



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN FILAMENTO OBTENIDO POR EXTRUSIÓN EN CALIENTE PARA SU UTILIZACIÓN EN IMPRESIÓN 3D

Proyecto genérico

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos
biológicos

Etapas

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Alumna: Janette Arregoitia Vargas

Matricula: 2163066575

Asesora interna: Dra. Norma Angelica Noguez Méndez.

No. Eco. 17902

Asesora externa: Dra. Cynthia Graciela Flores Hernández.

No. De cédula. 9631743

Fecha de inicio: 20 de septiembre 2022

Fecha de término: 20 de marzo 2023

Contenido

Introducción	3
Marco Teórico	4
Impresión 3D	4
Tipo de filamentos	6
Ensayos de caracterización del filamento	6
Ensayos de cuantificación	7
Fármaco modelo	8
Objetivos	9
• Objetivos Específicos	9
Metodología	10
Estudio preliminar de materias primas	10
Materiales y preparación de filamentos cargados con fármaco modelo	10
Diseño de tabletas e impresión 3D	11
Resultados y discusión	12
Bibliografía	13

Introducción

La impresión 3D se ha trabajado en muchas áreas en las que se incluyen las ciencias médicas y farmacéuticas, así como las ingenierías. En el ámbito farmacéutico, el cumplimiento y la adherencia al tratamiento para tener una farmacoterapia segura y eficaz se basa en las características de dosificación, palatabilidad y consistencia. Para esto, se pueden utilizar distintas técnicas para la formulación de tabletas, ya sea por compresión directa o por vía húmeda, sin embargo, aquellos compuestos pertenecientes a la clase II presentan dificultades en el diseño de sus formulaciones, lo que deriva en una biodisponibilidad oral variable por lo que es necesario el diseño de una nueva forma de dosificación, la aplicación de tecnología 3D permite una mayor precisión en el ajuste de dosis (dosis precisas y específicas), la incorporación de múltiples principios activos en una sola forma farmacéutica, la modificación de los perfiles de liberación del principio activo, la carga de micro/nano partículas y la introducción de una participación en la personalización para el diseño, la organoléptica de la forma farmacéutica final y la adaptación a las necesidades fisiológicas, patológicas, bioquímicas o genéticas de distintos pacientes.

Entre las tecnologías disponibles para usar en impresión 3D, el modelado por deposición fundida (FDM) es considerada la que tiene más reproducibilidad y accesibilidad, además, que ofrece ventajas en la administración de fármacos. La FDM requiere la elaboración de filamentos hechos a partir de polímeros termoplásticos como matriz y la carga de un principio activo por medio de extrusión por fusión caliente (HME), cabe destacar que la mayoría de los filamentos comerciales que se encuentran disponibles en la actualidad no son adecuados para aplicaciones farmacéuticas, por ese motivo los filamentos requieren de una preparación y diseño interno previo.

La capacidad de extrusión para formar un filamento con un diámetro uniforme y propiedades térmicas y mecánicas adecuadas estará determinada por el tipo de polímero utilizado. La combinación de estas dos técnicas, así como la adaptación y evaluación de las propiedades de los filamentos, el efecto de los excipientes, la carga de fármacos y los puntos críticos del proceso

es fundamental para poder lograr formulaciones en las que los polímeros y principios activos sean aptos para impresión 3D.

En contexto con lo anterior, el objetivo del presente proyecto de investigación es obtener formulaciones poliméricas adecuadas tanto para la extrusión por fusión caliente como para la impresión 3D

Marco Teórico

Impresión 3D

La impresión 3D ofrece un nuevo enfoque en cuanto a la forma de elaborar las formulaciones orales en todas las etapas de desarrollo, desde estudios preclínicos y ensayos en humanos, hasta la producción para hospitales y farmacias. Desde la aprobación del fármaco Spritam® por parte de la FDA [1] se han ido realizando una amplia gama de formulaciones avanzadas que van desde tabletas orales con nuevas estructuras [2], combinaciones de fármacos [3], dispositivos capsulares, tabletas con distintos perfiles de liberación ajustables [4] y dispositivos médicos, los cuales son difíciles de elaborar usando las tecnologías tradicionales [5]

La técnica detrás de la impresión 3D se basa en la fabricación de una estructura construida a partir del depósito o aglutinando de materiales en capas sucesivas para producir un objeto en tercera dimensión, primero el material es expulsado desde el cabezal de la impresora hacia el plano x-y para la creación de la base del objeto, posteriormente, la impresora se desplaza longitudinalmente a través del eje z para expulsar un aglutinante líquido sobre la base del objeto hasta que alcance el grosor deseado. Mediante este tipo de tecnología es posible la forma de dosificación farmacéutica con control preciso de dosificación, además que los dispositivos impresos en 3D destinados a la administración oral con formas arqueadas y alargadas son más fáciles de tragar que las tabletas redondas

planas [39].

La liberación del principio activo contenido en tabletas impresas por tecnología 3D se determina por las variables de formulación, parámetros de impresión (geometría y área expuesta para disolución, densidad de relleno), el tipo de polímero y la elaboración del filamento. [6].

Una de las principales técnicas de impresión 3D es por deposición fundida, por sus siglas en inglés Fused Deposition Modeling, la FDM se encuentra dentro de la categoría de Material Extrusion (ME), la cual consiste en la extrusión de una sustancia mezclada con el principio activo y los excipientes a través de una boquilla, esta extrusión cambia las propiedades físicas de la mezcla al atravesar el orificio de la boquilla, lo que determinará el grosor final del filamento, posteriormente esta mezcla contenida en el filamento debe cumplir una serie de características (pureza, capacidad de deformarse en el extrusor y solidificar fuera, estabilidad fisicoquímica) antes de ser utilizado en la FDM. Los filamentos obtenidos deben ser flexibles con una deformación mínima para soportar las fuerzas de compresión y tensión aplicadas en los engranes de alimentación de la impresora y el cabezal de impresión, esto hará que el proceso sea continuo con un nivel de rendimiento y optimización alto [7]. Una vez que el filamento cumple con los parámetros de impresión, se introduce a la impresora para formar la pieza [8].

Las dispersiones sólidas representan un enfoque de formulación prometedor para mejorar la biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos (API) con baja solubilidad acuosa. La extrusión por fusión en caliente es uno de los métodos preferidos en el desarrollo de dispersiones sólidas farmacéuticas. Esto se debe a que la tecnología puede generar extruidos/gránulos con propiedades favorables. Además, no requiere el uso de solventes orgánicos y es adecuado para procesamiento continuo.

Tipo de filamentos

Los filamentos están compuestos por una mezcla de excipientes y el principio activo, estos excipientes se dividen en aquellos formadores de matriz, agentes modificadores de la liberación, diluyentes, estabilizadores, lubricantes, plastificantes y otros aditivos [9].

Los polímeros utilizados como excipientes se clasifican en función de la temperatura, teniendo los termoestables infusibles e insolubles, los termoplásticos amorfos (transición vítrea), los semicristalinos y, por último, los elastómeros que tienen propiedades intermedias. La formulación con DS por ME (ver, tabla 1) aseguran que tanto el principio activo como los polímeros utilizados sean miscibles entre ellos [10]. Los polímeros se utilizan de 35%- al 95% (usando 100% para realizar blancos), la fracción restante se relaciona con fármacos y adyuvantes de procesamiento.

Tabla 1 Polímeros utilizado en ME. Modificado de [5]

Ácido poli láctico (PLA)	Poli etilenglicol (PEG)
Ácido polivinílico PVA	Polivinilo pirrolidona (PVP)
Poli caprolactona (PCL)	Acetato de polivinilo (PVA)
Hidroxi propil metil celulosa (HPMC)	Policaprolactona (PCL)
Rápidamente solubles: KIR, Oxido de polietileno (PEO); Solubles a nivel entérico: Acetatosiccinato de HPMC (HPMCAS); Hinchables: Hidroxipropilcelulosa (HPC) y PVA	

Ensayos de caracterización del filamento

Para cada formulación, es primordial el conocer las propiedades mecánicas, térmicas y reológicas de los filamentos para anticipar su capacidad de procesamiento en la impresión 3D [11][12]

Las características termoplásticas de los filamentos cambian de acuerdo con sus propiedades reológicas las cuales impactan en el diámetro de la boquilla, por lo que es necesario que la elección de materiales se tome en

cuenta los cambios de viscosidad con la temperatura, el límite elástico, la tixotropía y el esfuerzo cortante durante la extrusión o la impresión. Las características térmicas de los polímeros, la capacidad calorífica, la conductividad térmica, la densidad o la existencia de temperaturas de transición vítrea (Tg) o punto de fusión determinaran la viscosidad, la fragilidad, la rigidez y la adhesión de los filamentos [13].

Los métodos de análisis más utilizados incluyen

- Calorimetría diferencial de barrido
- Análisis termo gravimétrico

Las propiedades térmicas del filamento impactan directamente en las condiciones de procesamiento e impresión, para esto es necesario conocer y controlar la temperatura para ablandar el filamento sin promover la degradación de los materiales y el principio activo, la temperatura que es requerida para la unión de las capas y la placa de impresión. [14].

Entre los ensayos que debe cumplir el filamento como materia prima para FDA se encuentran los ensayos de flexibilidad, ductilidad, fragilidad, superficie y forma [15], ver tabla 2.

Tabla 2 Criterios para considerar si un filamento es adecuado para el proceso de FDM. Modificado de Awad [15]

Propiedad	Riesgo	Soluciones
Diámetro	Incapacidad para introducir a la impresora	Seleccionar un orificio de salida adecuado
Uniformidad de diámetro	Variación en la producción, fallo en la impresión	Usar lubricantes
Rigidez	Incapacidad de enrollar el filamento, imposibilidad de salida de la impresora	Combinación de polímeros
Fragilidad	Ruptura durante el proceso	Uso de plastificantes
Flexibilidad	Compresión y colapso de engranes de la impresora	Reducir la cantidad de plastificantes

Ensayos de cuantificación

El contenido del principio activo se puede cuantificar por medio de espectroscopia ultravioleta/visible, ya sea utilizando un espectrómetro UV/vis o un detector acoplado a cromatografía de alta resolución, siempre y cuando el fármaco se libere del filamento y pueda disolverse en un solvente adecuado. El uso de espectroscopia Raman proporciona evidencia sobre la distribución de un fármaco dentro del filamento o tableta. [16].

Fármaco modelo

El prototipo de formulación utilizo como fármaco modelo al paracetamol, este principio activo se encuentra disponible en distintas formas de dosificación, incluidas tabletas, cápsulas, suspensiones, supositorios y soluciones intravenosas. Generalmente se utiliza en formas farmacéuticas sólidas orales en un rango de dosis que va de 300 a 500 mg. La compresión directa es el método más utilizado para la producción de tabletas con este principio activo, sin embargo, la compresión directa se limita a la producción de tabletas con una carga de fármaco relativamente baja debido a las propiedades mecánicas del paracetamol, así como sus tres formas polimórficas, lo que comprometen las características de compresión.

Para mejorar la compresibilidad, los comprimidos de paracetamol se preparan añadiendo una cantidad de excipientes como almidón, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, y gelatina (compresión directa) o añadiendo aglutinantes (proceso de granulación) A pesar de ello, cada una de estas adiciones puede introducir gastos y aumentar el peso y el tamaño de la tableta.

El paracetamol es un ejemplo de un fármaco cuya forma física puede presentar desafíos para la compresión de polvo tradicional en tabletas. La impresión evita estos problemas y facilita la carga relativamente alta de medicamentos. Las tabletas impresas en 3D demuestran que una fórmula con una carga de paracetamol (40 % p/p) puede imprimir una tableta aceptable utilizando un método adecuado para la personalización al ser el paracetamol un principio activo estable al calor.

Objetivos

Objetivo General

- Obtención de formulaciones poliméricas adecuadas tanto para la extrusión por fusión caliente como para la impresión 3D

• Objetivos Específicos

- Diseñar formulaciones para elaborar filamentos cargados con un fármaco modelo (paracetamol)
- Realizar ensayos de caracterización de filamento (propiedades reológicas, térmicas y mecánicas)
- Realizar ensayos de cuantificación de filamento mediante espectroscopia
- Probar la adecuabilidad de los filamentos en la impresora 3D Creality CR- 10S Pro V

Metodología

Estudio preliminar de materias primas

Los resultados al utilizar DSC mostraron que los materiales y las mezclas físicas se degradaron solo a temperaturas superiores a 250 °C, lo que indica que el fármaco y la matriz polimérica no se degradarían a la temperatura de procesamiento de HME (70°C-145°C) ni a la temperatura de funcionamiento (80-180 °C) de impresión 3D. Para este estudio, se utilizaron 1g de muestra de las materias primas, dispersiones sólida y filamentos en una bandeja de aluminio y se analizaron por DSC (214 polyma NETZSCH). La velocidad de calentamiento fue de 10 °C /min y el flujo de gas nitrógeno se conservó a 40mL /min y 60mL/min.

Materiales y preparación de filamentos cargados con fármaco modelo

Se realizaron 24 formulaciones para la preparación de dispersiones sólidas, utilizando como fármaco modelo al paracetamol y al polietilenglicol 400 y Lauril sulfato de sodio como tensoactivos, considerando un rendimiento teórico de 30 g.

Se mezclaron 30 g de fármaco, matriz portadora, tensoactivo y plastificante (composición de la mezcla: 13.20g de paracetamol, 13.20g de la matriz seleccionada, 1.50g de polietilenglicol400, 1.05 de labrafil M2130 CS, y 1.05g de tefose).

Tabla3 y 4 Composición de formulaciones

5% tensoactivo			10% tensoactivo		
Materiales	Porcentaje	Peso g	Materiales	Porcentaje	Peso g
API: Paracetamol	44	13.20	API: Paracetamol	41.5	12.45
Matriz portadora	44	13.20	Matriz portadora	41.5	12.45
• HPMC k15 COLORCON			• HPMC k15 COLORCON		
• HPMC E5 16339/20 J.RETTENMAIER			• HPMC E5 16339/20 J.RETTENMAIER		
• KLUCEL EXF Ashland			• KLUCEL EXF Ashland		
• SOLUPLUS OBASF			• SOLUPLUS OBASF		
• HPMC K15+SLP			• HPMC K15+SLP		
Tensoactivo	5	1.50	Tensoactivo	10	3.00
• PEG400 N1061221061			• PEG400 N1061221061		
• Lauril sulfato N1060122011			• Lauril sulfato N1060122011		
Plastificante	7	2.10	Plastificante	7	2.10
• Labrafil M2130 CS			• Labrafil M2130 CS		
• Tefose N1061221094			• Tefose N1061221094		
Total	100	30.00	Total	100	30.00

Para la formación de dispersiones sólidas se colocó la mezcla en un vaso de precipitados y añadir alcohol etílico para homogenizarlos. La mezcla se colocó a 50°C y se mantuvo una agitación manual hasta la mayor evaporación del alcohol etílico, a continuación, las mezclas se secaron a 45°C en estufa por 3 horas. Una vez formadas las dispersiones solidas se dejaron secar por una semana para eliminar el exceso de alcohol etílico para posteriormente

realizar de forma manual la reducción de tamaño para su extrusión. Las composiciones de las formulaciones evaluadas en este estudio se enumeran en la tabla 3 y 4.

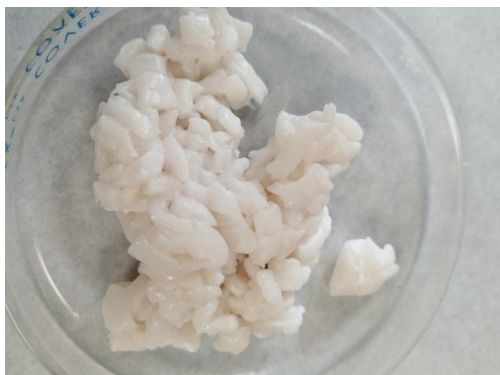


Ilustración 1 Klucel PEG 5%



Ilustración 2 HPMC k15 PEG 5%

La mezcla fue cargada en una extrusora de un solo tornillo (extrusora de fusión en caliente Filabot EX2 U.S.A), para extruir la mezcla de fármaco y excipientes con el fin de obtener el filamento cargado con fármaco (temperatura de extrusión 70–160 °C, diámetro de la boquilla 1,75 mm, velocidad del tornillo 15 rpm) la cual se operó utilizando PLA como material de extrusión y limpieza. Los filamentos extruidos obtenidos se protegieron del polvo y se almacenaron hasta su impresión.

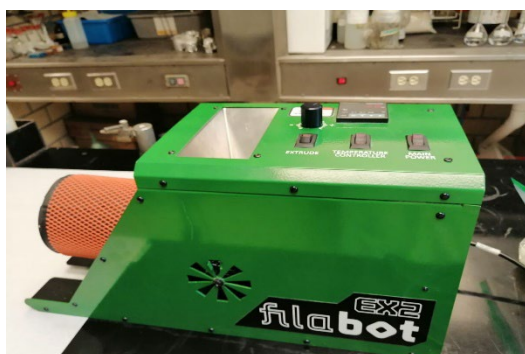


Ilustración 3 Filabot EX2 USA

Diseño de tabletas e impresión 3D

Se utilizó el software CreaLity_Slicer-4.8.2-build-254-win64.exe para diseñar las tabletas planas buscando un diámetro de 10 mm. Posteriormente, los modelos 3D se exportaron como un archivo de estereolitografía (.stl) a un software de impresora 3D (CR-10S Pro V2) El formato .stl contenía solo los datos de la superficie de la tableta, y todos los demás parámetros se definieron desde el software para obtener impresiones con la mejor resolución.

La configuración de la impresora 3D CreaLity CR- 10S Pro V se seleccionó de la siguiente manera; resolución estándar con cama y una temperatura de extrusión de 165 °C para los filamentos de Klucel y temperatura de la plataforma 50 °C, velocidad durante la extrusión (100 mm/s), el relleno se fijó en 100%, para producir la misma densidad y se seleccionó la ruta de impresión de relleno hexagonal.



Ilustración 4 Pruebas de impresión en impresora Creality CR- 10S Pro V

Resultados y discusión

Se prepararon con éxito 5 filamentos cargados de paracetamol (40 % p / p) mediante extrusión de fusión en caliente, el resto de las formulaciones mostraron características poco favorables para el proceso de extrusión e impresión 3D. Se incluyó labrafil y Tefose al 3.5 %p / p como lubricante en las formulaciones para facilitar el proceso de extrusión. La composición del filamento incluía Klucel, HPMC E5 y Soluplus como polímeros termoplásticos principales. La tabla 5 Figura muestra los filamentos extruidos y sus medidas correspondientes.

Tabla 5 Filamentos obtenidos

Filamentos	Temperatura de extrusión	Rendimiento	Metros de filamento	Apto para extrusión
Soluplus 10%PEG	70°C	27.6180 g	3.52m	X Muy blando
Soluplus 5%PEG	80°C	21.9060g	5.35m	
HPMC E5 5% PEG	125°C	21.0838g	7.5m	
HPMC E5 10% PEG	115°C	24.2752g	10.2m	
HPMC E5 10%LSS	120°C	18.8872g	7.78m	
Klucel 5%PEG	107°C	15.1061g	8m	X Muy maleable , sale con gotas de grasa
Klucel 10%PEG	100°C	12.5545g	7.73m	X Muy maleable
Klucel 10%LSS	100°C	16.9332g	7.70m	
HPMC K15 10%PEG 5%PEG 10%LSS 5% LSS	NA	NA	NA	X Dispersion solida al momento de extruir se solidifica y no permite extrusión

Los diámetros FHPMC E5 fueron más bajos en comparación con los filamentos de Soluplus y Klucel debido a que estos últimos eran más propensos a hincharse después de la extrusión. Solo FHPMC E5 retuvo su forma después de extruirse, A medida que pasaron los días, los filamentos mostraban un acabado superficial proporcionalmente más suave y un color blanco más pronunciado.

Para la fabricación de tabletas por medio de impresión 3D FDM, el filamento debe introducirse en la boquilla de calentamiento del cabezal de la impresora mediante un engranaje de alimentación. Para lograr una impresión continua de la tableta la propiedad mecánica de los filamentos es muy importante. Cuando el filamento es demasiado blando, el engranaje lo aplasta y no permite que pase por los sensores. Por el contrario, cuando el filamento es demasiado frágil, el mecanismo de alimentación lo rompe. En este proyecto de investigación, cuando el contenido de grasas era bajo o

se eliminaba de la formulación, el filamento era demasiado blando y cuando el filamento contenía HPMC k15, era demasiado frágil para su utilización en la impresora 3D. Cuando los filamentos contenían la relación de composición de grasas y con la utilización del polímero HPMC E5 y Klucel se podía alimentar la impresora y obtener formulaciones aptas para impresión.

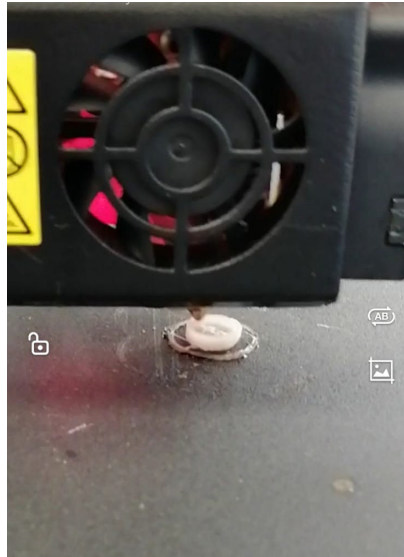


Ilustración5 Impresión de tabletas prueba

Conclusión

En este proyecto, se fabricó con éxito filamentos de dispersión sólida con el API disuelto o disperso en una matriz polimérica mediante la tecnología HME, que era adecuada para la impresión 3D basada en FDM. Los filamentos extruidos preparados con mezclas de polímeros binarios de HPMC E5, Soluplus® y Klucel se imprimieron bien. También establecimos un estándar preliminar para evaluar las propiedades físicas y mecánicas de los filamentos que eran aptos para la impresión 3D

La caracterización mecánica de los filamentos permitió determinar la relación entre la carga de fármaco y la solidez física, lo que a su vez proporcionó una medida predictiva de la capacidad de impresión. Filamentos con una carga de fármaco del 40% p /p. Al ser una técnica que permite incorporar diferentes porcentajes de relleno y ajustar la dosis en tándem. Además, este estudio demostró claramente la viabilidad de acoplar HME con tecnología de impresión 3D, lo que permite la formulación de sistemas de administración de fármacos utilizando diferentes grados y proporciones de polímeros farmacéuticos.

Bibliografía

1. FDA. SPRITAM® (levetiracetam) tablets, for oral solution. [Internet]. 2016. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207958s0021.pdf
2. Alomari, M.; Mohamed, F.; Basit, A. y Gaisford, S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. [Internet]. 2015.. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517314008941#>
3. Genina, N.; Boetker, J.; Colombo, S.; Harmankaya, N.; Rantanen, J. y Bohr, Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using printed compartmental dosage forms: Form drug product design to in vivo

testing. [Internet]. 2017. [Consultado el 8 de septiembre del 2022].

Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365917308908?via%3Dihub>

4. Goyanes, A.; Robles, P.; Buanz, A.; Basit, A. y Gaisford, S. Effect of geometry on drug release form 3D printed tablets. [Internet]. 2015. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517315003890?via%3Dihub>
5. Zhang, J.; Feng, X.; Patil, H.; Tiwari, R. y Repka, M. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. [Internet]. 2016. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S03785173116311929?via%3Dihub>
6. Crowley, M.; Repka, M.; Thumma, S.; Upadhye, S.; Kumar, S.; McGinity, J. y Martin, C. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Part I. [Internet]. 2008. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639040701498759>
7. Dizon, J.; Espera, A.; Chen, Q. y Advincula, R. Mechanical characterization of 3D-printed polymers. [Internet]. 2017. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214860417302749?via%3Dihub>
8. Repka, M.; Shah, S.; Lu, J.; Maddineni, S.; Morott, J.; Patwardhan, K. y Naqvi, N. Melt extrusion: process to product. [Internet]. 2011. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.642365>
9. Patil, H.; Tiwari, R. y Repka, M. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. [Internet]. 2015. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-015-0360-7>
10. Giri, B.; Song, E.; Kwon, J.; Lee, J.; Park, J. y Kim, D. Fabrication of intragastric Floating, Controlled Release 3D Printed Theophylline Tablets Using Hot-Melt Extrusion and Fused Deposition Modeling. [Internet]. 2020. [Consultado el 8 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/1/77>

11. Kushwaha, S. Application of hot melt extrusion in pharmaceutical 3D printing. J. Bioequiv. [Internet]. 2018. [Consultado le 8 de septiembre del 2022] Disponible en: <http://doi.org/10.4172/0975-0851.1000379>
12. Saerens, L.; Dierickx, L.; Lenain, B.; Vervaet, C.; Remon, J.; Beer, D.; Raman spectroscopy for the in-line polyme-drug quantification and solid state characterization during a pharmaceutical hot-melt extrusion process. [Internet]. 2011. [Consultado el 9 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933084/>
13. Ma, X. y Williams, R. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. [Internet]. 2019. [Consultado el 9 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.014>
14. Valkili, H.; Kolakovic, R.; Genina, N.; Marmion, Salo, H.; Ihalainen, P.; Peltonen, J. y Sandler, N. Hyperspectral imaging in quality control of inkjet printed personalized dosage forms. [Internet]. 2015. [Consultado el 9 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.034>
15. Awad, A.; Trenfield, S.; Gaisford, S. y Basit, A. 3D printing medicines: A new branch of digital HealthCare. [Internet]. 2018. [Consultado el 9 de septiembre del 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517318304927?via%3Dihub>
16. Fina, F.; Goyanes, A.; Gaisfor, S.; Basit, A.; Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. [Internet]. 2017. [Consultado el 9 de septiembre del 2022]. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>

