para uso en el tratamiento de úlcera péptica y tratamiento de reflujo gastroesofágico en pediatría.

En otra realización, la dosificación obtenida en los procedimientos de las realizaciones anteriores es para uso en la administración oral o sublingual de un paciente.

La **figura 1** muestra un sistema de extrusión (1) de una impresora 3D. La tinta de impresión 3D de la invención (o composición farmacéutica) presente en el cartucho contenedor (3) tiene un carácter termorreversible, es decir, pasa de líquido a sólido al enfriar. Esta propiedad se aprovecha para que la composición farmacéutica pueda usarse como tinta de impresión, que fluye caliente a través del extrusor (4) del cabezal (2) de la impresora y se deposita sobre la base de impresión (7) donde se enfría y recupera la rigidez para soportar el peso de las siguientes capas de la figura. El sistema de regulación de temperatura del extrusor (5) permite seleccionar la temperatura a la que la tinta de impresión sale a través de la boquilla (6). La figura impresa (8) se solidifica en la base de impresión (7) a medida que se depositan las capas de la tinta en la base.

La tinta de impresión 3D de la invención permite producir formas farmacéuticas semisólidas con una dosificación personalizada de uno o más principios activos a medida de cada paciente, mediante la variación de los parámetros de fabricación y/o el diseño de la figura. La tecnología de impresión 3D produce medicamentos con una dosis de API precisa en función de su cantidad inicial en la tinta, pero además depende de las dimensiones físicas de la figura a imprimir. Se consigue así una dosificación personalizada del API al ser posible modificar la figura impresa, tanto en tamaño (más tamaño, más dosis) como en porcentaje de relleno de la misma (para un mismo tamaño, una figura con un porcentaje de relleno mayor contiene más dosis). Gracias a la impresión 3D, es posible seleccionar cualquier forma del medicamento impreso en el software asociado a la impresora, lo que permite, por ejemplo, diseños más atractivos y/o de menor tamaño para pacientes pediátricos, en vez de las formas sólidas habituales rígidas y difíciles de tragar.

Las figuras (formas farmacéuticas) obtenidas a partir de la tinta de impresión 3D, impresas con una impresora 3D tienen un peso acorde al tipo de unidad posológica masticable se quiere obtener (generalmente 0,50 g y 2,00 g). De forma lógica, la dosis de un adulto normal será mucho mayor que la de un niño, y por ello, un adulto tomará una pastilla de peso mayor (más cantidad de tinta) y un niño una más pequeña. A modo ilustrativo, y sin que por ello sirva para limitar la invención, una formulación que comprenda 1,004 mg de ranitidina HCl por cada 30 g de tinta está indicada para que un niño de aproximadamente 5 años tome dos pastillas de 0,80 - 0,90 g. Si este mismo niño tuviera bajo peso y necesitase menor dosis, podrían hacerse figuras de 0,50 - 0,60 g y si estuviera sufriendo una recaída o una fase aguda de una patología, podrían producirse formas farmacéuticas de hasta 2,00 g para suplir sus requerimientos. Las formas farmacéuticas de la presente invención permiten adaptar la concentración de cada

principio activo a las necesidades específicas de cada paciente, permitiendo un tratamiento personalizado.

Las ventajas de los medicamentos (formas farmacéuticas) obtenidos mediante tecnología de impresión 3D descritos anteriormente son:

- Aumento de la adherencia al tratamiento y la aceptación por parte del paciente (sobre todo en pacientes pediátricos). Tomar varios medicamentos al día resulta difícil para los niños polimedicados, sobre todo si se trata de formas farmacéuticas orales sólidas. La posibilidad de administrar más de un fármaco a la vez en un hidrogel y con una forma atractiva para ellos, disminuiría el impacto psicológico y social de la enfermedad a la vez que crecería sustancialmente la aceptación del tratamiento.

- Mejora de la calidad de vida de los pacientes con disfagia. Tomar un hidrogel de forma directa resulta mucho más cómodo y sencillo para el paciente con este tipo de limitación. Se evitan, además, procesos como la apertura indebida de cápsulas duras o la trituración manual de comprimidos, que además de perjudicar notablemente la formulación del medicamento (Parodi *et al.*, 2015. Journal of the American College of Cardiology, 65: 511–512) resulta difícil en la mayoría de los casos.

- Posibilidad de potenciar la vía de administración sublingual: La vía sublingual tiene ventajas farmacocinéticas sobre la vía oral. La principal es la rapidez en el proceso de absorción, obteniéndose concentraciones plasmáticas de principio activo a los 3 minutos de la administración (Blumenthal *et al.*, 1977 Br J Clin Pharmacol. 1977 (2):241-2; Marseglia *et al.*, 2009 Ital J Pediatr. 2009 35(1):31) convirtiéndose en una vía ideal para el tratamiento de afecciones de urgencia como la angina de pecho, la ansiedad o el dolor agudo. Se ha de tener en cuenta, también, que esta vía no tiene efecto de primer paso hepático, por lo que se evita la posible alteración del fármaco o su inactivación gastrointestinal o hepática y resulta un camino potencial de estudio para APIs que por culpa de este fenómeno metabólico deben administrarse por otras vías con mayor dificultad de uso, como la intravenosa o la intramuscular.

- Posibilidad de suplir deficiencias nutricionales u otras carencias a la vez que se medica al paciente. Determinadas avitaminosis o niveles bajos de oligoelementos, por ejemplo, podrían tratarse a la vez que se administra un fármaco para una afección determinada.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Elaboración de la composición

Tabla 1: Componentes de la composición

Componente	**Nombre comercial**	**Proveedor**	**Lote**
Ranitidina hidrocloruro	-	Fagron Iberica SAU	18F08-B01-352568
Carragenato iota	Gelificación Iota	Texturas®	L6329
Goma xantana	-	Fagron Iberica SAU	L18030182
Gelatina de piel porcina	-	SIGMA - ALDRICH	#SLBT2992
Almidón de maíz	Maizena®	Unilever	L81970M776
Edulcorante líquido	Ciclamato y Sacarina sódica para endulzar	Hacendado	28D11/30358
Esencia de fresa	Esencia alimenticia de fresa	Fagron Iberica SAU	18H01-H17-00714
Colorante alimentario	Vahiné Colorantes Alimentarios	McCormick España, S.A.	F062
Agua purificada	-	Fagron Iberica SAU	18G18-T07-058201

Tabla 2: Tinta para impresión (Fórmula A)

Componentes	**Peso (g)**	**[c] (% p/p)**
Ranitidina HCl	1,004	3,35
Carragenato Iota	0,600	2,00
Goma xantana	0,075	0,25
Gelatina tipo A	2,400	8,00
Almidón de maíz	1,500	5,00
Edulcorante líquido	1,000	3,33
Esencia de fresa	0,150	0,50
Colorante alimentario	0,150	0,50
Agua purificada	qsp	
Total	30,000	

Tabla 3: Tinta para impresión (Fórmula B)

Componentes	Peso (g)	[c] t (% p/p)
Ranitidina HCl	1,004	3,35
Carragenato Iota	0,600	2,00
Goma xantana	0,075	0,25
Gelatina tipo A	2,400	8,00
Edulcorante líquido	1,000	3,33
Esencia de fresa	0,150	0,50
Colorante alimentario	0,150	0,50
Agua purificada	qsp	
Total	30,000	

Para la elaboración de ambas fórmulas se pesaron 2,4 g de gelatina tipo A en polvo en un recipiente y se añadieron 15 g de agua purificada a temperatura ambiente, intentando cubrir todo el polvo. Se dejó hidratar la gelatina durante más de 15 minutos y se introdujo el recipiente con la gelatina hidratada en un baño caliente (40ºC aproximadamente) hasta que la gelatina se fundió (se volvió completamente líquida).

A continuación, se pesó el API (ranitidina clorhidrato) y se disolvió en aproximadamente 4 g de agua purificada.

En el caso de la fórmula A, se pesaron 1,500 g de almidón de maíz y se añadieron a la disolución de API. La mezcla se agitó hasta que la solución fue homogénea.

Se pesaron 0,600 g de i-carragenano y 0,075 g de goma xantana en otro recipiente. Se añadieron aproximadamente 4 g de agua purificada atemperada (35 - 40 ºC) para facilitar la mezcla homogénea de componentes. La suspensión de almidón y API se añadió manualmente y agitando suavemente a la mezcla de i-carragenano y goma xantana. La mezcla se mezcló hasta que fue homogénea, formando una pasta densa. Es importante que esta mezcla sea lenta, para evitar la incorporación de aire.

A continuación, se añadió poco a poco la gelatina hidratada y fundida a la mezcla anterior en agitación continua pero suave para evitar la aparición de espuma.

Se pesó 1 g de edulcorante líquido, 0,150 g de esencia de fresa y 0,150 g de colorante alimentario en un mismo recipiente y se añadieron a la mezcla anterior. La composición se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. Una vez homogeneizada, se dejó reposar en un baño a 40 – 45 ºC durante 30 - 60 minutos hasta que no hubo ninguna burbuja generada por la agitación de la mezcla.

Para la elaboración de la Fórmula B el procedimiento fue idéntico al usado para la Fórmula A, pero sin almidón en su composición.

Ejemplo 2. Procedimiento de impresión 3D de un medicamento

Se imprimió el medicamento (o forma farmacéutica) utilizando una impresora de extrusión mecánica de fabricación propia con control de temperatura en el cabezal y en la base de impresión. La impresora utilizó un software de control desarrollado a medida.

En primer lugar, se cargó el modelo 3D de la figura a imprimir en el software de laminado Slic3r. Los ajustes del software determinan la velocidad de impresión, densidad o relleno y resolución. El programa de laminado generó el archivo gcode que leyó y ejecutó el software de control de la impresora posteriormente.

A continuación, se introdujo el cartucho que contenía la tinta formulada (fórmula A o la fórmula B) en el extrusor que estaba a una temperatura comprendida entre 35 y 37 ºC y se ajustó la temperatura de la base de impresión a 15 - 19 ºC.

El proceso de impresión se inició desde el software de control de la impresora, que actúa sobre el mecanismo de extrusión para liberar la tinta formulada sobre la base de impresión capa a capa de acuerdo al modelo 3D introducido y las instrucciones de laminación. La capa de material extruido se enfrió en contacto con la base de impresión de la impresora, pasando a estado sólido. Esta etapa se repitió las veces necesarias hasta que se generó el modelo 3D introducido. Una vez finalizada la impresión, se retiró la figura impresa, que se conservó en nevera (4 – 8 ºC) en un recipiente limpio y seco. Las figuras impresas con esta tinta se pueden conservar más de 24 horas sin perder su forma ni su textura a temperatura ambiente. La conservación es mucho mayor si se mantienen refrigeradas, llegando a perdurar intactas durante semanas.

La **figura 2** muestra una figura impresa mediante el procedimiento anterior. La figura está formulada de acuerdo con la tinta de impresión de la Fórmula B.

Ejemplo 3. Estrategias de personalización de la dosis de un principio activo

3.1 Escala del medicamento

La impresión 3D permite generar, a partir de un mismo diseño o modelo, figuras a distinta escala. De esta forma se consigue una dosificación mayor o menor de un principio activo. A mayor tamaño, mayor peso y mayor dosis. El proceso de escalado se realiza mediante el mismo programa de laminado o cualquier software de control de la propia impresora.

3.2 Porcentaje de relleno de la figura impresa

La dosis de un principio activo puede modificarse manteniendo el tamaño de una figura, es decir, a la misma escala. La diferencia es el relleno estructural interno de la figura impresa. Cuanto mayor es el relleno, mayor cantidad de tinta, mayor peso de la figura y mayor será la dosis de API.

La **figura 3** muestra dos figuras que tienen el mismo tamaño, pero comprenden concentraciones diferentes de principio activo. Ambas figuras tienen la composición descrita en la Fórmula B del ejemplo 1. La figura A tiene un 65 % de relleno, mientras que la figura B tiene un 80 %. El porcentaje de relleno de una pieza es un parámetro que define la solidez de la figura impresa: a mayor porcentaje de relleno, mayor densidad y, por lo tanto, mayor dosis. Una tinta que tiene por ejemplo un 3,5 % de API en una forma farmacéutica con un 65 % de relleno, contendrá una dosis de 39 mg de dicho API, mientras que en el caso de un relleno del 80 %, la dosis final del API será de 45 mg. Esto permite modificar la forma de las figuras impresas para tener formas farmacéuticas con la dosis adecuada de un API en función del paciente. La modificación de la masa de la forma farmacéutica permite modificar la dosis presente en ella.

REIVINDICACIONES

1. Tinta de impresión 3D caracterizada porque comprende un principio activo farmacéutico, al menos tres hidrocoloides y agua purificada.

2. Tinta de impresión 3D de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los tres hidrocoloides son gelatina, carragenato iota y goma xantana.

3. Tinta de impresión 3D de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la tinta adicionalmente comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en almidón de maíz, edulcorante, una esencia y un colorante alimentario, o una combinación de los mismos.

4. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el principio activo farmacéutico es un principio activo soluble en agua o un principio activo en suspensión.

5. Tinta de impresión 3D de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el principio activo soluble en agua está seleccionado del grupo que consiste en ranitidina hidrocloruro, flecainida acetato, enalaprilo maleato, n-acetilcisteina, paracetamol, cetirizina dihidroclorurlo, digoxina, gentamicina sulfato y neomicina sulfato.

6. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque comprende 2 – 4 % p/p de carragenano iota respecto al peso total de la tinta.

7. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizada porque comprende 0,25 – 0,50 % p/p de goma xantana respecto al peso total de la tinta.

8. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 7, caracterizada porque comprende 5 - 8 % p/p de gelatina respecto al peso total de la tinta.

9. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 8, caracterizada porque comprende 5 y 8 % p/p de almidón de maíz respecto al peso total de la tinta.

10. Tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el principio activo farmacéutico es ranitidina hidrocloruro.

11. Tinta de impresión 3D de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende 3 – 15 % de ranitidina hidrocloruro, 2 % - 4 % p/p de carragenano iota, 0,25 – 0,50 % p/p de goma xantana, 5 - 8 % p/p de gelatina tipo A, 0 - 3,5 % p/p de edulcorante líquido excluyendo el 0, 0,1 - 0,5 % p/p de esencia de fresa, 0 - 0,5 % de colorante alimentario excluyendo el 0, 5 - 8 % p/p de almidón de maíz y agua purificada, siendo los porcentajes respecto al peso total de la tinta.

12. Procedimiento para elaborar una composición farmacéutica en forma de tinta de impresión 3D caracterizada porque comprende las siguientes etapas:
    a) poner en contacto 5 – 8 % p/p de gelatina y 5-7 veces de agua purificada respecto del peso de la gelatina, a temperatura ambiente durante 10 - 20 minutos para obtener una gelatina hidratada;
    b) calentar la gelatina hidratada de la etapa a) a 40 ± 2ºC;
    c) añadir una solución de principio activo farmacéutico (API) en agua purificada a temperatura ambiente a una disolución de i-carragenano al 2 – 4 % p/p y goma xantana al 0,25 – 0,50 % p/p, ambos porcentajes respecto al peso total de la tinta, en agua purificada a 35 – 40 ºC y agitar para obtener una mezcla homogénea;
    d) añadir la gelatina hidratada de la etapa b) a la mezcla homogénea de la etapa c) para obtener una segunda mezcla;
    e) añadir a la segunda mezcla de la etapa d) 0,1 – 0,5 % p/p de una esencia, 0 – 3,5% p/p excluyendo el 0 de colorante, 0 – 0,5 % p/p excluyendo el 0 de edulcorante, siendo los porcentajes respecto al peso total de la tinta, y mezclar suavemente;
    f) incubar durante 30 - 60 minutos a 40 – 45 ºC para obtener la tinta de impresión.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque en la etapa e) se añade 5 - 8 % p/p de almidón de maíz respecto al peso total de la tinta.

14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque el principio activo en la etapa c) es ranitidina hidrocloruro.

15. Procedimiento para fabricar una forma farmacéutica caracterizado porque comprende las etapas:
    a) rellenar un primer cartucho con la tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende un primer principio activo a una temperatura entre 34 – 40 ºC;
    b) introducir el cartucho de la etapa a) en el extrusor de una impresora 3D;
    c) ajustar la temperatura del extrusor de la impresora a 35 – 37 ºC y la temperatura de una base de impresión a 15-19 ºC;
    d) imprimir la forma farmacéutica.

16. Procedimiento para fabricar una forma farmacéutica de acuerdo con reivindicación 15, caracterizado porque comprende la etapas adicionales
    e) rellenar un segundo cartucho con la tinta de impresión 3D de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 con un segundo principio activo a una temperatura entre 34 – 40 ºC,
    f) introducir el cartucho de la etapa e) en el extrusor de una impresora 3D;
    g) ajustar la temperatura del extrusor de la impresora a 35 – 37 ºC y la temperatura de una base de impresión a 15-19 ºC;
    h) imprimir dicha forma farmacéutica.

17. La forma farmacéutica obtenida en las reivindicaciones 15 o 16, para uso el tratamiento de una enfermedad.

18. La forma farmacéutica obtenida en las reivindicaciones 15 o 16, para uso en el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis de hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante, esofagitis péptica, profilaxis de hemorragia gastrointestinal, tratamiento de pacientes con riesgo de aspiración ácida o pacientes obstétricas durante el parto en adultos.

19. La forma farmacéutica obtenida en las reivindicaciones 15 o 16, para uso en el tratamiento de úlcera péptica y tratamiento de reflujo gastroesofágico en pediatría.

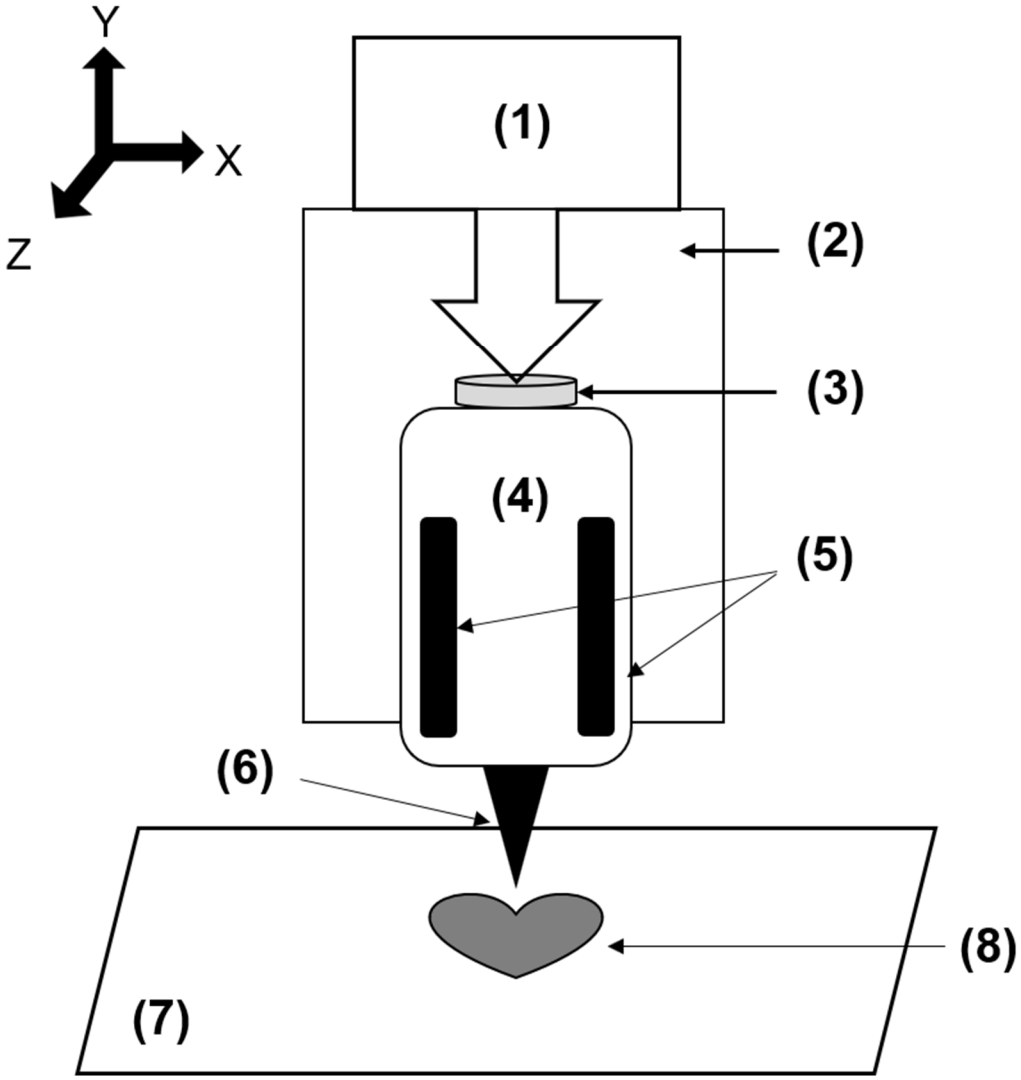

FIG. 1

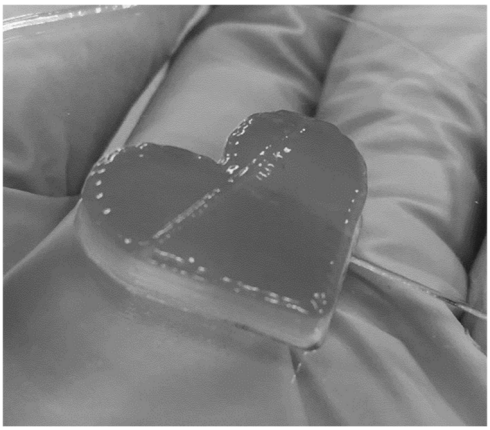

FIG. 2

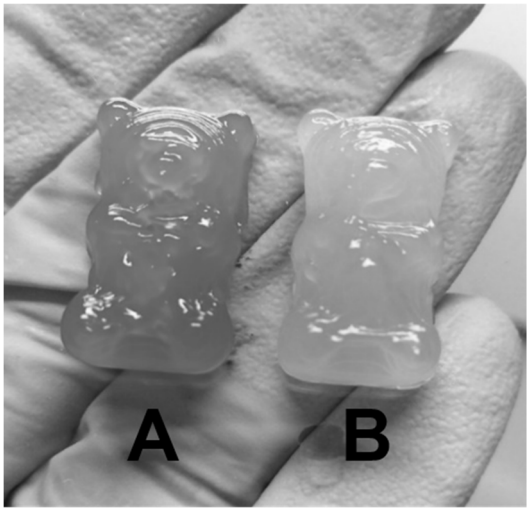

FIG. 3

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201931041

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 26.11.2019

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	US 2017202811 A1 (WANG ZHENG) 20/07/2017; Párrafos [0030], [0035], [0038], [0073], [0074], Tabla 3, ejemplo 11.	1, 3, 4
A	CN 106008850 A (UNIV JINAN) 12/10/2016, resumen, [en línea] [recuperado el 18.05.2020]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW201711, nº acceso 2016-662918.	1-19
A	WO 2019025857 A2 (TEVA PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD) 07/02/2019; Párrafos [0076], [0082]; reivindicaciones 1, 6.	1-19
A	WO 2018225073 A1 (YISSUM RES DEV CO OF HEBREW UNIV JERUSALEM LTD) 13/12/2018; reivindicaciones 1, 24.	1-19
A	LI H *et al*.; Three-Dimensional Bioprinting of Oppositely Charged Hydrogels with Super Strong Interface Bonding. ACS Applied Materials and Interfaces, American Chemical Society usa, 04/04/2018, Vol. 10, Páginas 11164 - 11174, ISSN 1944-8244 (print) ISSN 1944-8252 (electronic), <DOI: doi:10.1021/acsami.7b19730>	1-19
A	NOH INSUP *et al*.; 3D printable hyaluronic acid-based hydrogel for its potential application as a bioink in tissue engineering. Biomaterials research England 2019, 30/11/2018, Vol. 23, Páginas 3, ISSN 1226-4601 (Print), <DOI: doi:10.1186/s40824-018-0152-8 pubmed:30774971>	1-19
A	CHENG LIUHANGHANG *et al*.; Properties of an alginate-gelatin-based bioink and its potential impact on cell migration, proliferation, and differentiation. International Journal of Biological Macromolecules, Elsevier bv, NL. Adali Terin, 15/08/2019, Vol. 135, Páginas 1107 - 1113, ISSN 0141-8130, <DOI: doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.06.017>	1-19
A	ZHANG XIAOWEI *et al*. Marine Biomaterial-Based Bioinks for Generating 3D Printed Tissue Constructs. Marine Drugs DEC 2018, 30/11/2018, Vol. 16, Páginas Article No.: 484, ISSN 1660-3397(print) ISSN 1660-3397(electronic), <DOI: doi:10.3390/md16120484>	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
22.05.2020	N. Vera Gutierrez	1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/68 (2006.01)
A61K47/36 (2006.01)
A61K47/42 (2017.01)
B29C64/10 (2017.01)
B33Y10/00 (2015.01)
B33Y30/00 (2015.01)
B33Y80/00 (2015.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, B29C, B33Y

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW