

**Arietto, Rocio
Garrote, Gimena
Igarzabal, Milena**

**Diseño y desarrollo de
impresos 3D destinados a la
farmacoterapia
personalizada de
medicamentos basado en
cannabis**

**Tesis para la obtención del título de
grado de Farmaceutica**

Director: Real, Daniel Andrés

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



[Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin
Obra Derivada 4.0 Internacional.](#)

Universidad Católica de Córdoba
Facultad de Ciencias de la Salud



UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CÓRDOBA
Universidad Jesuita

**DISEÑO Y DESARROLLO DE IMPRESOS 3D DESTINADOS
A LA FARMACOTERAPIA PERSONALIZADA DE
MEDICAMENTOS BASADOS EN CANNABIS**

**Trabajo Final de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica
de Córdoba conforme a los requisitos para obtener el título de Farmacéutico.**

Por

**Arietto Rocio,
Garrote Gimena,
Igarzabal Milena.**

**Director: Dr. Daniel Andres Real
Codirectora: Farm. Agustina Gaitán**

Córdoba, Argentina

2024

Director de Tesis:

Dr. Real, Daniel Andrés
Profesor Titular de Tecnología Farmacéutica
Universidad Católica de Córdoba
CTO - Pill.Ar Aphoteke Revolution
Investigador Postdoctoral - ISDP Lab -UNITEFA (UNC-CONICET)

Codirectora:

Farm. Gaitán, Agustina
Profesora Adjunta de Tecnología Farmacéutica
Universidad Católica de Córdoba
Becaria Doctoral - ISDP Lab - CIT (UNVM-CONICET)

Comisión Evaluadora:

Dr. Zaragoza, Mariano
Dra. Carpinella, Cecilia

DEDICATORIAS

Por parte de Rocío Arietto:

Agradezco a mi familia, a mis papás y a mis hermanos, por estar presentes en cada momento, acompañándome en cada paso desde el inicio de la facultad. Gracias por escucharme, aconsejarme, darme fuerzas cuando ya no las tenía y levantarme cada vez que lo necesité.

A mis amigos, por el apoyo constante en cada etapa: en los estudios, en los exámenes y en cada desafío, siempre brindándome aliento y motivación para seguir adelante. A mis compañeras de la carrera, con quienes compartí tantas materias, estudios, mates, charlas y momentos inolvidables, que hicieron que este recorrido sea más lindo y llevadero. Y a mis compañeras de trabajo final, por hacer este último tramo más fácil, con aprendizajes, cariño y muchos recuerdos compartidos que siempre llevaré conmigo.

A todos ustedes, gracias por ser parte de esta etapa tan importante de mi vida.

Por parte de Gimena Garrote:

A mis padres, por ser mi guía y sostén, y por brindarme siempre su amor incondicional. Por transmitirme valores que me impulsaron siempre a seguir adelante, incluso frente a las adversidades de la vida.

A mis hermanas, por su compañía constante, y su apoyo en cada etapa de este camino. Y a mis compañeras de trabajo final, por la amistad, el trabajo compartido y la fuerza que juntas encontramos para llegar hasta acá.

Por parte de Milena Igarzabal:

A mi familia, por su amor incondicional, por sostenerme en los momentos difíciles y celebrar conmigo cada logro. Por inculcarme valores y enseñarme que los sueños se alcanzan con esfuerzo y dedicación. Gracias por acompañarme en cada paso.

A mis profesores, por compartir su conocimiento, su tiempo y su paciencia, y por enseñarme que la vocación y el compromiso son el camino hacia la excelencia. A mis amigos y compañeras, por su apoyo, compañía y aliento en cada etapa de este camino, que hicieron de este recorrido una experiencia inolvidable.

Gracias a ustedes, hoy este sueño se convierte en realidad.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que nos acompañaron y guiaron a lo largo de esta etapa académica, y muy especialmente durante la realización de este trabajo final.

Agradecemos de manera especial al Dr. Daniel Andrés Real, director de este trabajo, por su dedicación, orientación constante y valioso compromiso; y a la Farm. Agustina Gaitán, codirectora, por su acompañamiento cercano, su tiempo y sus aportes y dedicación en cada instancia del proceso.

A los docentes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Córdoba, por su entrega, por compartir generosamente sus conocimientos y por haber sido parte esencial de nuestra formación profesional y personal.

A todos ustedes, gracias por ser parte de este camino que culmina una etapa muy importante en nuestras vidas.

ÍNDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN	15
1.1.	IMPRESIÓN 3D.....	15
1.1.1.	MÉTODOS DE IMPRESIÓN 3D: Extrusión (tecnologías de deposición de material)	15
1.1.2.	MESO PP®	17
1.2.	PERSONALIZACIÓN TERAPÉUTICA	18
1.3.	CANNABIS SATIVA L.....	19
1.3.1.	Aspectos botánicos	19
1.3.2.	Composición química.....	20
1.4.	SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	20
1.4.1.	Componentes del sistema endocannabinoide	21
1.4.2.	Localización y función de los receptores cannabinoides	21
1.4.3.	Mecanismo de acción de los receptores cannabinoides	21
1.4.4.	Fitocannabinoides y su interacción con el sistema endocannabinoide	22
1.5.	FITOQUÍMICOS.....	22
1.5.1.	Cannabinoides	22
1.5.2.	Flavonoides	26
1.5.3.	Terpenos	28
1.6.	EFFECTO SÉQUITO	30
2.	OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	33
2.1.	Objetivo general.....	33
2.2.	Objetivos específicos	33
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	33
4.	RESULTADOS	36
4.1.	Fase de screening.....	38
4.1.1	Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos)	42
4.1.2	Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar (manual).....	48
4.1.3	Efecto de los factores en la respuesta del tiempo de gelificación	49
4.1.4	Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos.	50
4.1.5	Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso.	52
4.1.6	Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.	55
4.2.	Estudio de desintegración.....	58
4.3.	Selección de los factores previo al proceso de optimización	59
4.4	Diseño central compuesto experimental	60

4.4.1. Efecto de los factores en la respuesta optimizada del desvío estándar de los impresos.	62
4.4.2. Optimización numérica en base al diseño central compuesto.....	64
4.5. Perspectivas futuras y pasos a seguir	72
5. CONCLUSIONES	74
6. BIBLIOGRAFÍA	77

ABREVIATURAS

2-AG: 2-araquidonilglicerol

AEA: Anandamida

AMP: Adenosin monofosfato cílico

BCS: Clasificación Biofarmacéutica de Medicamentos

BHE: Barrera hematoencefálica

CB: Cannabinoide

CBD: Cannabidiol

CBG: Cannabigerol

CC: Cantidad

FAAH: Hidrolasa amida de ácidos grasos

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FDM: Deposición de material fundido

FFS: Forma farmacéutica sólida

GABA: Ácido gama-aminobutírico

HPMC: Hidroxipropilmetylcelulosa

I3D: Impresión 3D

MAGL: Lipasa de monoacilglicérido

MESO PP®: Melting solidification printing process

NRG: Naringina

NRGN: Glucurónido de naringenina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAM: Jeringa asistida por presión

PEG: Polietilenglicol

PPAR: Receptores activados por proliferadores peroxisomales

PPG: Propilenglicol

PSM: Producto sólido premezclado

SNC: Sistema nervioso central

THC: Tetrahidrocannabinol

TPP: Tripolifosfato de sodio

TRPV1: Receptor transitorio vaniloide V1

UNC: Universidad Nacional de Córdoba

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química Tetrahidrocannabinol.....	23
Figura 2. Estructura química del Cannabidiol.....	25
Figura 3. Estructura química de la Naringina.....	27
Figura 4. Estructura química del Eugenol.....	30
Figura 5. Prueba exploratoria con gel de carragenina.....	36
Figura 6. Prueba exploratoria con gel de agar.....	37
Figura 7. Jeringa prellenada con glicero-gelatina.....	37
Figura 8. Placas de petri con glicero -gelatina.....	37
Figura 9. Representación de diseño multicapa.....	38
Figura 10. Representación de moldes llenados manualmente con tinta de glicero- gelatina.....	39
Figura 11. Impresora 3D PILL.AR.SA.....	40
Figura 12. Software Pillar Softint versión 1.0.3.....	40
Figura 13. Representación de impresos extruidos con tinta de glicero - gelatina, sobre popit.....	41
Figura 14. Impresión múltiple por moldeo sobre popit 6x6 ender.....	41
Figura 15. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	42
Figura 16. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de tween (%).....	43
Figura 17. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de cosolvente (%).....	44
Figura 18. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Tipo de cosolvente.....	45
Figura 19. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de endulzante (%).....	46

Figura 20. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Temperatura de extrusión.....	47
Figura 21. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de humectante.....	47
Figura 22. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	48
Figura 23. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar (manual). Tipo de cosolvente.....	48
Figura 24. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	49
Figura 25. Efecto de los factores en la respuesta del tiempo de gelificación. Tipo de cosolvente.....	49
Figura 26. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	50
Figura 27. Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos. Temperatura de extrusión.....	51
Figura 28. Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos. Concentración de humectante (%).	52
Figura 29. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	53
Figura 30. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Concentración de cosolvente (%).	53
Figura 31. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Tipo de cosolvente.....	54
Figura 32. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Concentración de endulzante (%).	54
Figura 33. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Temperatura de hidratación.....	55
Figura 34. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.....	56

Figura 35. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases. Concentración de tween (%).....	56
Figura 36. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases. Concentración de gelatina (%).....	57
Figura 37. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases. Temperatura de extrusión.....	57
Figura 38. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases. Cantidad de aceite.....	58
Figura 39. Ensayo de desintegración de los impresos.....	59
Figura 40. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de cosolvente y de aceite.....	63
Figura 41. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de cosolvente y la temperatura de extrusión.....	64
Figura 42. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de aceite y la temperatura de extrusión.....	65
Figura 43. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de cosolvente (%) y concentración de Tween (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.....	70
Figura 44. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de gelatina (%) y concentración de Tween (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.....	71
Figura 45. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de Tween (%) y concentración de aceite (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.....	71

Figura 46. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de Tween (%) y temperatura de extrusión (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.....72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diseño Plackett-Burman construido para la selección de factores de la fase de screening.....	39
Tabla 2. Valores de p obtenidos para los diferentes factores en las 6 respuestas del desvío estándar.....	42
Tabla 3. Diseño central compuesto utilizado para la optimización de las respuestas.....	61
Tabla 4. Valores de p obtenidos para los diferentes factores en el desvío estándar de los impresos.....	61
Tabla 5. Principales soluciones propuestas por el modelo de optimización numérica ordenadas por deseabilidad global. Se incluyen los valores de % Tween, % gelatina, % cosolvente, % aceite y temperatura de extrusión, junto con el desvío estándar de los impresos, peso promedio y desvío estándar de la carga manual.....	66
Tabla 6. Comparación entre los valores experimentales iniciales (fase de screening) y los obtenidos tras la optimización numérica del diseño.....	73

RESUMEN

El presente trabajo final tiene como objetivo el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas sólidas personalizadas mediante impresión 3D (I3D), destinadas a vehiculizar fitoquímicos derivados de *Cannabis sativa L.* principalmente cannabinoides, terpenos y flavonoides con potencial aplicación en distintas patologías crónicas. La propuesta se enmarca dentro del paradigma de la farmacoterapia personalizada, integrando avances en manufactura aditiva con la necesidad clínica de adaptar tratamientos a las características individuales de los pacientes.

Para alcanzar dicho objetivo, se formularon y caracterizaron diferentes sistemas portadores, compatibles con métodos de extrusión semisólida como MESO-PP® y PAM (jeringa asistida por presión). Se evaluaron tanto hidrogeles como matrices lipídicas y poliméricas, atendiendo a su capacidad para vehiculizar principios activos con propiedades fisicoquímicas diversas. Las formulaciones fueron optimizadas mediante diseños experimentales multivariados que permitieron identificar los factores críticos que afectan la calidad del producto final, tales como viscosidad, temperatura de extrusión y proporciones de excipientes.

Los resultados obtenidos permitieron confirmar que las tintas formuladas presentan propiedades adecuadas para su aplicación en tecnologías de impresión 3D, lo que confirma la viabilidad de esta herramienta para el diseño de formas farmacéuticas multifármaco con dosis personalizadas. Esta estrategia constituye un aporte relevante al desarrollo de sistemas terapéuticos innovadores, altamente adaptables a las necesidades individuales, en línea con los principios de una atención farmacéutica centrada en el paciente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPRESIÓN 3D

La impresión 3D, también denominada fabricación aditiva, constituye un método para la creación de objetos físicos a partir de la superposición de materiales guiados por un modelo digital. Este proceso requiere la integración armónica de software, hardware y materiales específicos. Dicha tecnología posee un amplio rango de aplicaciones, desde la producción de prototipos simples hasta la fabricación de componentes técnicamente avanzados como partes de aeronaves, estructuras ecológicas, implantes médicos y órganos artificiales humanos elaborados a partir de células, así como medicamentos personalizados (Alcalá, 2020).

El proceso de fabricación mediante impresión 3D involucra varios pasos estándar, independientemente de la técnica específica empleada. Las impresoras 3D, que destacan por su flexibilidad, automatización y precisión, permiten la creación de medicamentos que no son factibles mediante métodos convencionales de producción farmacéutica. Estas capacidades incluyen la elaboración de formas farmacéuticas de liberación modificada, sistemas multicomponentes como la polypill, y sistemas gastroretentivos (Prada-Bou, 2019).

1.1.1. MÉTODOS DE IMPRESIÓN 3D: Extrusión (tecnologías de deposición de material)

1.1.1.1. Deposición de material fundido ó FDM (Fused Deposition Modeling)

Una de las técnicas más utilizadas en impresión 3D es el modelado por deposición fundida o FDM, por sus siglas en inglés. (Alcalá, 2020; Prada-Bou, 2019). La técnica FDM utiliza polímeros termoplásticos como material de partida. En esta técnica, un filamento polimérico es guiado a través de una boquilla electrónicamente controlada que calienta y funde el polímero (a temperaturas superiores a los 160 °C), depositándolo en capas sucesivas sobre el lecho de impresión hasta que se solidifica y forma el objeto tridimensional deseado. Los filamentos poliméricos se caracterizan por su considerable estabilidad estructural. Una variante de esta técnica es la extrusión por fusión en caliente, donde el polímero se lleva a su punto de fusión y se mezcla con un principio activo utilizando una extrusora de doble husillo rotante, extruyendo luego la mezcla a través de una boquilla bajo condiciones específicas para crear un nuevo

filamento que incorpora tanto el principio activo como el polímero. Sin embargo, debido a las altas temperaturas empleadas, esta técnica no es apta para medicamentos termosensibles. Al ser FDM un método libre de disolventes, no requiere normalmente de secado ni tratamiento posterior, aunque existen técnicas de post-procesado, como lijado o suavizado con vapor de acetona, que pueden mejorar la calidad superficial de los objetos, aunque no son aplicables a la impresión de medicamentos. (Alcalá, 2020; Prada-Bou, 2019).

1.1.1.2. Jeringa asistida por presión ó PAM (Pressure assisted siringe)

La técnica PAM utiliza un extrusor similar a una jeringa para depositar material viscoso y semilíquido mediante un pistón impulsado por aire a presión. Factores como la viscosidad, la viscoelasticidad y el límite elástico aparente son cruciales para la reproducibilidad del proceso de fabricación. Esta técnica facilita la formación capa por capa de objetos 3D mediante la extrusión de una tinta polimérica viscosa a temperatura ambiente. Se aplica principalmente en la fabricación de tejidos debido a su alta biocompatibilidad, así como en sistemas complejos de administración de fármacos que requieren volúmenes reducidos de muestra y permiten la liberación controlada del principio activo en altas concentraciones. Aunque PAM puede utilizar disolventes, estos suelen ser tóxicos y pueden comprometer tanto la estabilidad del principio activo como de los excipientes. Además, el proceso requiere una etapa de secado, lo que incrementa el riesgo de degradación de ambos componentes. (Alcalá, 2020; Prada-Bou, 2019).

1.1.1.3. Comparación entre FDM y PAM

FDM, que opera a altas temperaturas, permite fabricar formas farmacéuticas con bordes redondeados y esquinas, favoreciendo la adherencia del paciente al tratamiento. PAM, por otro lado, es adecuada para sistemas de administración con una liberación controlada, aunque su dependencia de disolventes puede presentar desafíos en términos de toxicidad y estabilidad del producto final. La selección de la técnica adecuada dependerá de los requisitos específicos del medicamento y las características deseadas en el producto final (Alcalá, 2020; Prada-Bou, 2019).

1.1.2. MESO PP®

1.1.2.1. Descripción del método

MESO PP® (melting solidification printing process) ha sido desarrollado y patentado en la Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina). El método propuesto presenta una solución simple, flexible y económica, adecuada para la fabricación de lotes pequeños de medicamentos. Se caracteriza por su capacidad de adaptarse a necesidades específicas de diferentes grupos de pacientes y a geometrías particulares. Un aspecto destacable es que permite la obtención de formas farmacéuticas sólidas sin la necesidad de utilizar temperaturas elevadas, lo cual es crucial para preservar la estabilidad del medicamento. Además, emplea excipientes convencionales en tecnología farmacéutica, todos ellos aprobados por entidades regulatorias. (Barberis *et al.*, 2020; Real & Palma, 2020).

El procedimiento implica el uso de materiales con puntos de fusión entre 40 y 60 °C. Estas "tintas" se mezclan en estado sólido con uno o varios principios activos para crear un producto sólido premezclado (PSM), que puede ser utilizado de inmediato o almacenado de manera estable. Durante la impresión, la mezcla se calienta hasta superar el punto de fusión de la tinta bajo agitación continua, permitiendo que la misma se funda y que el principio activo se integre en forma suspendida o disuelta. Finalmente, la mezcla es extruida y depositada de manera controlada sobre una superficie de impresión, siguiendo un diseño computarizado, para crear una estructura tridimensional por la adición de material capa por capa. (Barberis *et al.*, 2020; Real & Palma, 2020).

En este método se emplean excipientes considerados GRAS (reconocidos como generalmente seguros) por las autoridades sanitarias. Los excipientes seleccionados son:

- Excipientes para liberación modificada: Gelucires, una familia de vehículos grasos clasificados por su punto de fusión y balance hidrófilo-lipofílico.
- Excipientes para liberación inmediata: Polietilenglicoles, específicamente PEG 1500. Para mejorar la reología del PEG fundido, se adicionaron pequeñas cantidades de propilenglicol (menores al 2.5%). (Barberis *et al.*, 2020; Real & Palma, 2020).

1.1.2.2. Ventajas del método MESO PP® en comparación con otros métodos de impresión 3D

- Ausencia de agua u otros solventes, mejorando la estabilidad de los fármacos y reduciendo los costos asociados al proceso de secado.
- Capacidad de formar medicamentos sólidos sin el uso de altas temperaturas, beneficiando la estabilidad de fármacos termosensibles y reduciendo costos energéticos.
- Uso de materiales seguros y ampliamente utilizados en tecnología farmacéutica, ofreciendo ventajas regulatorias.
- Flexibilidad y potencial para la fabricación de medicamentos a pequeña escala, ideal para farmacias u hospitales.
- Utilización de impresoras portátiles, económicas y fáciles de operar, facilitando su implementación en puntos de atención al paciente.
- Versatilidad para la incorporación del o los activos en el momento previo a la impresión, pudiendo efectuarse en una sola etapa. (Barberis *et al.*, 2020; Real & Palma, 2020).

1.2. PERSONALIZACIÓN TERAPÉUTICA

La industria farmacéutica ha operado tradicionalmente bajo un paradigma en el que se diseñan medicamentos basados en el perfil de respuesta terapéutica más común y representativo. Este enfoque fue efectivo en medicamentos "de talla única", que no consideran la diversidad de respuestas individuales y, como resultado, generan una amplia gama de efectos y eficacias entre diferentes pacientes. Esta metodología ha dejado brechas terapéuticas, especialmente notorias en grupos poblacionales específicos como los pacientes pediátricos y geriátricos, así como entre individuos con diferentes velocidades de metabolización de fármacos.

La medicina personalizada surge como una respuesta a estas deficiencias, proponiendo tratamientos que se ajusten a las características farmacocinéticas individuales, así como a factores como peso y edad. Por ejemplo, la modificación de aspectos como el color, el sabor y la forma de los medicamentos puede incrementar significativamente la adherencia al tratamiento, tanto en niños como en adultos mayores.

Similarmente, la consolidación de varios medicamentos en una única formulación podría simplificar regímenes terapéuticos para pacientes polimedicados, mejorando la adherencia y reduciendo errores en la administración de los tratamientos.

El desarrollo de métodos tecnológicos avanzados juega un papel crucial en la implementación efectiva de la medicina personalizada. Estas innovaciones no solo permiten ajustar las dosis de medicamentos para minimizar las reacciones adversas, sino que también facilitan su administración, lo que incrementa la adherencia y, en consecuencia, mejora la respuesta global al tratamiento. La personalización del tratamiento médico, por lo tanto, no solo beneficia al paciente en términos de eficacia y seguridad, sino que también representa un avance significativo hacia una atención sanitaria más eficiente y centrada en el paciente.

La medicina personalizada promete transformar radicalmente la práctica médica al optimizar las terapias a las necesidades individuales de cada paciente, lo cual es esencial para avanzar hacia un sistema de salud que priorice la calidad de vida y la efectividad del cuidado médico (Alcalá, 2020).

1.3. CANNABIS SATIVA L.

Cannabis sativa L. es una planta herbácea anual que deriva de dicotiledóneas y pertenece a la familia *Cannabaceae*. Esta especie vegetal se encuentra ampliamente distribuida en regiones templadas y tropicales alrededor del mundo. Se han identificado y descrito más de cien variedades distintas (De Brito-Siqueiro *et al.*, 2023).

1.3.1. Aspectos botánicos

Es una planta dioica, con sexos separados, aunque en ocasiones puede presentar flores masculinas y femeninas en una misma planta, con posibilidad de revertir su sexo en condiciones desfavorables o tras ser trasplantada. *Cannabis sativa L.* y sus variantes biosintetizan exclusivamente los cannabinoides terpénicos fenólicos o fitocannabinoides, que se acumulan en los tricomas glandulares de la planta.

La polinización de la flor femenina se realiza por el viento, mientras que la planta masculina muere poco después de esparcir el polen. La resina secretada por los brotes florecidos y las hojas de la planta femenina, puede ser una adaptación para proteger las semillas en desarrollo del calor y la baja humedad del aire.

Cannabis sativa L. ha demostrado ser una planta resistente y adaptable a diversos climas y suelos, con una capacidad de crecimiento variada. Su adaptación a diferentes condiciones climáticas se acompaña de variaciones morfológicas, principalmente en las hojas, influenciadas por factores genéticos, ambientales y la intervención humana (Ramos-Atance & Fernández-Ruiz, 2000).

1.3.2. Composición química

Cannabis sativa se presenta como una planta con un vasto potencial terapéutico, respaldado por una composición química diversa y compleja. A medida que se profundiza en el estudio de sus componentes y efectos, se abre un amplio espectro de posibilidades para su aplicación en el campo de la medicina moderna.

Se han identificado cerca de 500 compuestos químicos diversos que incluyen cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenoides, amidas fenólicas y lignanamidas. Los cannabinoides, constituyen el grupo de metabolitos más abundante y exclusivo de esta especie, e incluyen aproximadamente 70 variantes, siendo el tetrahidrocannabinol (THC) el más investigado. Estos compuestos se distinguen por su capacidad para interactuar con el sistema endocannabinoide del cuerpo, un conjunto de receptores que regulan diversas funciones fisiológicas.

La planta también alberga unos 120 terpenos, que no solo influyen en el sabor y aroma de las diferentes variedades de cannabis, sino que también poseen actividades farmacológicas que podrían actuar en sinergia con los cannabinoides. Estos se extraen principalmente mediante destilación por arrastre de vapor para obtener aceites esenciales, cuyo rendimiento varía en función del estado de la planta y sus componentes específicos.

Los flavonoides y otros componentes químicos, como los alcaloides y estilbenoides, complementan la rica composición química de *Cannabis sativa* (Ángeles-López *et al.*, 2014).

1.4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide constituye un complejo sistema de señalización endógeno, ampliamente distribuido en el organismo, y desempeña un papel esencial en la regulación de una gran variedad de procesos fisiológicos. Este sistema interviene en

múltiples vías metabólicas esenciales para la regulación de la fisiología celular, incluyendo aspectos tan diversos como el metabolismo, el estado de ánimo, la función motora, el apetito, el control cardiovascular, la respuesta al estrés, la función gastrointestinal, las reacciones inmunitarias e inflamatorias, la función endocrina y la percepción del dolor.

1.4.1. Componentes del sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide se compone de varios elementos cruciales, entre los que se incluyen los receptores CB1 y CB2, que forman parte de la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Otros receptores relacionados incluyen el receptor transitorio vaniloide V1 (TRPV1) y los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR). Los ligandos endógenos, conocidos como endocannabinoides, como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), también son componentes fundamentales de este sistema. Estos son ácidos grasos poliinsaturados derivados del ácido araquidónico. Adicionalmente, se incluyen en este sistema dos enzimas principales, la hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH) y la lipasa de monoacilglicérido (MAGL), que son responsables de la síntesis y degradación de estos ácidos grasos, así como las vías de señalización intracelular reguladas por los cannabinoides y sus sistemas de transporte.

1.4.2. Localización y función de los receptores cannabinoides

El receptor CB1 se localiza predominantemente en el sistema nervioso central y en órganos periféricos, siendo especialmente abundante en el cerebro. Su distribución en las terminales axónicas y segmentos preterminales fuera de las zonas activas de la sinapsis es indicativa de sus efectos farmacológicos, que incluyen la modulación de la actividad locomotora, aprendizaje, memoria y acción anticonvulsiva. A nivel periférico, se encuentra en el bazo, amígdalas, corazón, próstata, útero, ovarios, tejido adiposo, músculos, hígado, tubo digestivo y páncreas. El receptor CB2, descrito inicialmente en el bazo, se localiza también en amígdalas y diversas células del sistema inmunitario, así como en corazón, hueso, hígado y páncreas.

1.4.3. Mecanismo de acción de los receptores cannabinoides

Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G inhibidoras, cuyas subunidades α inhiben la adenilatociclasa, lo que conduce a una disminución de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Esta

actividad es crucial para la reducción de la excitabilidad neuronal y la supresión de la liberación de neurotransmisores.

1.4.4. Fitocannabinoides y su interacción con el sistema endocannabinoide

Los fitocannabinoides, principalmente encontrados en plantas como el cáñamo, interactúan con este sistema biológico. Existen centenares de fitocannabinoides, destacando por su relevancia el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El THC muestra una mayor afinidad por los receptores CB1, predominantes en el sistema nervioso central, y es conocido por sus propiedades psicotrópicas. Por otro lado, el CBD tiene una afinidad más significativa por el receptor CB2 y ha sido objeto de numerosas investigaciones por sus potenciales aplicaciones terapéuticas. (Bagaria, 2021; Gómez-García & García-Perdomo, 2022; Thapa *et al.*, 2023).

1.5. FITOQUÍMICOS

1.5.1. Cannabinoides

Se clasifican en tres clases distintas:

1. Fitocannabinoides: se encuentran naturalmente en las plantas.
2. Endocannabinoides producidos naturalmente dentro del cuerpo.
3. Cannabinoides sintéticos: compuestos cannabinomiméticos resultantes de síntesis química. (De Brito-Siqueiro *et al.*, 2023). *Cannabis sativa L.* contiene una amplia gama de fitocannabinoides, que son hidrocarburos aromáticos oxigenados derivados de meroterpenoides con varias sustituciones en el núcleo de resorcinol. Estos fitocannabinoides suelen tener cadenas laterales alquílicas con un número impar de átomos de carbono y se producen inicialmente en su forma ácida. Mediante descarboxilación, se convierten en sus formas activas. Los dos fitocannabinoides más abundantes en *C. sativa* son el CBD y el THC. Además, el cannabigerol (CBG) y su forma ácida CBGA sirven como intermediarios centrales y proporcionan ácidos fitocannabinólicos (Al-Khazaleh *et al.*, 2024).

1.5.1.1. Tetrahidrocannabinol (THC)

El THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), que es un ácido en su forma biosintética, se transforma durante el proceso de secado y almacenamiento de la planta, pasando por

una descarboxilación que lo convierte en su forma activa. Este cannabinoide es conocido por su potencial terapéutico y efectos eufóricos, al interactuar predominantemente con los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) ubicados en el cerebro. Este mecanismo subyace a los efectos farmacológicos de la planta, que abarcan desde el placer y el aprendizaje hasta la regulación del apetito y la percepción del dolor (Figura 1).

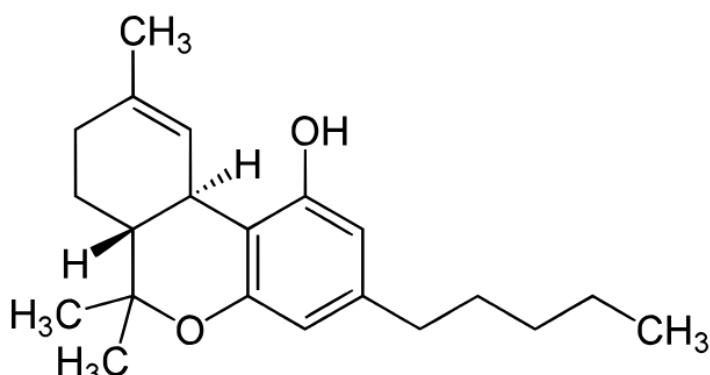


Figura 1. Estructura química Tetrahidrocannabinol.

● Mecanismo de acción

Los cannabinoides, extraídos de la resina de las inflorescencias de *Cannabis sativa*, son los agentes activos primarios en este contexto. El principal compuesto, el THC, exhibe una notable hidrofobicidad, lo que implica una marcada afinidad por los tejidos nerviosos y grasos. Actuando como agonista parcial de alta afinidad en los receptores CB1 y CB2, el THC despliega principalmente sus efectos psicoactivos y analgésicos a través de los receptores CB1 ubicados en el sistema nervioso central (SNC).

Es de conocimiento general que los cannabinoides endógenos o exógenos tienen la capacidad de modular la actividad de prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión, incluyendo el dopaminérgico, serotoninérgico, ácido gamma-aminobutírico (GABA)érgico, colinérgico y opioide, entre otros. Por ejemplo, el THC elimina la inhibición ejercida por las neuronas GABA sobre las vías dopaminérgicas, induciendo la liberación de dopamina en regiones como el estriado, el núcleo accumbens y el córtex prefrontal. Esta liberación de dopamina, asociada con la dependencia, puede ser antagonizada por la naloxona. De manera lógica, los efectos del cannabis están vinculados con la distribución anatómica de los receptores CB1: la modulación de la motricidad se atribuye a los receptores localizados en la sustancia negra y el cerebelo, mientras que la influencia en la memoria se relaciona con los receptores presentes en el

hipocampo y el córtex cerebral. Por otro lado, los trastornos del comportamiento se atribuyen a la activación de los receptores CB1 en el córtex cerebral y en el sistema límbico en general (Jaury, 2006).

- **Propiedades farmacológicas**

Además de los efectos psicotrópicos, se ha documentado una variedad de efectos farmacológicos asociados con el THC y otros cannabinoides, como propiedades antinociceptivas, antiepilepticas, cardiovasculares, inmunosupresoras, antieméticas, entre otros. También se ha observado un impacto positivo en trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad y los desórdenes del sueño (Ángeles-López *et al.*, 2014).

- **Uso terapéutico**

El uso terapéutico del cannabis está permitido en varios países del mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que numerosos estudios respaldan los efectos beneficiosos de los cannabinoides en la salud. La evidencia respalda su eficacia en el tratamiento del dolor crónico en adultos, así como en la reducción de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia. Además, se ha demostrado que mejora los síntomas de espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple.

Investigaciones también sugieren que el cannabis puede tener efectos positivos en trastornos del sueño como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la fibromialgia, el dolor crónico y la esclerosis múltiple, aunque la evidencia en este campo se considera moderada. Además, hay indicios de que puede aumentar el apetito y reducir la pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA, así como mejorar los síntomas del síndrome de Tourette y de ansiedad social.

A pesar de estos posibles beneficios, la investigación sobre el uso terapéutico del cannabis aún enfrenta limitaciones significativas. La disponibilidad limitada de productos de cannabis, así como las restricciones regulatorias en varios países, dificultan la realización de estudios científicos robustos que aborden cuestiones específicas de salud pública (De Brito-Siqueiro *et al.*, 2023).

1.5.1.2. Cannabidiol (CBD)

El cannabidiol (CBD) es un fitocannabinóide de naturaleza no psicotomimética, destacándose como el segundo compuesto químico más abundante en la planta de

cannabis. Posee la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que conlleva implicancias significativas para su potencial terapéutico en enfermedades asociadas al SNC. Además, se ha constatado que el CBD exhibe un perfil de seguridad que es tanto tolerable como aceptable (De Brito-Siqueiro *et al.*, 2023) (Figura 2).

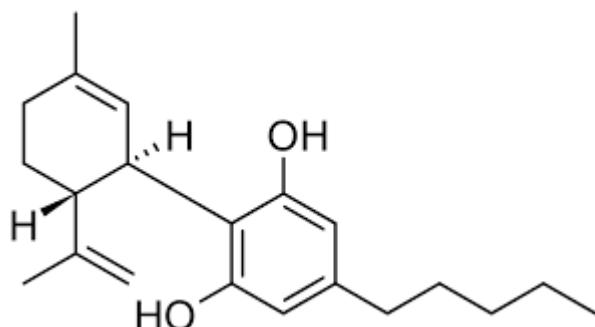


Figura 2. Estructura química del Cannabidiol.

- **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción del CBD con especial atención en su efecto anticonvulsivo, aún no ha sido completamente elucidado. Se ha documentado que presenta una baja afinidad por los receptores cannabinoides CB1 y CB2, en los cuales puede manifestar efectos tanto antagonistas como agonistas. Además, actúa como agonista parcial del receptor de serotonina 5-HT1A y participa en la modulación allostérica de los receptores opioides, específicamente los receptores mu y delta. Se plantea por parte de los investigadores que los efectos farmacológicos del CBD podrían implicar la agonía del receptor PPARgamma y la influencia en la liberación de calcio intracelular (Meissner & Casella, 2024).

- **Propiedades farmacológicas**

El CBD muestra algunas actividades farmacológicas por ejemplo, actividad ansiolítica, anticonvulsiva , antiemética, antioxidante, antipsicótica, neuroprotectora, antiinflamatoria y antirreumática (De Brito-Siqueiro *et al.*, 2023; Meissner & Casella, 2024).

- **Uso terapéutico**

Actualmente, el uso del CBD ha recibido aprobación únicamente para niños de dos años o más que sufren de trastornos convulsivos, síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet. En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)

autorizó el uso del CBD, siendo este el único tratamiento aprobado por dicha entidad para pacientes con síndrome de Dravet.

Investigaciones clínicas en curso están explorando el potencial del CBD en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo como la ansiedad, el manejo del dolor crónico, enfermedades inflamatorias, afecciones neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, así como sus propiedades antitumorales. Sin embargo, hasta la fecha, ninguno de estos ensayos ha resultado en la aprobación por parte de la FDA del aceite de CBD para su uso en el tratamiento de estas condiciones (Meissner & Casella, 2024).

1.5.2. Flavonoides

Los flavonoides constituyen un extenso grupo de compuestos polifenólicos caracterizados por su estructura benzo-pirona, ubicados en el reino vegetal y sintetizados a través de la ruta de los fenilpropanoides. Investigaciones han revelado que estos metabolitos secundarios fenólicos, que incluyen a los flavonoides, desempeñan un papel crucial en diversas actividades farmacológicas. Estos compuestos fenólicos hidroxilados son producidos por las plantas principalmente como respuesta a infecciones microbianas. La efectividad de los flavonoides depende de su estructura química, que a su vez varía según la clase estructural a la que pertenecen, el grado de hidroxilación, otras modificaciones y su grado de polimerización.

El interés reciente en los flavonoides ha sido impulsado por sus potenciales beneficios para la salud, atribuidos a sus propiedades antioxidantes. Estas propiedades se deben a los grupos hidroxilo, que actúan eliminando radicales libres y quelando iones metálicos, un proceso esencial para prevenir la formación de radicales dañinos para biomoléculas. Se ha demostrado que estos compuestos inducen sistemas enzimáticos protectores en humanos y se asocian con efectos protectores contra diversas enfermedades infecciosas (bacterianas y virales) y degenerativas, como enfermedades cardiovasculares y cánceres (Kumar & Pandey, 2013).

1.5.2.1. Clasificación

Los flavonoides se pueden subdividir en diferentes subgrupos dependiendo del carbono del anillo C al que está unido el anillo B y del grado de insaturación y oxidación del anillo C. Los flavonoides en los que el anillo B está unido en la posición 3 del anillo C se denominan isoflavonas. Aquellos en los que el anillo B está unido en la posición 4

se denominan neoflavonoides, mientras que aquellos en los que el anillo B está unido en la posición 2 pueden subdividirse en varios subgrupos en función de las características estructurales del anillo C. Estos subgrupos son: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, flavanoles o catequinas, antocianinas y chalconas (Panche *et al.*, 2016).

1.5.2.2. Naringina

La Naringina (NRG) es un glucósido de flavanona natural que se sintetiza a partir de la flavanona naringenina y el disacárido neohesperidósido. Se encuentra en diversas especies de plantas, siendo notablemente abundante en frutas cítricas como el pomelo y la naranja amarga. La presencia de NRG confiere el distintivo sabor amargo a los jugos de cítricos. Este compuesto exhibe una ligera solubilidad en agua, mostrando una mayor solubilidad en solventes orgánicos polares (metanol > etanol > acetato de etilo) en comparación con solventes no polares (éter de petróleo > hexano), posiblemente debido a residuos de azúcares hidrófilos en su estructura. La solubilidad de NRG en diferentes disolventes aumenta con la temperatura en ciertos rangos (Figura 3).

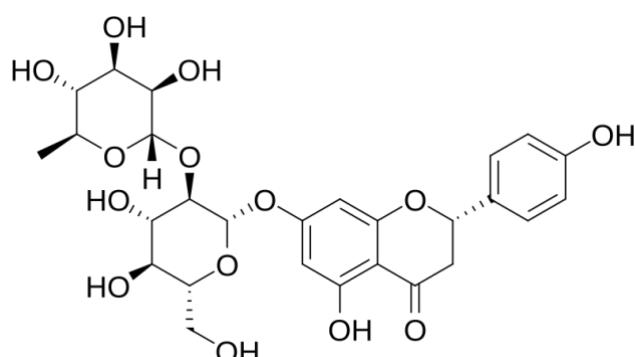


Figura 3. Estructura química de la Naringina.

• Propiedades bioactivas

La NRG es conocida por sus extensas propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antivirales, antialérgicas, antiinflamatorias, anitulcerosas, neuroprotectoras, antiapoptóticas, y antiosteoporóticas. Esta capacidad para influir en la salud se debe a su interacción con diversas proteínas y enzimas celulares, modulando su expresión y actividad.

Por sus múltiples efectos farmacológicos y terapéuticos, representa un candidato prometedor para futuras aplicaciones en la medicina y terapia farmacológica. Su capacidad para interactuar con diferentes vías celulares y su potencial en la prevención

y tratamiento de diversas enfermedades crónicas subraya la necesidad de investigaciones adicionales para explorar plenamente su espectro de acción y aplicabilidad clínica.

- **Biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas**

Según la Clasificación Biofarmacéutica de Medicamentos (BCS), NRG es clasificada como un fármaco de clase IV, lo que indica importantes limitaciones para la administración oral debido a su baja solubilidad y permeabilidad, lo que resulta en una biodisponibilidad limitada. La conjugación con restos de azúcar y su posterior metabolización por especies bacterianas intestinales están estrechamente relacionadas con su metabolismo. NRG es inestable a pH ácido y se escinde enzimáticamente por la β -glucosidasa estomacal, aunque es resistente a ataques enzimáticos en el intestino delgado, llegando finalmente al colon.

La absorción oral de NRG sugiere una mala absorción gastrointestinal en su forma original, exponiéndola frecuentemente a enzimas del microbioma intestinal. Se absorbe a través del epitelio intestinal mediante difusión pasiva y transporte activo acoplado a protones, y se metaboliza en ácidos fenólicos con la ayuda de enzimas bacterianas. El glucurónido de naringenina (NRGN) es el metabolito predominante en plasma, observándose picos de concentración a los 15 minutos y a las 3 horas tras la administración oral de NRG monomérico (Martínez-Coronado, 2022; Ravetti *et al.*, 2023).

1.5.3. Terpenos

Los terpenos y terpenoides se forman por el acoplamiento de unidades de isopreno. Están presentes en las resinas vegetales y los aceites esenciales, desempeñan un papel crucial en los efectos farmacológicos de diversas plantas medicinales, incluido el cannabis. Los terpenos son hidrocarburos, mientras que los terpenoides contienen grupos funcionales adicionales derivados de diferentes elementos químicos, siendo la clase de fitoquímicos más abundante. En el cannabis, se han identificado aproximadamente 200 terpenos únicos, con un enfoque particular en los terpenos primarios, que se encuentran en las concentraciones más altas. Entre ellos, se hallan el cariofileno, el mirceno, el pineno, humuleno, linalol, limoneno, terpinoleno, terpineol, ocimeno, valenceno y el geraniol. Estos aceites esenciales aromáticos contribuyen a las características distintivas de aromas y sabores de las diferentes variedades de cannabis.

Los terpenos poseen propiedades lipófilas e interactúan con diversos objetivos corporales, incluidos receptores de neurotransmisores, canales iónicos en músculos y neuronas, receptores de proteína G, enzimas, membranas celulares y sistemas de segundos mensajeros. Trabajan de manera independiente y sinérgica con los cannabinoides para producir diversos efectos terapéuticos.

Aunque se ha asociado a los terpenos con beneficios para la salud como analgesia, efectos ansiolíticos y antidepresivos, mejora de la penetración en la piel, quimioprevención del cáncer y actividades antimicrobianas, sus actividades antineuroinflamatorias aún no se han estudiado exhaustivamente (Al-Khazaleh *et al.*, 2024).

1.5.3.1. Eugenol

El eugenol, conocido comúnmente como esencia de clavo, es un derivado fenólico con una larga historia de uso en la práctica odontológica. Sus propiedades farmacológicas lo han hecho invaluable en diversos contextos.

Puede extraerse de otras fuentes como pimienta, hojas de laurel, canela y alcanfor, presentando un aspecto líquido aceitoso de color amarillo claro y un aroma distintivo.

El eugenol se emplea en odontología de varias maneras, incluyendo su combinación con óxido de zinc como material de obturación temporal, en preparaciones higiénicas orales y ocasionalmente como saborizante.

Los efectos y los mecanismos de acción son diversos y complejos. Una de sus propiedades destacadas es su capacidad para aliviar el dolor cuando se aplica en los tejidos afectados. Actúa como un bloqueador irreversible de la conducción nerviosa, reduciendo la transmisión sináptica y mostrando efectos analgésicos y anestésicos al inhibir la ciclooxygenasa, crucial en la síntesis de prostaglandinas. A concentraciones bajas, actúa como anestésico local de forma reversible, pero a concentraciones altas puede causar un bloqueo nervioso irreversible, manifestando un efecto neurotóxico. Además, muestra capacidad para reducir la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, lo que puede contribuir a sus efectos antiinflamatorios.

En términos de respuesta inflamatoria, el eugenol inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y la generación de anión superóxido, así como la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, que son mediadores clave en la inflamación. También exhibe

propiedades antioxidantes al inhibir la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres, lo que puede ayudar a prevenir el daño tisular inducido por especies reactivas de oxígeno (Gonzalez-Escobar, 2012). (Figura 4).

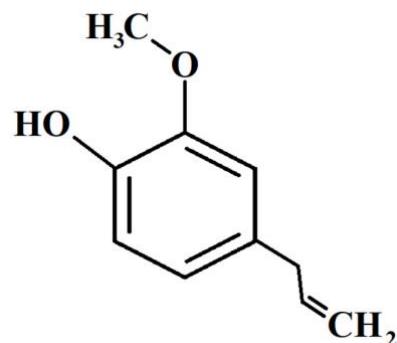


Figura 4. Estructura química del Eugenol.

1.6. EFECTO SÉQUITO

En 1998, un estudio pionero liderado por Mechoulam et al. identificó un par de monoacilgliceroles que interfieren con la actividad del cannabinoide endógeno 2-araquidonoil-glicerol al inhibir su metabolismo. Aunque estos compuestos carecen de actividad farmacológica por sí mismos, ejercen un notable impacto en la actividad del compuesto objetivo, dando lugar al concepto conocido como "efecto séquito". Este fenómeno describe la modificación de las propiedades farmacológicas de moléculas individuales mediante interacciones con metabolitos coexistentes, incluso si estos carecen de actividad farmacológica inherente.

Investigaciones recientes han resaltado la preferencia por combinar las fitomoléculas (como flavonoides, terpenos y fitocannabinoides) en terapias médicas debido al efecto séquito observado. Este fenómeno abarca dos tipos de interacciones: "intra-entourage", que se deriva de interacciones entre fitocannabinoides o terpenos, e "inter-entourage", que resulta de interacciones entre fitocannabinoides y terpenos. La investigación de las combinaciones de fitomoléculas que exhiben efectos séquito es crucial para el desarrollo de nuevos fármacos.

Estudios preclínicos han demostrado la interacción entre los fitocannabinoides y los terpenos, lo que sugiere que los beneficios médicos mejorados de los extractos de cannabis de espectro completo, en comparación con las moléculas aisladas, pueden atribuirse al efecto séquito. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las

interacciones desfavorables, conocidas como "efecto parásito", también pueden ocurrir en interacciones moleculares *in vitro* específicas.

Los cannabinoides y terpenos, en particular, han demostrado desempeñar un papel significativo en la acción terapéutica del cannabis, interactuando con el sistema endocannabinoide y ejerciendo una variedad de efectos beneficiosos, como analgesia, antiinflamación y neuroprotección. Es importante destacar que estos efectos no son simplemente atribuibles a sus acciones individuales, sino que están modulados por la presencia de otros compuestos de la planta.

Los terpenos, conocidos por sus aromas y sabores distintivos, también tienen propiedades farmacológicas y pueden influir en la farmacocinética y farmacodinamia de los cannabinoides. El concepto de "efecto séquito" sugiere que la combinación de cannabinoides y terpenos puede producir un efecto terapéutico mayor que la suma de sus partes.

Por otro lado, los flavonoides, también muestran un gran potencial terapéutico, especialmente en términos de propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. La investigación sobre flavonoides específicos, como las cannflavinas, revela prometedores efectos antiinflamatorios, particularmente en condiciones de neuroinflamación.

Por lo tanto, explorar las sinergias entre cannabinoides, terpenos y flavonoides, junto con avances en la investigación fitoquímica, es fundamental para desbloquear todo el potencial terapéutico del cannabis. Abordar estas brechas es crucial para avanzar en este campo y promover modalidades de tratamiento más personalizadas y basadas en evidencia (Al-Khazaleh *et al.*, 2024).

En resumen, el uso de extractos de *Cannabis sativa* en terapias medicinales ha ganado relevancia en los últimos años debido a los efectos terapéuticos de los fitocannabinoides, como el CBD y el THC. Sin embargo, uno de los desafíos clave es la optimización de las combinaciones y concentraciones de estos compuestos para aprovechar el "efecto séquito". Este fenómeno se refiere a la sinergia entre los distintos fitocannabinoides y otros compuestos bioactivos presentes en la planta, que en conjunto producen efectos terapéuticos más eficaces que los compuestos aislados. No obstante, la variedad y proporciones ideales de estos componentes son difíciles de ajustar debido

a las limitaciones en la disponibilidad de extractos naturales con composiciones específicas.

En este sentido, la fabricación aditiva surge como una tecnología innovadora con el potencial de abordar este desafío. Al permitir la creación de formulaciones tridimensionales personalizadas, la fabricación aditiva ofrece una plataforma flexible y precisa para ajustar las concentraciones de fitocannabinoides y otros componentes de *Cannabis sativa*. Esto facilita la creación de combinaciones de dosis específicas que no están fácilmente disponibles de manera natural. Mediante esta técnica, es posible fabricar productos adaptados a las necesidades terapéuticas individuales, maximizando los beneficios del efecto séquito y optimizando la respuesta clínica de los pacientes. La capacidad de producir estas formulaciones de manera controlada y eficiente abre nuevas posibilidades para la personalización de tratamientos basados en fitocannabinoides.

El presente proyecto propone el desarrollo de una plataforma para personalizar la producción de medicamentos utilizando fitoquímicos extraídos de *Cannabis sativa L.* (*Cannabis*), como cannabinoides, terpenos y flavonoides. Estos compuestos se combinarán en una única forma farmacéutica sólida (FFS) utilizando un proceso de fabricación aditiva conocido como impresión 3D (I3D).

La plataforma se basará en el método MESO-PP®, desarrollado por investigadores de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), el cual será ajustado para permitir la administración de los fitoquímicos en dosis personalizadas. El enfoque principal estará en el estudio de nuevas tintas (materiales de impresión) y procesos que faciliten la combinación y modulación de la liberación de cannabinoides, terpenos y flavonoides con el objetivo de poder obtener formas farmacéuticas (dispositivos) que puedan adaptarse a las diferentes aplicaciones clínicas de los medicamentos basados en *Cannabis* (esclerosis múltiple, dolor, epilepsia, etc).

Los productos resultantes (plataforma de impresión 3D: materiales, procesos y dispositivos), presentarán *características diferenciales* dadas por su capacidad de *personalización* en términos de dosis y requisitos biofarmacéuticos (fundamentales para poder ajustar el medicamento a los criterios fisiológicos y clínicos del paciente). Además, permitirá la *combinación* controlada de cannabinoides, terpenos y flavonoides, así como la *adaptación* a diferentes vías de administración. Finalmente, permitirá la *innovación* debido a la capacidad de desarrollar formas farmacéuticas de liberación

modificada (como los dispositivos flotantes gastrorretentivos) que son difíciles de obtener mediante otros métodos de formulación farmacéutica.

2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

2.1. Objetivo general

Utilizar la manufactura aditiva (I3D) como una estrategia para obtener formas farmacéuticas sólidas multifármacos cargadas con cannabinoides, terpenos y flavonoides para ser administrados por vía oral.

2.2. Objetivos específicos

I. Formular y caracterizar una serie de sistemas portadores (tintas) que, al combinarse con cannabinoides, terpenos y flavonoides, sean compatibles con un método de extrusión semisólida 3D como MESO-PP® o Microjeringas Asistidas por Presión (PAM).

II. Establecer para cada tinta las variables operativas de impresión 3D (procesos) que influyen en los atributos de calidad de las formas farmacéuticas sólidas obtenidas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivo 1: Formular y caracterizar una serie de sistemas portadores (tintas) que, al combinarse con cannabinoides (THC, CBD), terpenos (eugenol) y flavonoides (naringina), sean compatibles con un método de extrusión semisólida 3D como MESO-PP® o Microjeringas Asistidas por Presión (PAM).

Materiales: En el marco de esta tesis formulamos dos tipos de sistemas portadores de fitoquímicos con características compatibles para ser considerados tintas en un método de impresión 3D por extrusión.

• **Hidrogeles:** Estos sistemas se postulan como los candidatos para vehiculizar fitoactivos hidrofílicos y/o microencapsulados cargados con fitofármacos de diferente naturaleza. Debido a que las características iónicas del gel pueden influir sobre la estabilidad y perfiles de liberación de los IFAs, se evaluaron hidrogeles catiónicos (formados por distintos tipos de quitosano), aniónicos formados por alginato, y/o la

combinación con otros polímeros neutros como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Si bien se priorizo la impresión directa, se evaluó la necesidad de sustancias auxiliares como cosolventes (PEG 400, PPG, sorbitol) o agentes entrecruzantes (TPP, CaCl), los cuales pueden añadirse utilizando un cabezal coaxial (la mezcla y entrecruzamiento se dió *in situ* al momento de la impresión). Para la impresión de estas tintas no fue necesario utilizar temperatura lo que las convierte en candidatas para la vehiculización de terpenos.

- **Sistemas Matriciales:** Estas tintas fueron utilizadas para la carga de extractos libres de agua, es decir aquellos que han sido secados o bien dispersiones del activo en un medio no acuoso tales como aceites vegetales, polialcoholes o derivados de polietilenglicol (PEGs). Se evaluaron 3 tipos de excipientes utilizados en la obtención de matrices inertes (Policaprolactona), hidrofílicas (Polietilenglicol) y lipídicas (Gelucires- Precirol®ATO 5). Se exploró la influencia del agregado de lubricantes y plastificantes (ej: propilenglicol, ácido esteárico) que puedan mejorar sus propiedades reológicas si así se lo desea.

Método:

- **Estrategia de diseño experimental (Diseño de Screening):** Teniendo en cuenta que las sustancias disueltas o suspendidas en el material (según la cantidad, homogeneización y características fisicoquímicas) modifican las propiedades reológicas y que la presencia de excipientes tensioactivos serían capaces de fluidificar la formulación (al reducir la energía libre interfacial entre el excipiente principal y el activo suspendido) se ejecutó, sobre los excipientes previamente seleccionados, un diseño factorial (completo o incompleto) que incluyó variables relevantes de la formulación como son: el porcentaje de carga de los fitoquímicos y el porcentaje de tensioactivo/plastificante/añadido. Se evaluó en forma global la información del diseño factorial aplicando un análisis de superficie de respuesta que permitió determinar el efecto de la combinación de estas variables (factores) y su optimización.

Objetivo 2: Establecer para cada tinta las variables operativas de impresión 3D (procesos) que influyen en los atributos de calidad de las formas farmacéuticas sólidas obtenidas.

Optimización por diseño: Partiendo de un conjunto de tintas pre-seleccionadas en el punto anterior, se realizó un segundo diseño factorial. Las variables independientes se seleccionaron a partir de dos tipos de parámetros:

- **De impresión** (se definen en el software de la impresora 3-Donor): temperatura de la camisa termostatizada (temp), cantidad de material extruido (Mat and Mat for 1st Layer), la velocidad de movimiento del cabezal (Delay_us), la distancia de material depositado en milímetros (DBD), el tiempo de espera en milisegundos al finalizar cada capa (Delay Layer) y altura de capa en milímetros (layer height).
- **De diseño:** archivo digital gcode creado a partir softwares de diseño (<https://www.onshape.com>) y corte (Repetier Host V1-6.1-2015): Patrón de impresión, ángulo de llenado, velocidad de extrusión, extrusión (ml), temperatura de extrusión, velocidad de subida, movimiento Z, etc.
- **Numérica:** se implementó un proceso de optimización numérica multivariable utilizando el software Design-Expert®. Se aplicó un diseño central compuesto (DCC) con cinco factores independientes: porcentaje de Tween (0,1–2 %), porcentaje de gelatina (15–30 %), concentración de cosolvente (40–90 %), concentración de aceite (1–20 %) y temperatura de extrusión (37–50 °C).

Las restricciones establecidas para la optimización fueron:

- Minimizar el desvío estándar de los impresos.
- Mantener el promedio de peso dentro del rango aceptable (0,48–0,55 g).
- Controlar el desvío estándar de la carga manual dentro de valores operativos (0,05–0,25).

Se generaron 100 soluciones posibles ordenadas por función de deseabilidad, priorizando condiciones que redujeran la variabilidad de los impresos y maximizaran la uniformidad estructural.

Caracterización: Se evaluaron como variables respuestas el rendimiento de las FFS obtenidas incluyendo la morfología de los impresos, la uniformidad de peso, capacidad de desintegración, tiempo de gelificación, dispersión de peso, impresos fallidos y separación de fases.

4. RESULTADOS

En esta primera parte exploratoria, que corresponde al objetivo específico 1 planteado anteriormente, se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica y un análisis detallado de los materiales potenciales para alinearlos con los objetivos del desarrollo. Inicialmente, se realizaron pruebas exploratorias con diversos agentes de gelificación con el propósito de obtener materiales que puedan ser extruidos a temperaturas bajas, evitando así la volatilización de los terpenos. Asimismo, se buscó identificar materiales que permitan la carga de sustancias lipofílicas, como los cannabinoides.

Se evaluaron tres tipos de geles: carragenina (Figura 5), agar (Figura 6), y glicero-gelatina (Figura 7), (Figura 8). Los resultados obtenidos indicaron que la glicero-gelatina presentó un desempeño superior en comparación con los otros dos agentes, ya que ofreció mejores rendimientos debido a su mayor elasticidad y flexibilidad, lo que proporcionó una textura más suave y masticable. Además, su capacidad para retener humedad mediante el glicerol mejora la sensación en la boca y previene la desecación. También presenta una mejor estabilidad frente a variaciones de temperatura y permite mayor personalización en la formulación, ajustando sus propiedades mecánicas según los requisitos del producto.



Figura 5. Prueba exploratoria con gel de carragenina.



Figura 6. Prueba exploratoria con gel de agar.



Figura 7. Jeringa prellenada con glicero-gelatina.

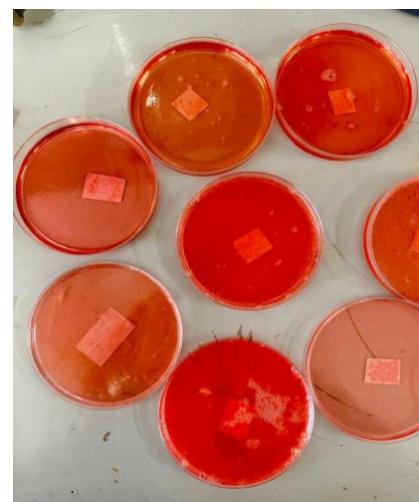


Figura 8. Placas de petri con glicero - gelatina.

Además, se llevó a cabo una evaluación del agregado de agentes tensioactivos, los cuales facilitaron la incorporación de aceites cargados con cannabinoides. Estas pruebas exploratorias arrojaron resultados positivos, lo que justificó la continuación del proceso.

A partir de las pruebas exploratorias, se diseñó un protocolo de screening y posterior optimización para mejorar la formulación de los materiales. Se anticipa que estos nuevos compuestos permitirán la combinación efectiva de los componentes bioactivos, como terpenos, flavonoides y cannabinoides, de manera conjunta. Para facilitar la aplicación clínica de estos materiales, se consideraron dos enfoques:

1. Jeringas prellenadas: Se propone el uso de jeringas que contengan soluciones o geles con concentraciones exactas de los fármacos, las cuales podrían ser combinadas posteriormente en un cartucho formulador.
2. Capas aditivas: Alternativamente, se plantea la posibilidad de realizar capas aditivas que permitan ajustar las dosis según las necesidades específicas de cada paciente. En este sentido, se incluyen imágenes de los supositorios multicapa desarrollados durante el proyecto (Figura 9).



Figura 9. Representación de diseño multicapa.

4.1. Fase de screening

Esta segunda parte del estudio se basó en el objetivo específico 2 donde se seleccionó un diseño de Plackett Burman para identificar los principales parámetros que influyen en las características de los materiales buscados. Las diferentes respuestas analizadas fueron: uniformidad de peso de los impresos, uniformidad de peso de los productos cargados manualmente, dispersión del peso de los impresos, dispersión del peso de los productos cargados manualmente, tiempo de gelificación, número de impresos fallidos, disgregación de los impresos. Se formularon las tintas siguiendo los parámetros indicados por el diseño Plackett Burman mediante el siguiente procedimiento: en primer lugar, se procedió a pesar los componentes sólidos (gelatina

y endulzante) por separado de los líquidos (cosolvente, humectante y agua), siguiendo las cantidades y tipos especificados (Tabla 1). Posteriormente, la gelatina se incorporó de manera gradual en un vaso de precipitado que contiene los líquidos, el cual se encuentra en un baño termostatizado ajustado a la temperatura adecuada para su hidratación. Una vez que la gelatina se disolvió por completo, se añadió el endulzante. A continuación, se incorporó el tween especificado y, en última instancia, se agregó el aceite junto con una gota de colorante rojo. La mezcla se agitó hasta homogeneidad completa, y antes de que solidifique la tinta, se transfirió rápidamente a jeringas de 10 mL, con las cuales se llenaron manualmente los moldes de 2 mL (Figura 10). Una vez obtenidas las tintas se rotularon correctamente cada una de ellas.

Tabla 1. Diseño Plackett-Burman construido para la selección de factores de la fase de screening.

Diseño Gelatina/Tween

St d	Run	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7	Factor 8	Factor 9	Factor 10
		A:Tween	B:Tipo de Tween	C:Gelatin	D:Cosol	E:Tipo de cosolv	F:Endulz	G:T° de Hidratación	H:T°de Extrusión	J:Hume ctante	K: Aceite
		%		%	%		%			%	
8	1	2	Tween 80	10	30	Glicerina	30	65	50	20	1
12	2	0,1	Tween 20	10	30	Glicerina	5	65	37	2	1
10	3	0,1	Tween 80	20	60	Glicerina	5	65	50	2	10
11	4	2	Tween 20	20	60	PPG	5	65	37	20	1
3	5	2	Tween 20	20	60	Glicerina	30	85	50	2	1
1	6	2	Tween 80	10	60	PPG	30	65	37	2	10
4	7	0,1	Tween 80	10	60	PPG	5	85	50	20	1
9	8	2	Tween 80	20	30	Glicerina	5	85	37	20	10
2	9	0,1	Tween 80	20	30	PPG	30	85	37	2	1
6	10	0,1	Tween 20	10	60	Glicerina	30	85	37	20	10
7	11	2	Tween 20	10	30	PPG	5	85	50	2	10
5	12	0,1	Tween 20	20	30	PPG	30	65	50	20	10

E: PPG: propilenglicol, F: azúcar, J: sorbitol, K: aceite de almendras

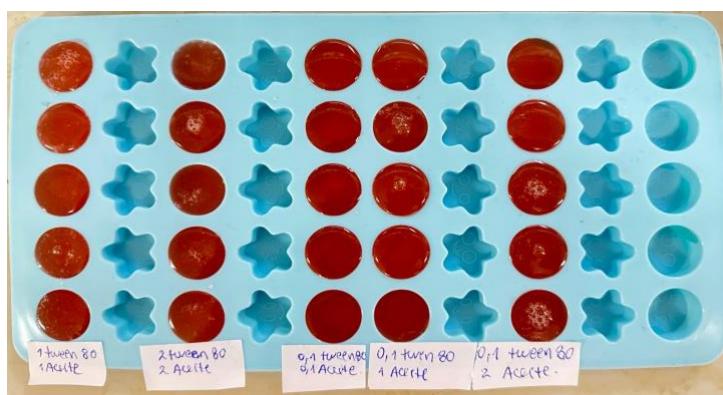


Figura 10. Representación de moldes llenados manualmente con tinta de glicero - gelatina.

Una vez obtenidas las tintas, se procedió a la impresión utilizando una impresora 3D modelo PILL.AR.SA (Figura 11), operada mediante el software Pillar Softint versión 1.0.3. (Figura 12). La configuración de la impresora se ajustó según las especificaciones de cada diseño, detalladas en la Tabla 1. Para el proceso de impresión, se cargaron las jeringas previamente llenadas con el material correspondiente en la impresora, la cual realizó la extrusión controlada del material, permitiendo la formación precisa de las estructuras impresas mediante la técnica de moldeo por extrusión, donde para esto se utilizó un popit para el llenado de las mismas (Figura 13), (Figura 14).

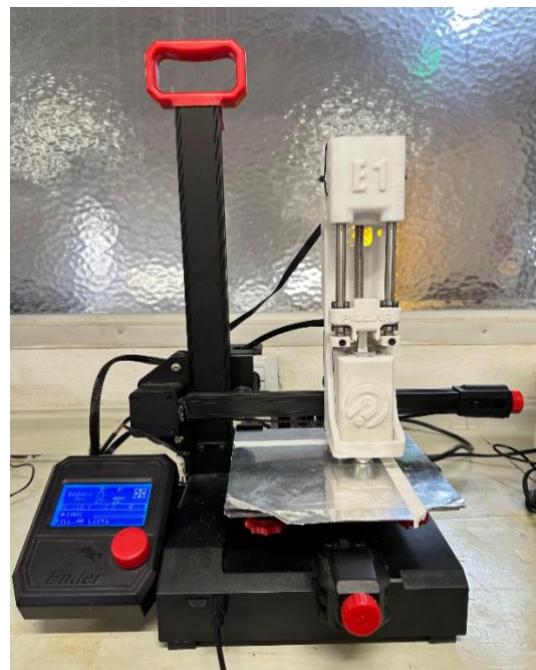


Figura 11. Impresora 3D PILL.AR.SA .

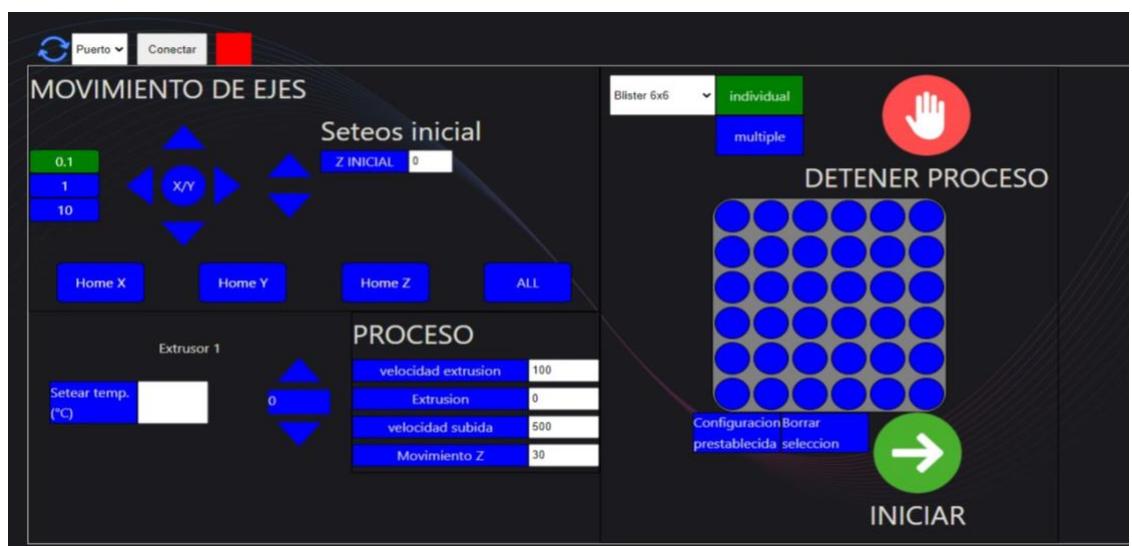


Figura 12. Software Pillar Softint versión 1.0.3



Figura 13. Representación de impresos extruidos con tinta de glicero – gelatina, sobre popit.

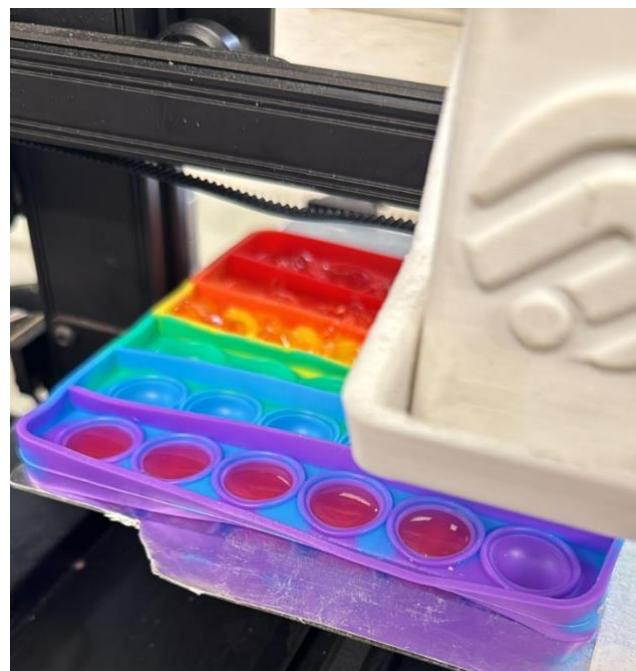


Figura 14. Impresión múltiple por moldeo sobre popit 6x6 ender.

4.1.1 Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos)

El desvío estándar de los impresos estuvo entre (0,0184 - 0,0894) (Figura 15). La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fueron la concentración de tween, la concentración de cosolvente, el tipo de cosolvente, el endulzante, la temperatura de extrusión y el humectante.

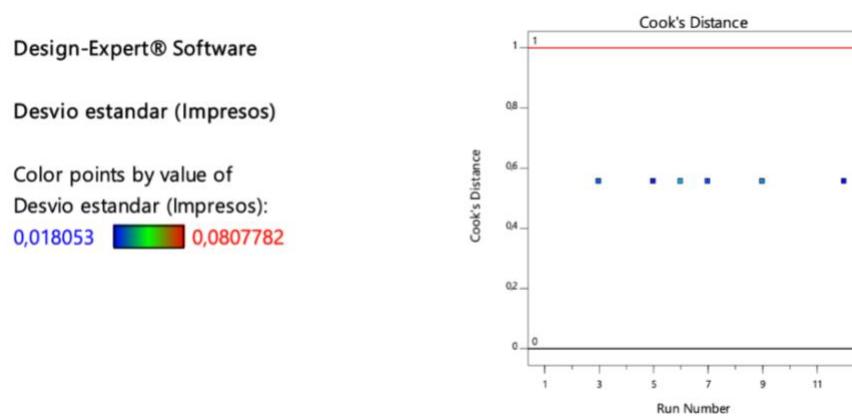


Figura 15. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.

Tabla 2. Valores de p obtenidos para los diferentes factores en las seis respuestas del desvío estándar.

	Impresos erróneos	Pérdida de peso	Separación de fases	Desvío estándar impresos	Desvío estándar manual	Tiempo de gelificación
Modelo	0,0422	0,0056	0,011	0,0366	0,0416	0,0309
CC tween	-	0,1186	0,0498	0,0184	-	-
Tipo de tween	-	-	1	0,0771	0,2919	0,4504
Gelatina	0,3910	0,2505	0,0498	0,0894	0,2063	0,0576
CC cosolvente	0,3910	0,0015	-	0,02387	-	-

Tipo de cosolvente	0,0576	0,0429	-	0,0191	0,0093	0,0070
Endulzante	0,3910	0,0025	-	0,0202	0,0534	-
Temperatura de extrusión	0,0153	-	0,0498	0,0297	0,0851	0,0883
Humectante	0,0153	0,0625	-	0,0239	0,2904	-
Temperatura de hidratación	0,0576	0,0085	-	-	-	-
CC aceite	0,0576	-	0,0027	-	-	-

CC: cantidad

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de tween se obtuvieron resultados proporcionales donde a mayor concentración mayor es el desvío, y a menor concentración menor es el desvío. Es probable que se deba al efecto de disminución de la tensión interfacial dado por el tween. Esta disminución puede afectar el proceso de control de la dosificación del líquido/semisólido desde la jeringa durante el proceso de impresión, haciéndolo más impreciso. (Figura 16.).

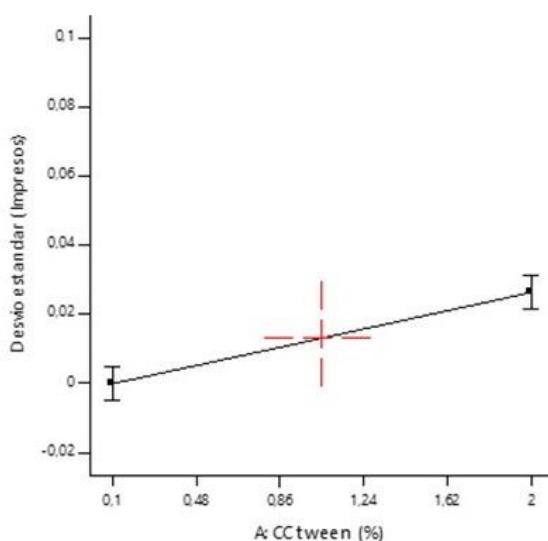


Figura 16. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de tween (%).

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de cosolvente se obtuvieron resultados inversamente proporcionales, donde a menor concentración mayor fue el desvío, y a mayor concentración menor el desvío. Esto puede deberse a que el efecto del cosolvente en el sistema se relaciona directamente con su influencia sobre la viscosidad del fluido. A medida que aumenta la concentración de cosolvente, se incrementa la viscosidad, lo que a su vez permite un mayor control durante el proceso de dosificación desde la jeringa. En otras palabras, un fluido más viscoso ofrece mayor resistencia a fluir de manera espontánea, lo que puede generar errores en la dosificación. Esta mayor viscosidad se debe a un incremento en las fuerzas de cohesión entre las moléculas, lo que resulta en una mayor dependencia de la fuerza ejercida por el émbolo de la jeringa para lograr una dosificación adecuada y controlada (Figura 17).

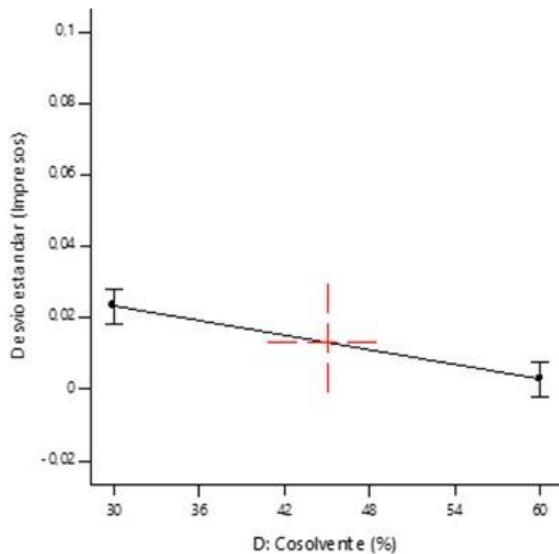


Figura 17. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de cosolvente (%).

Al utilizar diferentes tipos de cosolventes, se observaron resultados en los que el propilenglicol (PPG) presentó un mayor desvío en comparación con la glicerina, que mostró un desvío considerablemente menor. Esta diferencia se atribuye a la menor viscosidad del PPG ($1,036\text{-}1,040 \text{ kg/m}\cdot\text{s}$ a 20°C), lo que genera una distribución menos uniforme del material, incrementando la variabilidad en el peso de los impresos. En contraste, la glicerina, con una viscosidad significativamente mayor ($1,49 \text{ kg/m}\cdot\text{s}$ a 20°C) y sus propiedades higroscópicas, facilita una mezcla más homogénea y estable, lo que reduce el desvío en el peso de los impresos (Figura 18).

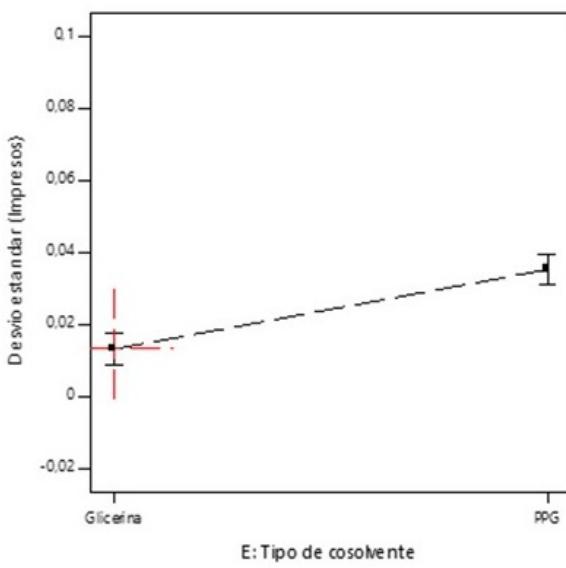


Figura 18. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Tipo de cosolvente.

Cuando se utilizó distintas concentraciones de endulzante se obtuvieron resultados inversamente proporcionales donde a menor concentración mayor es el desvío, y a mayor concentración menor es el desvío. Esto se debe a que a altas concentraciones, el endulzante favorece una mejor integración y viscosidad en la mezcla, resultando en una distribución más uniforme del material. En contraste, a menores concentraciones, la mezcla es menos homogénea, lo que aumenta la variabilidad en el peso de los impresos. A medida que aumenta la concentración de sacarosa en una solución, también lo hace la viscosidad. Esto ocurre porque las moléculas de sacarosa forman una red más densa, lo que restringe el movimiento del agua y aumenta las fuerzas cohesivas dentro del líquido. La relación entre la concentración de sacarosa y la viscosidad no es lineal: en concentraciones bajas, el aumento de la viscosidad es gradual, pero en concentraciones más altas (como al 50% o 70%), el incremento es mucho más pronunciado. Además, la temperatura influye: a mayor temperatura, la viscosidad disminuye debido a la reducción de las interacciones moleculares. (Figura 19).

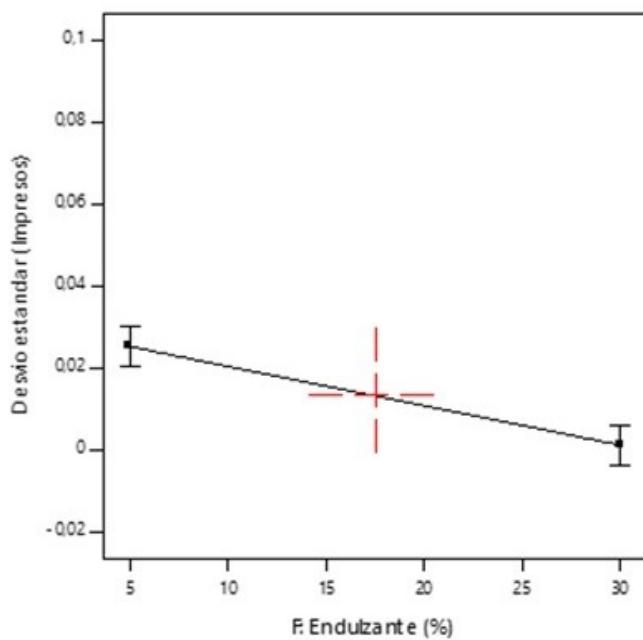


Figura 19. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de endulzante (%).

Cuando se utilizó distintas temperaturas de extrusión en la impresora se obtuvieron resultados proporcionales donde a mayor temperatura mayor es el desvío, y a menor temperatura menor es el desvío. Esto se debe a que a altas temperaturas, la viscosidad del material disminuye, lo que provoca una distribución menos uniforme y un mayor desvío en el peso. En cambio, a temperaturas más bajas, la mayor viscosidad favorece una mezcla más homogénea, reduciendo así el desvío en la uniformidad de peso (Figura 20).

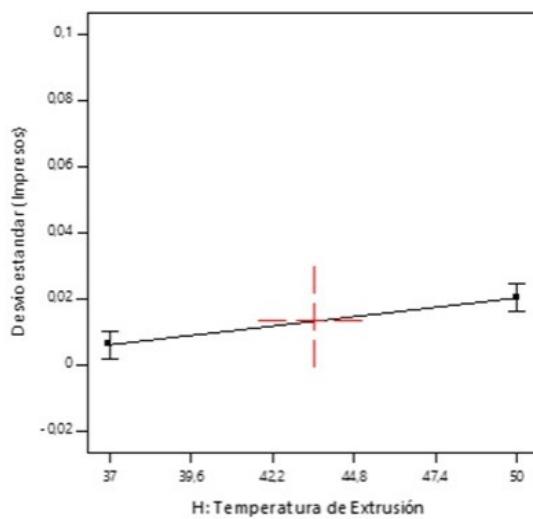


Figura 20. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Temperatura de extrusión.

Cuando se utilizó distintas concentraciones de humectante se obtuvieron resultados inversamente proporcionales, donde a menor concentración mayor es el desvío, y a mayor concentración menor es el desvío. Esto se debe a que a altas concentraciones de humectante, la dispersión y estabilidad de la mezcla mejoran, favoreciendo una distribución uniforme del material y reduciendo el desvío. En cambio, a menores concentraciones, la menor dispersión y estabilidad generan un mayor desvío en el peso de los impresos (Figura 21).

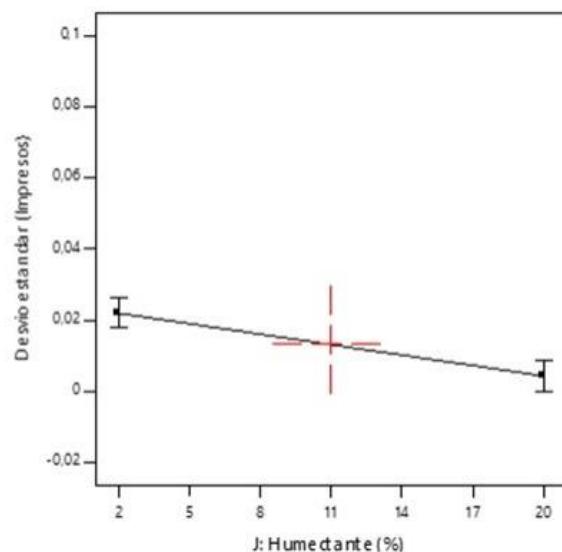


Figura 21. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar del peso (impresos). Concentración de humectante.

4.1.2 Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar (manual)

El desvío estándar de los manuales estuvo entre (0,0093 - 0,2919), (Figura 22).

La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fue el tipo de cosolvente.

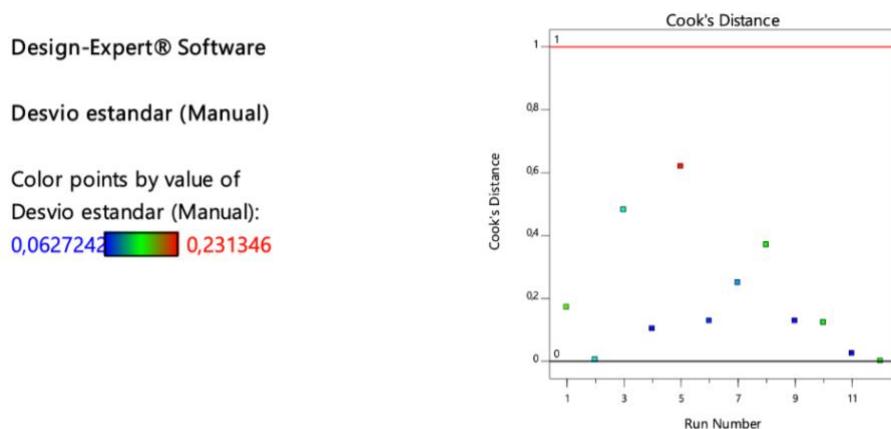


Figura 22. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo

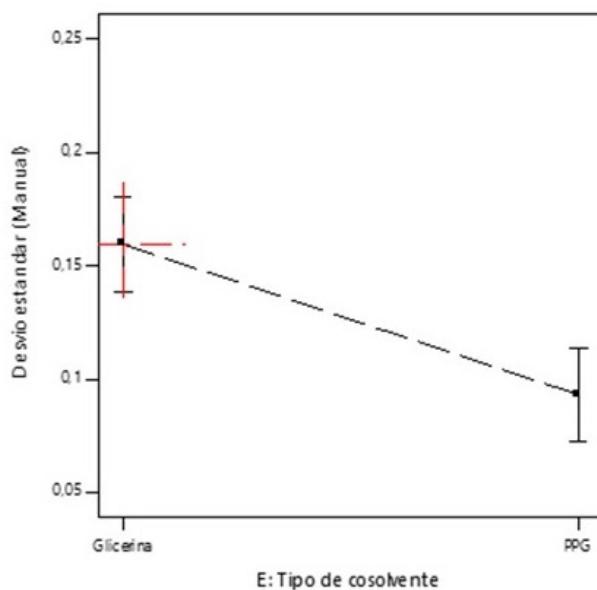


Figura 23. Efecto de los factores en la respuesta del desvío estándar (manual).

Tipo de cosolvente.

Cuando se utilizó distintos tipos de cosolvente se obtuvieron resultados donde el PPG (propilenglicol) tiene un menor desvío, en cambio la glicerina tiene un mayor desvío. Esto se debe a que el PPG, al tener una viscosidad más baja, favorece un mejor flujo y distribución del material, resultando en una mayor homogeneidad. En cambio, la glicerina, al ser más viscosa y altamente higroscópica, dificulta la distribución uniforme

y puede afectar la estabilidad de la mezcla, lo que genera un mayor desvío en el peso de los impresos (Figura 23).

4.1.3 Efecto de los factores en la respuesta del tiempo de gelificación

El tiempo de gelificación de los impresos estuvo entre (0,0070 - 0,4504), (Figura 24). La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fue el tipo de cosolvente.

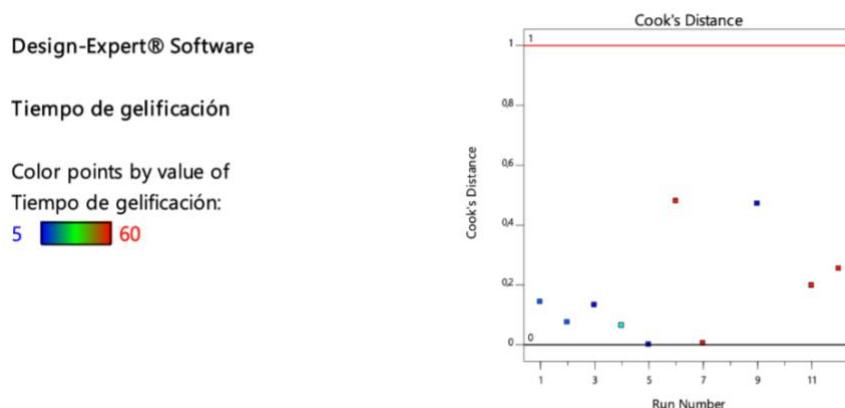


Figura 24. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.

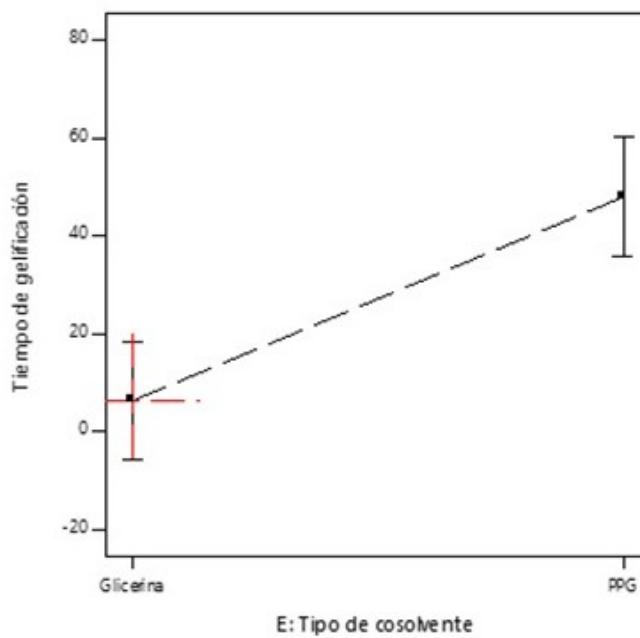


Figura 25. Efecto de los factores en la respuesta del tiempo de gelificación.
Tipo de cosolvente.

Cuando se utilizó distintos tipos de cosolvente se obtuvieron resultados donde el PPG (propilenglicol) tiene un mayor tiempo de gelificación, en cambio la glicerina tiene un menor tiempo de gelificación. Este comportamiento puede deberse a que el PPG forma enlaces más fuertes entre las moléculas del gel, lo que retrasa su gelificación. Además, su mayor viscosidad dificulta el movimiento de las moléculas, prolongando el proceso. Por otro lado, la glicerina, al ser más viscosa, permite un flujo más rápido y una gelificación más rápida, facilitando el proceso (Figura 25).

4.1.4 Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos.

Los impresos erróneos estaban entre (0,0153 - 0,3910), (Figura 26). La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fueron la temperatura de extrusión y el humectante.

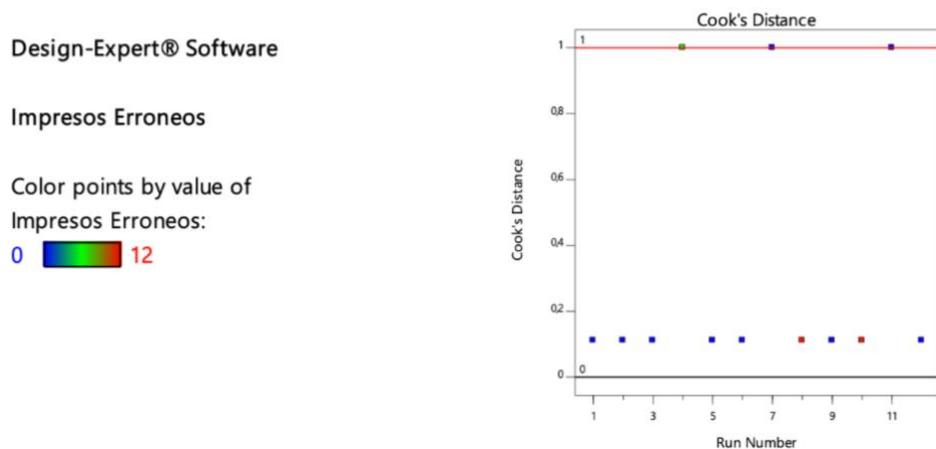


Figura 26. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.

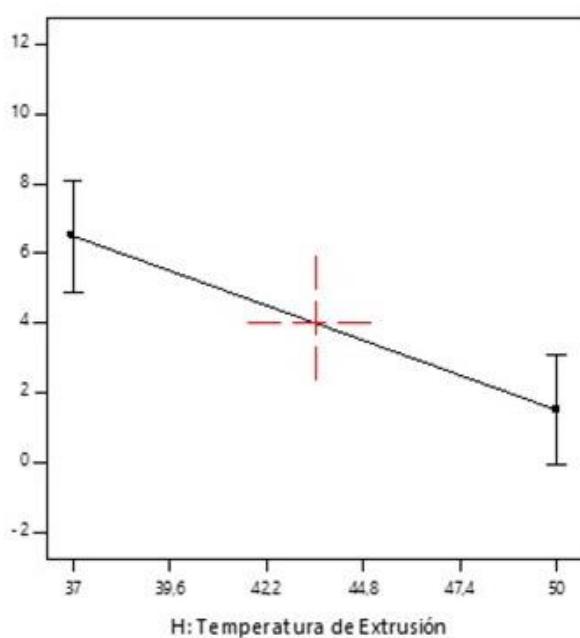


Figura 27. Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos.
Temperatura de extrusión.

Cuando se utilizó distintas temperaturas de extrusión en la impresora se obtuvieron resultados inversamente proporcionales donde a menor temperatura mayor son los impresos erróneos, y a mayor temperatura menor son los impresos erróneos. Este comportamiento puede deberse a que a temperaturas más bajas, la mayor viscosidad del material dificulta su flujo, causando obstrucciones y extrusiones irregulares. En cambio, a temperaturas más altas, el material fluye mejor, se evapora adecuadamente y se estabiliza, lo que resulta en una impresión más precisa y de mejor calidad (Figura 27.).

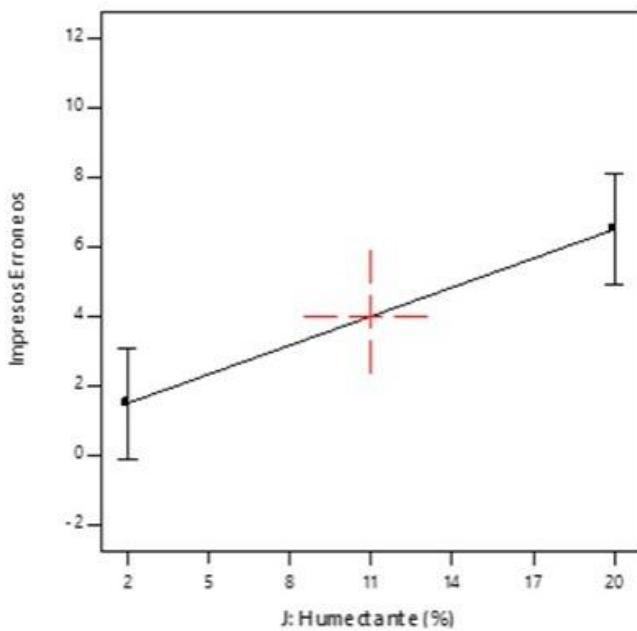


Figura 28. Efecto de los factores en la respuesta de los impresos erróneos.

Concentración de humectante (%).

Cuando se utilizó distintas concentraciones de humectante se obtuvieron resultados proporcionales, donde a menor concentración menores son los impresos erróneos, en cambio a mayor concentración menor son los impresos erróneos obtenidos.

Este comportamiento puede deberse a que a mayores concentraciones de humectante, se mejora la retención de humedad y la estabilidad de la mezcla, lo que favorece una extrusión más homogénea y controlada. Además, una viscosidad adecuada y mejores interacciones entre componentes contribuyen a reducir la cantidad de impresos erróneos. (Figura 28).

4.1.5 Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso.

La pérdida de peso de los impresos estuvo entre (0,0015 - 0,2505, (Figura 29). La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fueron el cosolvente, tipo de cosolvente, endulzante y temperatura de hidratación.

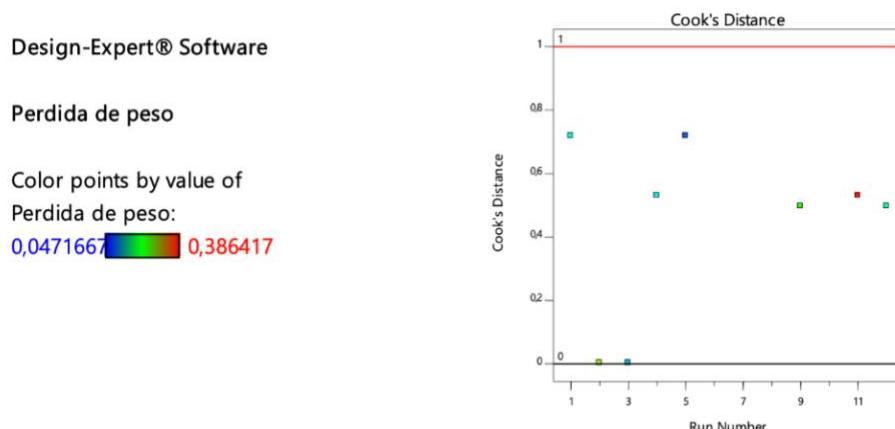


Figura 29. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo

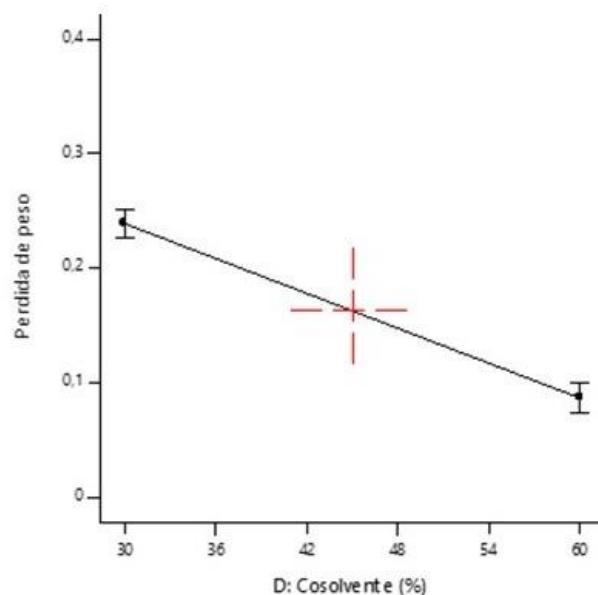


Figura 30. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso.
Concentración de cosolvente (%).

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de cosolvente se obtuvieron resultados inversamente proporcionales, donde a menor concentración mayor fue la pérdida de peso, y a mayor concentración menor es la pérdida de peso. Esto puede deberse a que bajas concentraciones de cosolvente reducen la solubilidad del compuesto y aumentan la evaporación, lo que genera más pérdida de material. A mayores concentraciones, la solubilidad y estabilidad del sistema mejoran, lo que disminuye la pérdida de peso (Figura 30).

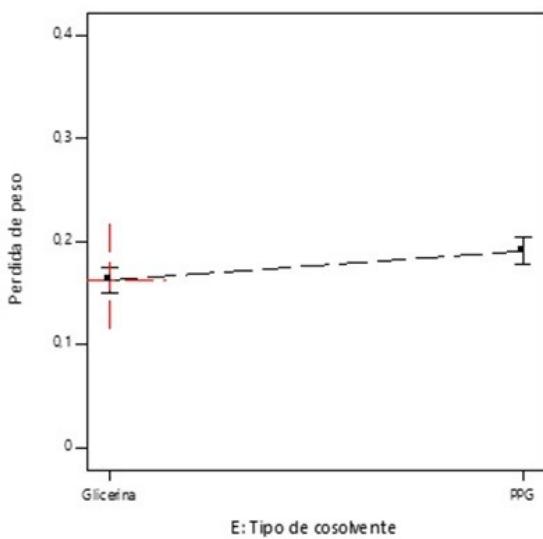


Figura 31. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Tipo de cosolvente.

Cuando se utilizó distintos tipos de cosolvente se obtuvieron resultados donde el PPG (propilenglicol) tiene una mayor pérdida de peso, en cambio la glicerina tiene una menor pérdida de peso. Esto se debe a que el PPG es más volátil y menos higroscópico, lo que provoca una mayor evaporación. En cambio, la glicerina, al ser menos volátil y más higroscópica, reduce la pérdida de peso (Figura 31).

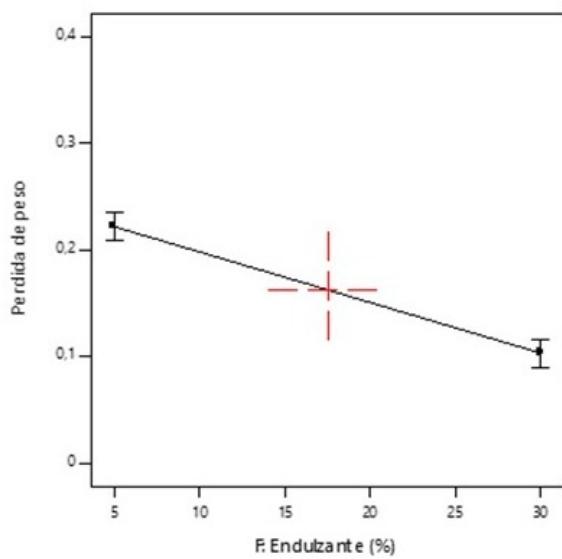


Figura 32. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso. Concentración de endulzante (%).

Cuando se utilizó distintas concentraciones de endulzante se obtuvieron resultados inversamente proporcionales donde a menor concentración mayor es la

pérdida de peso, y a mayor concentración menor es la pérdida de peso. Esto se debe a que concentraciones más altas de endulzante mejoran la retención de agua y la estabilidad estructural, lo que reduce la pérdida de peso en comparación con concentraciones más bajas (Figura 32).

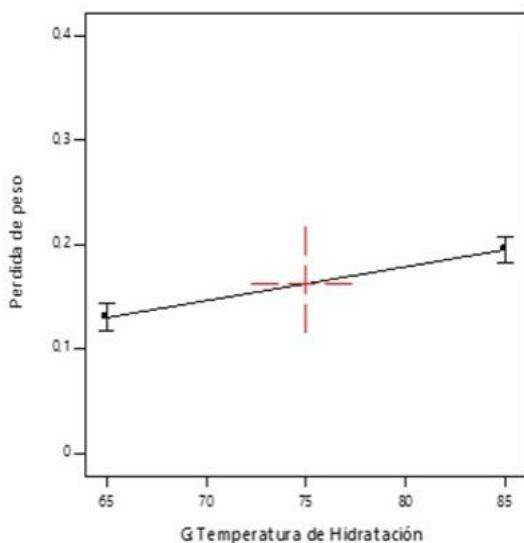


Figura 33. Efecto de los factores en la respuesta de la pérdida de peso.
Temperatura de hidratación.

Cuando se utilizaron distintas temperaturas de hidratación se obtuvieron resultados proporcionales donde a menor la temperatura menor es la pérdida de peso, y a mayor temperatura mayor es la pérdida de peso. Esto se debe principalmente a que a temperaturas más altas aumenta la evaporación y la movilidad molecular, lo que genera mayor pérdida de agua. A temperaturas más bajas, la evaporación es menor, lo que reduce la pérdida de peso (Figura 33).

4.1.6 Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.

La separación de fases de los impresos estuvo entre (0,011 - 0,0498), (Figura 34). La Tabla 2 muestra los valores de p obtenidos como resultado de este análisis. Puede observarse que los factores que más influyeron en los sistemas fueron la concentración de tween, gelatina, temperatura de extrusión y cantidad de aceite.

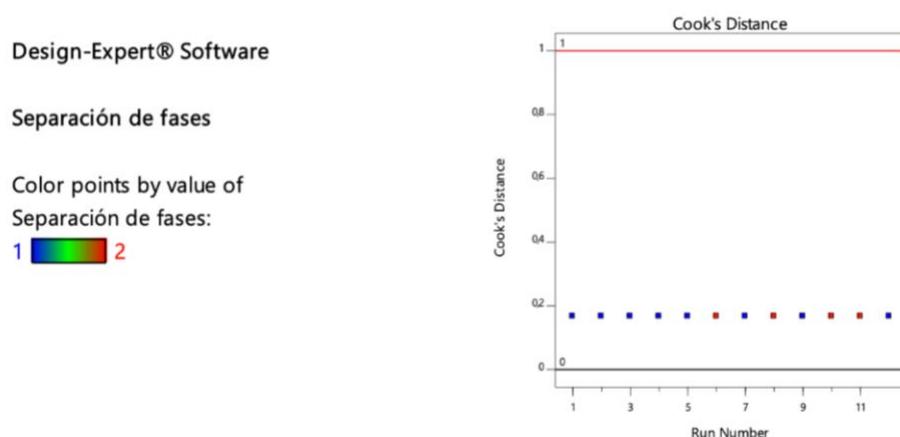


Figura 34. Valores experimentales dentro del rango esperado en el modelo.

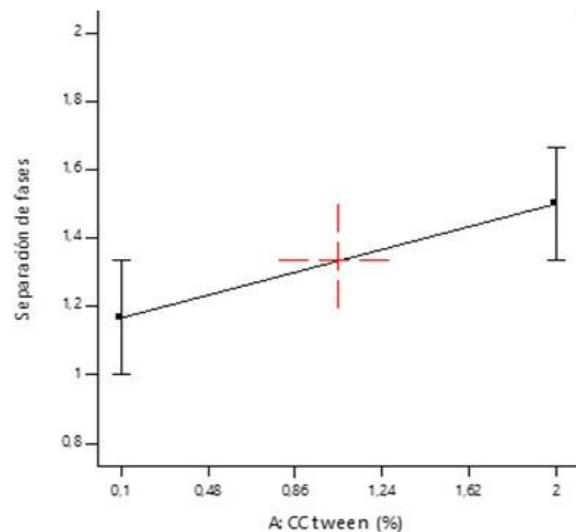


Figura 35. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.

Concentración de tween (%).

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de tween se obtuvieron resultados proporcionales donde a menor concentración menor es la separación de fases, y a mayor concentración mayor es la separación de fases. Esto se debe a que a concentraciones bajas, el tween no reduce suficientemente la tensión superficial, lo que favorece la estabilidad de la mezcla. En cambio, a concentraciones más altas, el tween estabiliza la emulsión y forma micelas, facilitando así una mayor separación de fases (Figura 35).

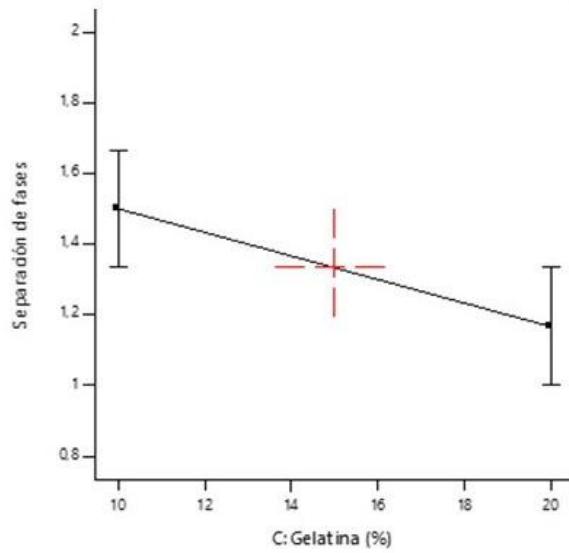


Figura 36. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.
Concentración de gelatina (%).

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de gelatina se obtuvieron resultados inversamente proporcionales donde a menor concentración mayor es la separación de fases, y a mayor concentración menor es la separación de fases. Esto se debe a que a altas concentraciones, la gelatina aumenta la viscosidad y forma una red más densa que estabiliza las fases, reduciendo la separación. En contraste, a concentraciones más bajas, la menor interacción entre las moléculas de gelatina permite una mayor separación de las fases (Figura 36).

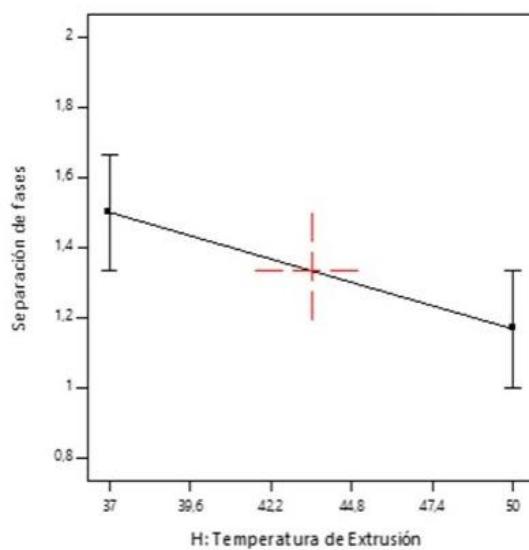


Figura 37. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.
Temperatura de extrusión.

Cuando se utilizó distintas temperaturas de extrusión en la impresora se obtuvieron resultados inversamente proporcionales donde a menor temperatura mayor es la separación de las fases, y a mayor temperatura menor es la separación de las fases.

Esto se debe a que a temperaturas más bajas, la mayor viscosidad y menor movilidad molecular dificultan la mezcla de los componentes, favoreciendo la separación de fases. En cambio, a temperaturas más altas, la viscosidad disminuye y la movilidad molecular aumenta, lo que promueve una mejor integración y reduce la separación de fases (Figura 37).

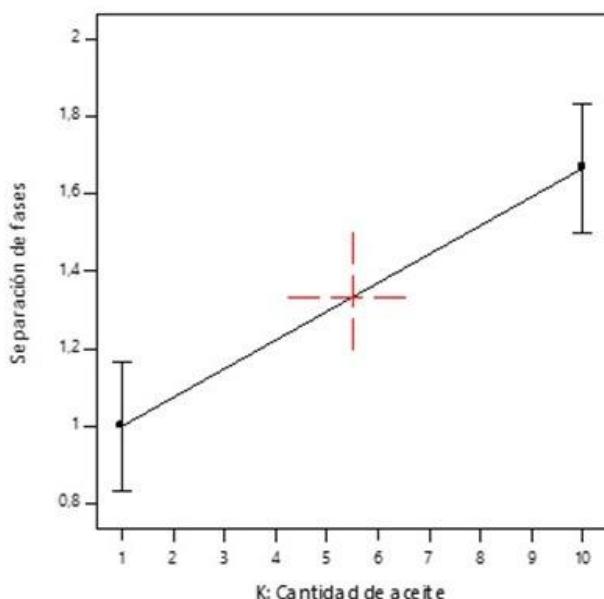


Figura 38. Efecto de los factores en la respuesta de separación de fases.
Cantidad de aceite.

Cuando se utilizaron distintas concentraciones de aceite se obtuvieron resultados proporcionales donde a menor concentración menor es la separación de fases, y a mayor concentración mayor es la separación de fases. Esto se debe a que a concentraciones bajas, la mezcla es más viscosa y las interacciones entre las fases son más efectivas, favoreciendo la estabilidad. A concentraciones altas, la viscosidad disminuye y las interacciones se debilitan, lo que facilita la separación de fases (Figura 38).

4.2. Estudio de desintegración

Todos los materiales utilizados en el desarrollo de las formulaciones cumplieron con los requisitos establecidos en la Farmacopea Nacional Argentina, garantizando así la calidad, seguridad y eficacia. Se llevaron a cabo ensayos de desintegración para

evaluar el comportamiento de las formas farmacéuticas en condiciones controladas, simulando los fluidos gastrointestinales. Los resultados indicaron que todas las formulaciones lograron desintegrarse dentro del tiempo especificado por la Farmacopea, lo que asegura su adecuada liberación y absorción en el organismo. Además, se observó que las variaciones en la composición de los excipientes no afectaron negativamente ni el tiempo de desintegración (Figura 39).

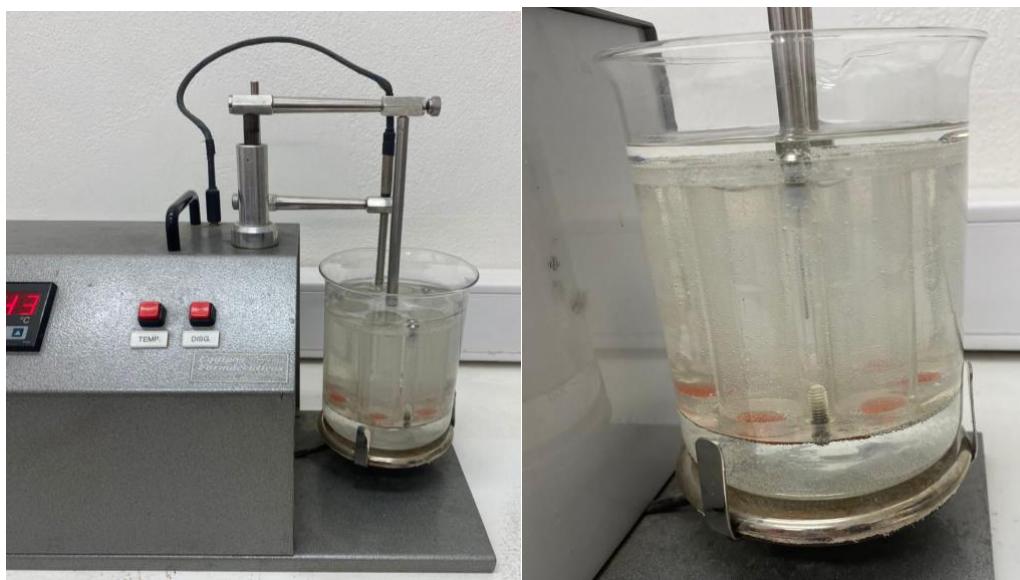


Figura 39. Ensayo de desintegración de los impresos.

4.3. Selección de los factores previo al proceso de optimización

En esta etapa del proceso, se llevó a cabo una selección rigurosa de los factores que fueron considerados en la siguiente fase de optimización. Con el fin de simplificar y enfocar el análisis, se decidió reducir la cantidad de variables a estudiar. Este paso fue crucial para asegurar que los recursos se concentren en las variables con mayor impacto en los resultados finales.

Para lograr esta reducción, se descartaron aquellas variables que, tras el análisis estadístico, no mostraron ser significativamente relevantes. Estas variables fueron fijadas en valores constantes, permitiendo que el enfoque se centre en los factores que realmente influyen en el desempeño del sistema.

Entre las variables estadísticamente significativas, se seleccionaron las que ofrecieron los mejores resultados en términos de rendimiento y efectividad. Un claro ejemplo de esta selección es la comparación entre el uso de glicerina y propilenglicol,

donde uno de estos componentes mostró un comportamiento más favorable en las pruebas preliminares, lo que justificó su inclusión en las etapas posteriores del estudio.

Este proceso de reducción de variables no solo mejoró la eficiencia del proceso de optimización, sino que también aumentó la precisión de los resultados, enfocándose en los factores claves que contribuirán de manera directa al éxito del proyecto.

4.4 Diseño central compuesto experimental

Para optimizar los niveles de los factores identificados en la fase de screening, se implementó un diseño factorial completo. Este procedimiento se llevó a cabo utilizando métodos de superficie de respuesta, con el objetivo de estimar los valores óptimos de los factores más relevantes, previamente identificados mediante el diseño Plackett-Burman. Estos factores influyen en el mejor compromiso entre varias variables clave: menor desvío estándar de los impresos, mayor concentración de aceite (%), menor concentración de cosolvente (%) y menor temperatura de extrusión.

El diseño factorial incluyó un total de 26 experimentos (ver Tabla 3), los cuales fueron preparados siguiendo el mismo procedimiento descrito en la fase de screening, pero enfocándose exclusivamente en los factores seleccionados. Los resultados obtenidos, que oscilaron entre 0,0100 y 0,3669 (ver Tabla 4), destacaron tres factores significativos: la concentración de gelatina, la concentración de cosolvente y la temperatura de extrusión.

Tabla 3. Diseño central compuesto utilizado para la optimización de las respuestas.

Std	Run	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
		A:% Tween	B:% Gelatina	C:% Cosolvente	D:% Aceite	E:T° Extrusión
		%		%	%	
22	1	1	20	65	10	44
18	2	1	20	65	0	44
16	3	1	20	20	10	44
10	4	0,1	30	90	20	37
13	5	3	20	65	10	44
20	6	1	20	65	10	32
15	7	1	37	65	10	44
7	8	0,1	15	90	20	50
24	9	1	20	65	10	44
21	10	1	20	65	10	55
23	11	1	20	65	10	44
17	12	1	20	100	10	44
12	13	0	20	65	10	44
25	14	1	20	65	10	44
14	15	1	9	65	10	44
26	16	1	20	65	10	44
1	17	2	30	40	20	37
11	18	0,1	15	40	1	37
6	19	2	15	40	20	50
9	20	2	15	90	1	50
4	21	2	30	90	1	37
5	22	2	30	40	1	50
19	23	1	20	65	30	44
8	24	0,1	30	40	20	50
3	25	0,1	30	90	1	50
2	26	2	15	90	20	37

Tabla 4. Valores de p obtenidos para los diferentes factores en el desvío estándar de los impresos.

	Desvío estándar impresos
Modelo	0.0026
CC tween	0.3669
Tipo de tween	-
Gelatina	0.0147
CC cosolvente	0.0100
Tipo de cosolvente	-
Endulzante	-

Temperatura de extrusión	0.0109
Humectante	-
Temperatura de hidratación	-
CC aceite	0.1360

Después de llevar a cabo el procedimiento de optimización, se construyeron gráficos de superficie respuesta para la función de deseabilidad global en función de los factores de influencia (Figura 40), (Figura 41), (Figura 42). La deseabilidad global es clave en la optimización, ya que permite encontrar configuraciones que cumplan varios objetivos a la vez. Su objetivo principal es minimizar la variabilidad en los impresos, garantizando una producción uniforme y de calidad, al mismo tiempo que facilita la identificación de condiciones óptimas para mejorar las propiedades de las formas farmacéuticas, cumpliendo con los estándares de calidad.

La interpretación de los gráficos generados se centra en identificar el punto de máxima deseabilidad global, que corresponde a la mejor combinación de factores significativos. Este punto indica las condiciones óptimas para lograr una producción eficiente y uniforme de formas farmacéuticas multicapa, asegurando la repetitividad y la calidad del proceso.

4.4.1. Efecto de los factores en la respuesta optimizada del desvío estándar de los impresos.

El gráfico mostró una superficie de respuesta tridimensional que relaciona la deseabilidad global (representada por el desvío estándar de los impresos) con dos variables significativas: el % de cosolvente y % de aceite. Con este tipo de análisis de optimización, se buscó maximizar la deseabilidad global, lo que implicó la combinación óptima de las dos variables que minimice el desvío estándar o mejore la calidad de los impresos. Como se puede observar en el gráfico tridimensional (Figura 40) cuando disminuye la concentración de aceite (%), menor es el desvío estándar, y a menor concentración de cosolvente (%), menor es el desvío estándar de los impresos. Esto se debe a que la menor concentración de aceite (%) evita la separación de fases, lo que promueve una mezcla más homogénea y un flujo más controlado durante la extrusión. Además, a una menor concentración de cosolvente (%) puede resultar en una mejor

compatibilidad de los componentes y en una distribución más uniforme de los ingredientes, evitando la separación de fases.

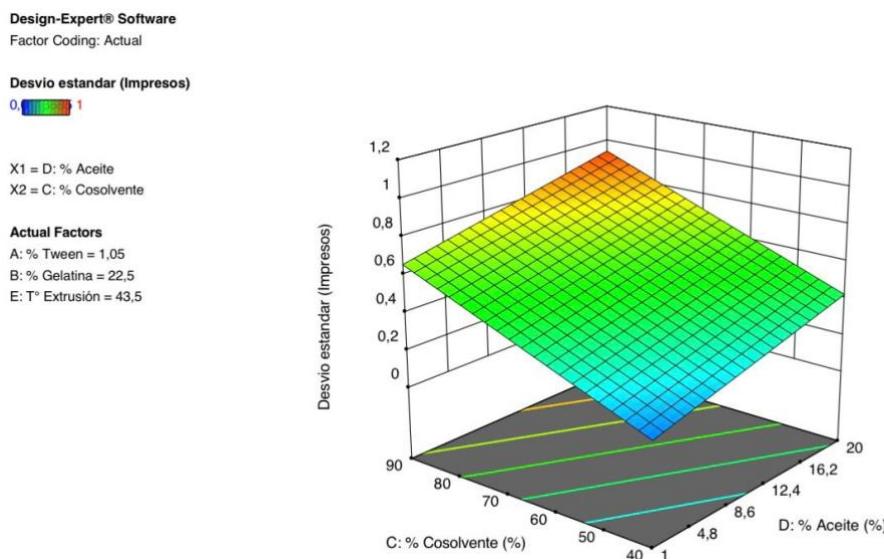


Figura 40. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de cosolvente y de aceite.

El gráfico mostró una superficie de respuesta tridimensional que relaciona la deseabilidad global (representada por el desvío estándar de los impresos) con dos variables significativas: el % de cosolvente y la temperatura de extrusión. Con este tipo de análisis de optimización, se buscó maximizar la deseabilidad global, lo que implicó la combinación óptima de las dos variables que minimice el desvío estándar o mejore la calidad de los impresos. Como se puede observar en el gráfico tridimensional (Figura 41) cuando disminuye la concentración de cosolvente (%) disminuye también el desvío estándar de los impresos. Además, cuando incrementa la temperatura de extrusión, disminuye el desvío estándar de los impresos. Esto puede deberse a que una menor concentración de cosolvente (%) mejora la homogeneidad y estabilidad de la mezcla, evitando la separación de fases. Además, las temperaturas de extrusión más altas podrían favorecer la fusión y cohesión de los componentes, lo que mejora el flujo y la uniformidad durante la extrusión.

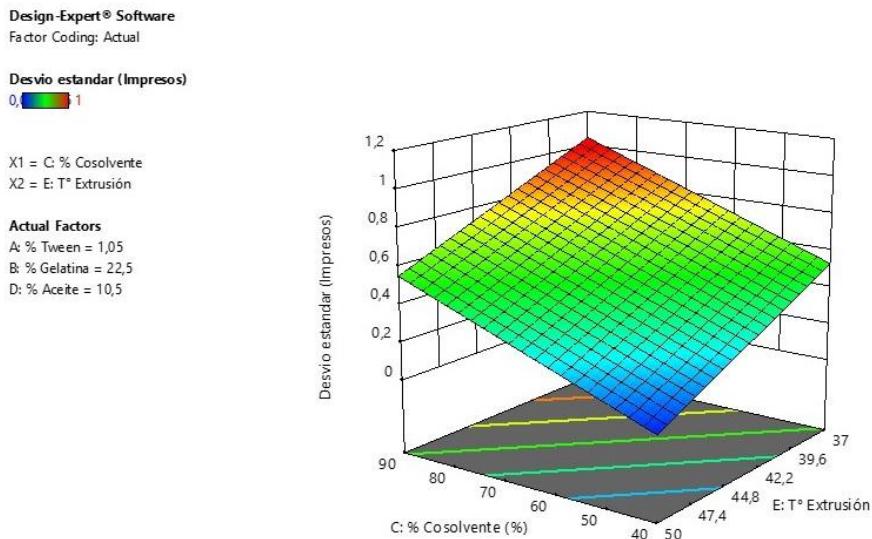


Figura 41. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de cosolvente y la temperatura de extrusión.

El gráfico mostró una superficie de respuesta tridimensional que relaciona la deseabilidad global (representada por el desvío estándar de los impresos) con dos variables significativas: la concentración de aceite (%) y la temperatura de extrusión. Con este tipo de análisis de optimización, se buscó maximizar la deseabilidad global, lo que implicó la combinación óptima de las dos variables que minimice el desvío estándar o mejore la calidad de los impresos. Como se puede observar en el gráfico tridimensional (Figura 42), cuando disminuye la concentración de aceite (%), menor es el desvío estándar. En cambio, cuando aumenta la temperatura de extrusión menor es el desvío estándar de los impresos. Esto puede deberse a que una menor concentración de aceite evita la separación de fases y facilita una distribución más homogénea de los componentes, lo que mejora la consistencia del producto final. Además, una mayor temperatura favorece la fusión y el flujo uniforme de los materiales, lo que resulta en capas más homogéneas y consistentes.

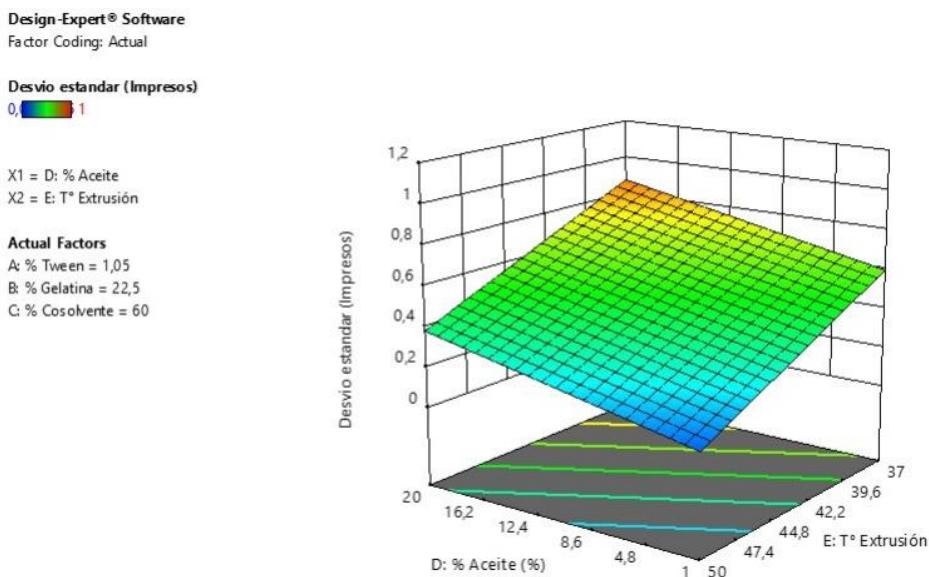


Figura 42. Gráfico de optimización que muestra la superficie de respuesta tridimensional, relacionando la deseabilidad global (desvío estándar de los impresos) con el porcentaje de aceite y la temperatura de extrusión.

4.4.2. Optimización numérica en base al diseño central compuesto

El análisis de la superficie de respuesta, aplicado como simulación estadística complementaria al diseño central compuesto experimental, permitió establecer combinaciones óptimas de factores que redujeron significativamente la variabilidad de los impresos.

La mejor solución numérica presentó una deseabilidad global de 0,962, con parámetros: 0,1 % Tween, 15 % gelatina, 40 % cosolvente, 1 % aceite y 37 °C de extrusión. Bajo estas condiciones, el desvío estándar de los impresos fue de 0,086 g, con un peso promedio de 0,502 g y un desvío estándar manual de 0,128 g (ver Tabla 5).

Otras soluciones cercanas (deseabilidad 0,94–0,96) mostraron resultados consistentes, confirmando la consistencia del modelo. En todas ellas, el peso promedio se mantuvo en el rango esperado (0,48–0,52 g) y el desvío estándar de los impresos entre 0,081–0,119 g (ver Tabla 5).

El análisis de sensibilidad evidenció que concentraciones de cosolvente cercanas al límite inferior (40–42 %), combinadas con bajas proporciones de aceite (1–2 %), favorecen la homogeneidad de los impresos. Asimismo, la temperatura de extrusión cercana a 37 °C resultó crítica para reducir la variabilidad (ver Tabla 5).

En conjunto, estos resultados muestran que la optimización numérica no solo valida las tendencias experimentales, sino que también permite definir un rango operativo reproducible para la impresión 3D de las tintas desarrolladas (Figura 43), (Figura 44), (Figura 45), (Figura 46).

Tabla 5. Principales soluciones propuestas por el modelo de optimización numérica ordenadas por deseabilidad global. Se incluyen los valores de % Tween, % gelatina, % cosolvente, % aceite y temperatura de extrusión, junto con el desvío estándar de los impresos, peso promedio y desvío estándar de la carga manual.

Number	% Tween	% Gelatina	% Cosolvente	% Aceite	T° Extrusión	Desvio estandar (Impresos)	Promedio peso	Desvio standar (Manual)	Desirability
1	0,10	15,00	40,00	1,000	37,00	0,086	0,502	0,128	0,962
2	0,10	15,00	40,00	1,243	37,00	0,090	0,500	0,126	0,960
3	0,10	15,16	40,00	1,024	37,00	0,091	0,499	0,130	0,959
4	0,10	15,00	40,08	1,003	37,16	0,081	0,506	0,125	0,958
5	0,10	15,19	40,00	1,001	37,10	0,088	0,501	0,129	0,957
6	0,25	15,01	40,00	1,000	37,00	0,099	0,495	0,151	0,955
7	0,10	15,44	40,00	1,139	37,00	0,101	0,493	0,134	0,954
8	0,12	15,00	41,33	1,000	37,00	0,101	0,494	0,123	0,953
9	0,12	15,00	40,00	2,136	37,00	0,104	0,492	0,124	0,952
10	0,10	15,00	40,39	2,280	37,00	0,109	0,489	0,119	0,949
11	0,10	15,00	40,00	2,515	37,04	0,106	0,491	0,119	0,949
12	0,29	15,00	40,00	1,000	37,34	0,090	0,501	0,154	0,947
13	0,10	15,36	40,08	2,229	37,00	0,116	0,485	0,126	0,946
14	0,31	15,00	40,00	1,838	37,00	0,117	0,485	0,157	0,945
15	0,10	15,03	40,00	3,044	37,00	0,117	0,484	0,117	0,945
16	0,10	15,05	40,00	3,113	37,00	0,119	0,483	0,117	0,944

17	0,10	15,00	40,00	1,00 0	37,94	0,050	0,525	0,116	0,944
18	0,13	15,29	42,15	1,00 1	37,00	0,119	0,484	0,123	0,944
19	0,33	15,00	40,00	2,36 3	37,00	0,126	0,480	0,156	0,940
20	0,10 0	15,14	40,00	3,43 8	37,00	0,126	0,479	0,117	0,940
21	0,10	15,00	40,04	3,83 7	37,00	0,128	0,478	0,112	0,939
22	0,60	15,00	40,00	1,00 9	37,00	0,130	0,477	0,203	0,938
23	0,10	15,19	40,53	1,05 5	38,00	0,060	0,520	0,114	0,937
24	0,34	15,00	42,57	1,00 0	37,03	0,132	0,478	0,149	0,936
25	0,10	16,39	40,00	1,02 1	37,27	0,117	0,484	0,145	0,935
26	0,67	15,00	40,00	1,00 0	37,00	0,136	0,474	0,211	0,935
27	0,10	15,03	40,02	4,28 3	37,03	0,134	0,475	0,110	0,935
28	0,10	15,39	40,00	1,52 4	38,03	0,066	0,516	0,118	0,933
29	0,46	15,00	40,00	2,73 7	37,00	0,143	0,470	0,173	0,931
30	0,10	15,00	40,48	4,60 6	37,00	0,144	0,469	0,106	0,930
31	0,59	15,00	40,00	1,08 4	37,49	0,112	0,489	0,195	0,930
32	0,82	15,00	40,03	1,00 0	37,00	0,150	0,466	0,229	0,927
33	0,77	15,00	40,69	1,00 0	37,00	0,151	0,466	0,218	0,926
34	0,11	17,12	40,22	1,00 0	37,00	0,152	0,463	0,160	0,926
35	0,10	17,21	40,00	1,00 0	37,05	0,150	0,464	0,161	0,925
36	0,63	15,04	40,00	1,00 1	37,73	0,106	0,493	0,197	0,924
37	0,88	15,00	40,00	1,02 4	37,09	0,151	0,466	0,235	0,923
38	0,23	16,96	40,00	1,00 0	37,13	0,150	0,464	0,175	0,922
39	0,10	15,06	40,59	2,79 6	38,24	0,073	0,513	0,101	0,921
40	0,10	15,00	40,00	3,07 2	38,63	0,054	0,525	0,097	0,914

41	0,86	15,64	40,00	1,00 2	37,13	0,167	0,456	0,239	0,913
42	1,12	15,00	40,01	1,00 4	37,00	0,176	0,452	0,260	0,913
43	1,10	15,00	40,00	1,19 0	37,00	0,177	0,451	0,257	0,913
44	0,10	16,39	40,00	4,38 8	37,00	0,177	0,449	0,130	0,912
45	0,10	15,02	40,01	7,24 5	37,00	0,178	0,449	0,095	0,911
46	0,86	16,03	40,00	1,00 0	37,00	0,183	0,446	0,245	0,909
47	0,11	15,11	48,62	1,34 8	37,00	0,184	0,452	0,075	0,909
48	0,10	15,00	49,99	1,00 0	37,03	0,188	0,451	0,066	0,905
49	1,36	15,00	40,03	1,00 0	37,00	0,196	0,440	0,279	0,902
50	1,37	15,00	40,01	1,00 0	37,00	0,197	0,440	0,280	0,901
51	0,45	15,00	40,00	6,89 7	37,00	0,203	0,435	0,146	0,898
52	1,44	15,00	40,00	1,00 1	37,00	0,204	0,436	0,286	0,898
53	1,00	15,00	40,00	3,69 8	37,00	0,205	0,435	0,229	0,897
54	0,33	18,50	40,00	1,00 0	37,00	0,210	0,428	0,213	0,894
55	1,17	15,00	40,00	3,16 3	37,00	0,212	0,431	0,248	0,893
56	1,61	15,00	40,00	1,00 0	37,00	0,218	0,428	0,296	0,889
57	0,23	15,00	51,90	1,00 1	37,00	0,220	0,434	0,076	0,888
58	1,24	15,00	40,00	3,38 9	37,00	0,221	0,426	0,251	0,888
59	1,44	15,00	40,00	1,00 0	37,74	0,175	0,454	0,276	0,887
60	1,61	15,00	40,00	1,00 0	37,24	0,209	0,434	0,292	0,886
61	1,06	16,82	40,12	1,00 0	37,00	0,225	0,422	0,270	0,885
62	1,16	15,00	40,00	4,30 9	37,00	0,227	0,422	0,238	0,884
63	1,68	15,22	40,00	1,00 0	37,00	0,230	0,421	0,300	0,882
64	0,10	15,00	40,00	10,8 14	37,12	0,226	0,422	0,075	0,881

65	0,12	15,00	40,08	10,9 40	37,00	0,235	0,417	0,077	0,880
66	0,10	16,59	49,90	1,16 6	37,04	0,236	0,422	0,090	0,878
67	1,37	16,41	40,00	1,00 0	37,00	0,239	0,414	0,291	0,877
68	0,12	15,00	40,00	11,4 32	37,00	0,242	0,412	0,076	0,876
69	1,79	15,00	40,00	1,77 3	37,00	0,245	0,412	0,297	0,874
70	1,52	15,00	40,00	3,38 5	37,00	0,246	0,412	0,271	0,873
71	0,82	15,01	40,00	7,79 1	37,00	0,250	0,409	0,182	0,871
72	0,10	20,69	40,00	1,00 0	37,02	0,254	0,401	0,214	0,868
73	1,78	15,00	42,42	1,00 0	37,00	0,258	0,407	0,288	0,866
74	1,97	15,02	40,00	1,00 0	37,37	0,236	0,419	0,306	0,866
75	0,10	15,00	40,90	7,76 4	39,19	0,111	0,494	0,068	0,864
76	1,91	15,21	41,03	1,00 0	37,01	0,261	0,404	0,303	0,864
77	1,49	15,00	40,00	4,71 0	37,00	0,262	0,402	0,257	0,864
78	1,59	15,00	40,00	1,00 0	38,67	0,153	0,470	0,273	0,864
79	0,34	16,04	40,00	1,00 0	40,33	0,011	0,553	0,135	0,862
80	0,39	15,01	55,12	1,00 0	37,00	0,268	0,409	0,081	0,861
81	2,00	15,79	40,00	1,00 0	38,30	0,226	0,426	0,297	0,839
82	1,05	19,88	40,00	1,00 0	37,00	0,315	0,368	0,299	0,833
83	0,10	15,02	40,00	11,1 96	39,74	0,133	0,483	0,053	0,832
84	1,76	15,00	40,00	6,95 6	37,00	0,320	0,369	0,249	0,830
85	1,45	15,00	52,58	1,00 0	37,00	0,334	0,370	0,209	0,820
86	0,10	15,00	40,00	18,0 72	37,20	0,330	0,362	0,037	0,817
87	0,10	15,00	40,00	19,2 29	37,01	0,354	0,348	0,032	0,808
88	0,10	17,11	40,00	14,2 31	38,18	0,299	0,381	0,077	0,803

89	0,14	15,00	54,58	9,70 8	37,00	0,369	0,350	0,032	0,799
90	1,79	19,55	40,00	1,00 0	37,00	0,370	0,337	0,325	0,799
91	0,10	15,36	40,04	18,5 95	37,95	0,320	0,370	0,036	0,798
92	1,89	15,00	40,00	9,63 4	37,00	0,371	0,340	0,227	0,798
93	0,31	15,01	66,17	1,00 0	37,00	0,374	0,355	0,010	0,796
94	0,10	23,05	45,26	1,00 0	37,00	0,380	0,331	0,217	0,792
95	1,69	20,95	40,00	1,45 6	37,05	0,408	0,314	0,326	0,772
96	0,10	22,52	40,00	8,27 8	37,00	0,417	0,306	0,194	0,768
97	1,11	15,00	40,00	17,8 56	37,00	0,423	0,309	0,131	0,764
98	0,10	15,26	40,00	20,0 00	40,17	0,253	0,414	0,021	0,756
99	1,21	15,03	40,00	19,6 05	37,00	0,458	0,289	0,123	0,740
10	0,10	15,00	54,17	17,8 61	37,00	0,481	0,285	0,014	0,725

Design-Expert® Software

Factor Coding: Actual

Desirability
0,000 1,000

X1 = C: % Cosolvente
X2 = A: % Tween

Actual Factors
B: % Gelatina = 15
D: % Aceite = 1
E: T° Extrusión = 37

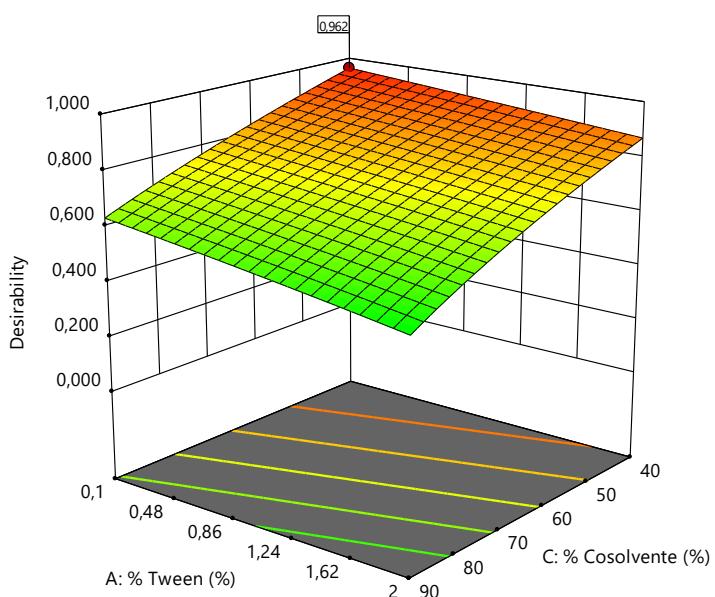


Figura 43. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de cosolvente (%) y concentración de Tween (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.

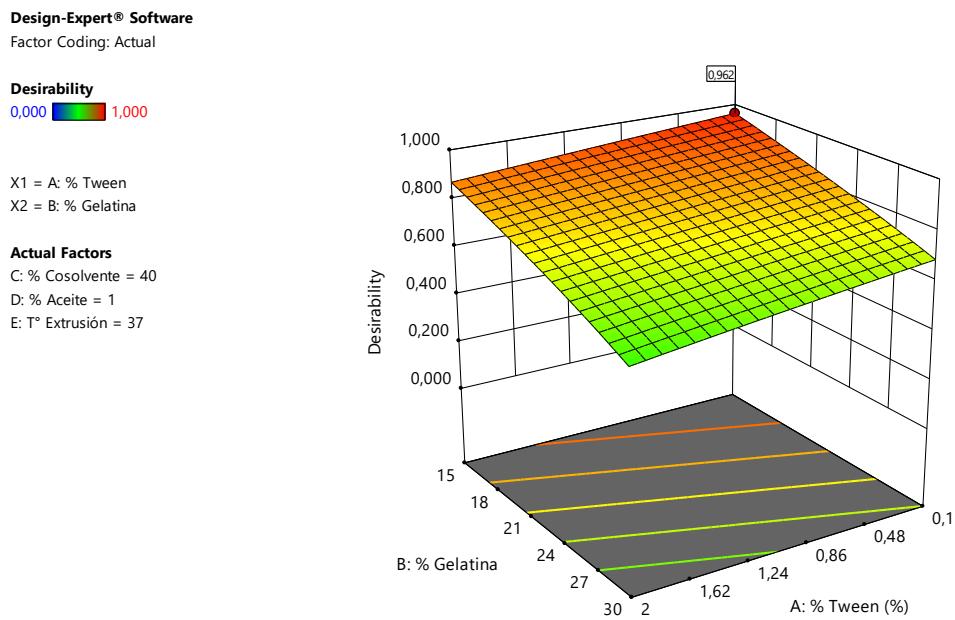


Figura 44. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de gelatina (%) y concentración de Tween (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.

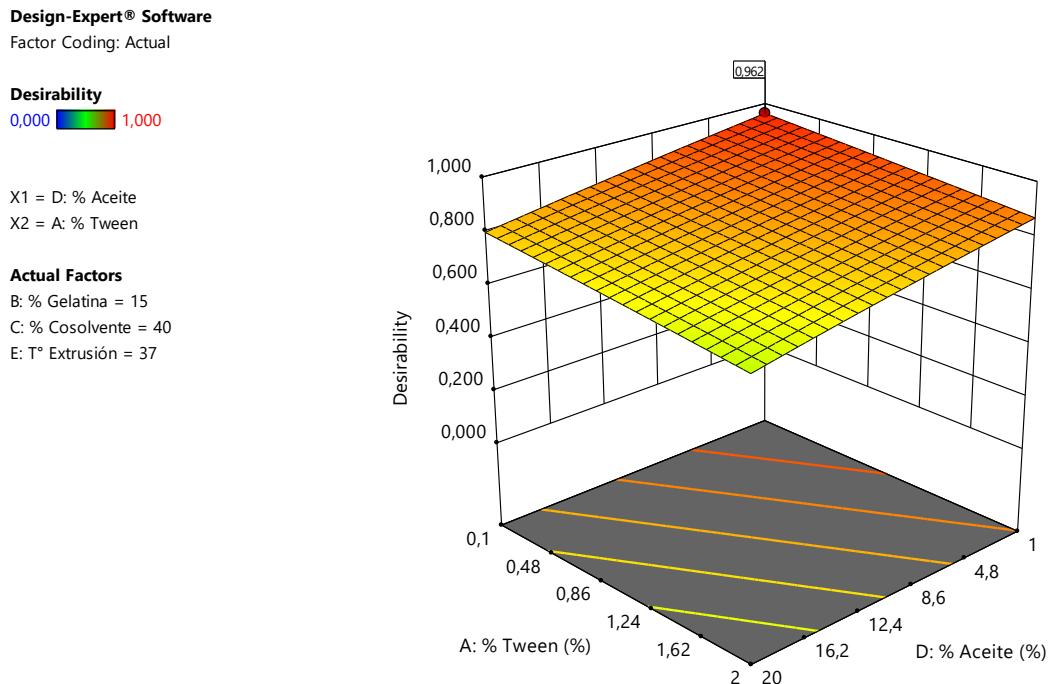


Figura 45. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de Tween (%) y concentración de aceite (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.

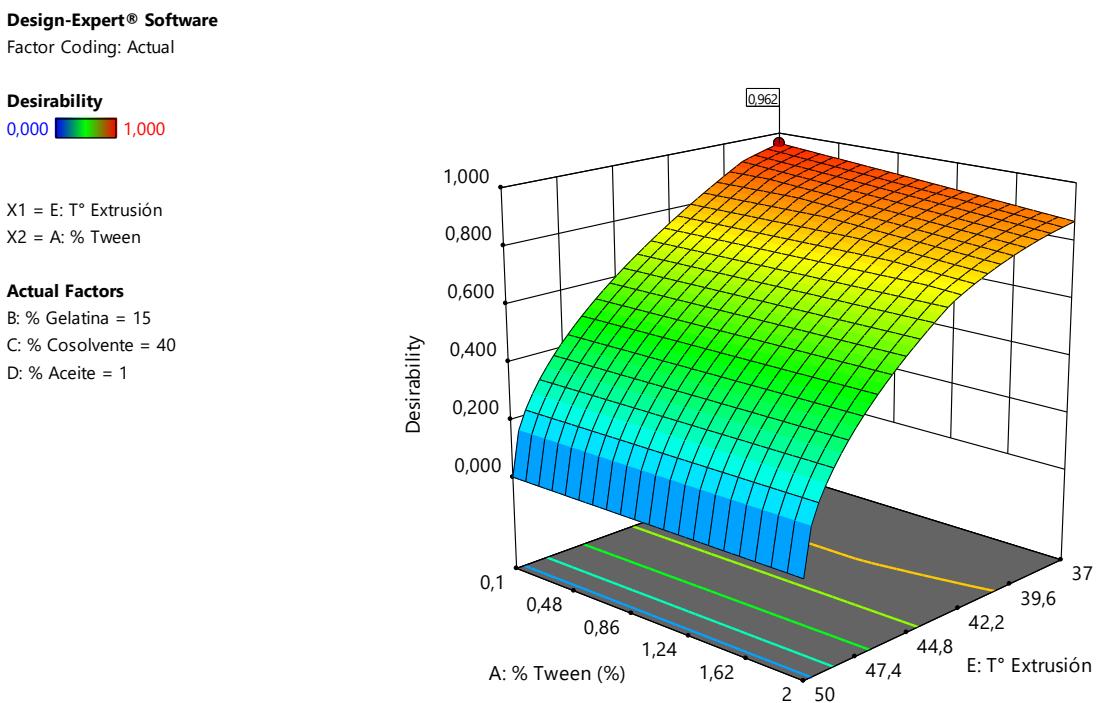


Figura 46. Superficie de respuesta tridimensional que muestra la función de deseabilidad global en relación con la concentración de Tween (%) y temperatura de extrusión (%), indicando las condiciones óptimas para minimizar el desvío estándar de los impresos.

La comparación entre los resultados iniciales del screening experimental y los obtenidos mediante la optimización numérica evidencia una mejora sustancial en la reproducibilidad del proceso. Mientras que en la fase exploratoria los valores de desvío estándar oscilaron entre 0,018 y 0,366 g, con una dispersión considerable entre formulaciones, el modelo de optimización permitió estabilizar este parámetro en torno a 0,086 g. Esto representa una reducción aproximada del 30 % en la variabilidad respecto del screening inicial. Asimismo, el peso promedio de los impresos se mantuvo constante en el rango de 0,48–0,55 g, con un valor optimizado de 0,502 g. La selección de condiciones óptimas (bajo contenido de aceite y cosolvente, temperatura de extrusión controlada) redujo significativamente la separación de fases y mejoró la uniformidad del sistema. Estos resultados refuerzan la utilidad del enfoque combinado experimentación + modelado numérico para establecer un marco operativo robusto en el desarrollo de formas farmacéuticas impresas en 3D (ver Tabla 6).

Tabla 6. Comparación entre los valores experimentales iniciales (fase de screening) y los obtenidos tras la optimización numérica del diseño.

Parámetro evaluado	Screening experimental	Optimización numérica	Mejora alcanzada
Desvío estándar de los impresos	0,018 – 0,366 g (promedio \approx 0,12 g)	0,086 g	Reducción de la variabilidad (\approx 30%)
Peso promedio de los impresos	0,48 – 0,55 g	0,502 g	Estabilidad dentro del rango aceptado
Desvío estándar manual	0,009 – 0,29 g	0,128 g	Disminución y control en rango operativo
Separación de fases	Frecuente en altas concentraciones de aceite	Mínima (\leq 1–2 % aceite)	Homogeneidad mejorada
Condiciones de proceso críticas	Glicerina > PPG; T° variable	0,1 % Tween – 15 % gelatina – 40 % cosolvente – 1 % aceite – 37 °C	Definición clara del rango operativo

4.5. Perspectivas futuras y pasos a seguir

Este trabajo ha demostrado el potencial de la impresión 3D. Sin embargo, aún quedan áreas críticas por explorar para optimizar el proceso y garantizar la eficacia de las formulaciones impresas. Trabajos futuros deberán enfocarse en caracterizar el comportamiento de las tintas bajo diferentes condiciones térmicas y reológicas, utilizando técnicas como la calorimetría diferencial (DSC), la termogravimetría (TGA) y estudios reológicos dinámicos. También será importante aplicar técnicas avanzadas como espectroscopía infrarroja por transformada de fourier (FTIR), difracción de rayos X y microscopía electrónica para una caracterización física y química más detallada.

Además, el desarrollo de formas farmacéuticas multicapa impresas en 3D, junto con estudios *in vitro* de disolución y absorción de agua, permitirá evaluar la liberación controlada de los fitocannabinoides. Estos esfuerzos también incluirán ensayos de estabilidad física y química, claves para asegurar la durabilidad y eficacia terapéutica de los productos. La implementación de modelos de liberación controlada, tanto dependientes como independientes, será crucial para comprender los mecanismos de liberación de los fitoquímicos en estas formulaciones, avanzando hacia el desarrollo de medicamentos personalizados clínicamente aplicables.

Con este propósito, se establece el objetivo 3, que consiste en diseñar, obtener y caracterizar *in vitro* FFM impresas 3D de dosis ajustables y de liberación modulable cargadas con cannabinoides, terpenos y flavonoides.

5. CONCLUSIONES

A lo largo del presente trabajo, se lograron cumplir los objetivos específicos planteados, que incluyeron la formulación y caracterización de tintas compatibles con la impresión 3D semisólida, así como la identificación y análisis de los parámetros operativos que influyen en la calidad de los impresos. Estos avances constituyen un paso fundamental hacia el desarrollo de formas farmacéuticas personalizadas que integren fitoquímicos derivados de *Cannabis sativa*.

Si bien no se alcanzó el objetivo general de imprimir estructuras multicomponentes cargadas con cannabinoides, terpenos y flavonoides, se establecieron las bases necesarias para avanzar hacia esa meta en futuras etapas. El desarrollo de formulaciones experimentales, junto con la aplicación de un diseño central compuesto para optimización, permitió evaluar de forma rigurosa el efecto de distintos factores sobre la variabilidad de los impresos. Entre los factores evaluados, se observó que:

En cuanto a la formulación de las tintas, la mezcla de glicero-gelatina resultó ser la más adecuada, por su elasticidad, estabilidad térmica y capacidad para mantener la humedad, lo cual es esencial para la administración oral de formulaciones masticables o gelificadas.

El tipo de cosolvente tuvo un efecto determinante sobre múltiples respuestas. La glicerina mostró mejor comportamiento que el propilenglicol en términos de menor desvío estándar en los impresos, menor pérdida de peso y menor separación de fases, gracias a su mayor viscosidad e higroscopicidad.

La concentración de cosolvente también influyó de manera significativa: a menores concentraciones, se obtuvo una menor variabilidad en peso y una mayor homogeneidad del material extruido, debido a una mejora en la cohesión y viscosidad de las mezclas.

La temperatura de extrusión demostró ser crítica, ya que a una temperatura no tan elevada redujeron la viscosidad y disminuyeron los errores en el proceso, mejorando

la calidad de impresión, esto favoreció la fusión y cohesión de los componentes, lo que mejora el flujo y la uniformidad durante la extrusión.

La concentración de aceite, también influyó de manera significativa: a menores concentraciones de aceite, menor fue el desvío estándar, lo cual podría explicarse por una reducción en la separación de fases. Esta condición favoreció una mezcla más homogénea y un flujo más estable durante el proceso de extrusión, mejorando así la precisión del sistema.

La concentración de Tween influyó modificando la tensión interfacial y la viscosidad del sistema. Esto impacta directamente en la extrusión y reproducibilidad de los impresos: a concentraciones bajas favorece la homogeneidad de los activos y la estabilidad de fases.

Estas condiciones optimizadas permitieron obtener impresos con menor variabilidad en su peso, mejor cohesión estructural y mayor reproducibilidad, lo cual es esencial para garantizar la calidad y consistencia en una futura aplicación terapéutica.

Por otro lado, el análisis de la integración en la optimización numérica confirmó que es posible alcanzar condiciones de formulación y proceso que minimicen la variabilidad de los impresos y aseguren la reproducibilidad del sistema. En particular, la combinación de bajas concentraciones de cosolvente y aceite, junto con una temperatura de extrusión controlada, permitió obtener impresos con desvíos estándar inferiores a 0,09 g y pesos promedio estables en torno a 0,50 g. Estos hallazgos fortalecen la evidencia de que el método MESO-PP® es adecuado para desarrollar formas farmacéuticas personalizadas a partir de fitofármacos, ofreciendo un marco confiable para futuras etapas de validación clínica y tecnológica.

En comparación con las condiciones iniciales, la optimización numérica permitió reducir un 30% la variabilidad de los impresos, asegurar un peso promedio estable y disminuir la incidencia de defectos asociados a la separación de fases. Estos avances consolidan la factibilidad del método MESO-PP® para el desarrollo de medicamentos personalizados, brindando parámetros claros para la transición hacia estudios de liberación in vitro y validaciones en escenarios clínicos reales.

En conjunto, los hallazgos obtenidos reafirman el potencial de la fabricación aditiva en la farmacoterapia personalizada, especialmente en el contexto de medicamentos basados en productos naturales. La posibilidad de ajustar formulaciones, geometrías y perfiles de liberación según las necesidades del paciente representa una oportunidad significativa para innovar en el diseño de tratamientos más eficaces, seguros y adaptados.

En este sentido, el trabajo desarrollado sienta las bases para continuar explorando formulaciones multicomponente y avanzar en el diseño de dispositivos impresos con valor clínico real, contribuyendo al desarrollo de una medicina más personalizada, tecnológica y centrada en el paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

ALCALÁ, M. C. Medicina personalizada e impresión 3D de formas farmacéuticas. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante, España, 2020.

AL-KHAZALEH, A.K.; ZHOU, X.; BHUYAN, D.J.; MÜNCH, G.W.; AL-DALABEEH, E.A.; JAYE, K.; Chang, D. The Neurotherapeutic arsenal in cannabis sativa: Insights into anti-neuroinflammatory and neuroprotective activity and potential entourage effects. *Molecules*, 2024, vol. 29, no 2, p.1-26.

ANGELES-LOPEZ, G. E.; BRINDIS, F.; CRISTIANS-NIIZAWA, S.; VENTURA-MARTÍNEZ, R. Cannabis sativa L., una planta singular. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2014, vol. 45, no 4, p.1-6.

BAGARÍA, G. Cannabis: ¿de dónde venimos?, el farmacéutico, 2021, vol. 597, p. 27-30.

BARBERIS, M. E.; REAL, J. P.; PALMA, S. D. Impresión 3D en tecnología farmacéutica. *Pharmaceutical Technology*, 2020, vol.166, p. 44-50.

DE BRITO-SIQUEIRO, A. L. G.; CREMASCO, P. V. V.; BAHU, J. O.; PIOLIDA SILVA, A.; MELO-DE ANDRADE, L. R.; GONZÁLEZ, P. G. A.; CRIVELLIN, S.; CARDENAS-CONCHA, O. V.; KRAMBECK, K.; LODI, L.; SEVERINO, P.; SOUTO, E. B. Phytocannabinoids: Pharmacological effects, biomedical applications, and worldwide prospection. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2023, vol. 13, no 6, p. 575-587.

GÓMEZ-GARCÍA, D. M.; GARCÍA-PERDOMO, H.A. Medical cannabis: Critical points for clinical application. *Biomédica*. 2022, 42, no 3, 450-459.

GONZALEZ-ESCOBAR, R. Eugenol: Propiedades farmacológicas y toxicológicas. Ventajas y desventajas de su uso. *Revista Cubana de Estomatología*, 2002, vol. 39, no 2, p. 139-156.

Jaury, P. Cannabis. EMC - Tratado de Medicina, 2006, vol. 10, no 2, p. 1-6.
Disponible en: URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541006703853>

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal*, 2013, vol. 2013, no 1, p.1-16.

MARTÍNEZ-CORONADO, M. F. Síntesis parcial de flavonoides a partir de la naringina extraída de la cáscara de toronja (*Citrus paradisi*). Universidad Autónoma de Querétaro. Santiago de Querétaro, México, 2022.

MEISSNER, H.; CASCELLA, M. Cannabidiol (CBD). Treasure Island, Florida, EEUU, 2024.

PANCHE A. N.; DIWAN A. D.; CHANDRA S. R. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 2016, vol. 5, no 47, p.1-15.

PRADA-BOU, M. Impresión 3D de medicamentos: principales técnicas y perspectivas del futuro. Universidad Complutense. Madrid, España, 2019.

RAMOS-ATANCE, J.A.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Revista Adicciones*, 2000, vol. 12, no 2, p. 41-58.

RAVETTI, S.; GARRO, A.G.; GAITÁN, A.; MURATURE, M.; GALIANO, M.; BRIGNONE, S.G.; PALMA, S.D. Naringin: Nanotechnological strategies for potential pharmaceutical applications. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no 3, p.1-20.

REAL, J. P.; PALMA, S. D. Un nuevo método de impresión 3D de medicamentos. *Revista Española de Ciencias Farmacéuticas*, 2020, no 1, p. 52-59.

THAPA, D.; WARNE, L. N.; FALASCA, M. Pharmacohistory of cannabis use- A new possibility in future drug development for gastrointestinal diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no 19. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10572150/>