

Bertolino, Juan Cruz

Chialva, Luca

**Desarrollo de una
plataforma de materiales
para impresión 3D
personalizada de
suplementos destinados a la
prevención de migrañas**

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

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

**DESARROLLO DE UNA PLATAFORMA DE MATERIALES PARA
IMPRESIÓN 3D PERSONALIZADA DE SUPLEMENTOS DESTINADOS
A LA PREVENCIÓN DE MIGRAÑA**

**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 FARMACIA.**

por

Bertolino Juan Cruz

Chialva Luca



Director del Trabajo Final:

Daniel Andrés Real

Secretaría de Desarrollo e Innovación Tecnológica, Universidad Nacional de Córdoba

Comisión de Trabajo Final

Dra. Cecilia Carpinella

Dr. Mariano Zaragoza

Firmas





DESARROLLO DE UNA PLATAFORMA DE FORMULACIONES PARA IMPRESIÓN 3D PERSONALIZADA DE SUPLEMENTOS DESTINADOS A LA PREVENCIÓN DE MIGRAÑA

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más profundo y sincero agradecimiento al director del trabajo final **Daniel Andrés Real** por su predisposición, su tiempo, por aportarnos sus conocimientos y por brindarnos la oportunidad de realizar nuestro trabajo final de grado en el área de la tecnología farmacéutica, la cual nos supone un gran ímpetu e interés. Además, estamos enormemente agradecidos con el cuerpo docente de la asignatura de Trabajo Final de la **Universidad Católica de Córdoba** por guiarnos y enseñarnos en base al rigor académico que fueron totalmente necesarios para el desarrollo de esta investigación.

Un especial reconocimiento se extiende a la empresa **Pill.ar** y a todo su personal por permitirnos la gran oportunidad de realizar el trabajo de campo en sus instalaciones. Colaboraron fundamentalmente velando por el éxito de nuestros resultados y facilitaron el acceso a equipos, datos esenciales y materiales imprescindibles en la investigación. Les agradecemos, asimismo, por enriquecernos con sus conocimientos y por permitir un gustoso trabajo en equipo, clave para la obtención de los resultados del presente trabajo.



ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Contexto y relevancia de la impresión 3D.....	14
1.2 Personalización de medicamentos y suplementos.....	14
1.3 ¿Por qué personalizar?.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Impresión 3D en farmacia comunitaria y métodos aplicados.....	16
2.1.1 Clasificación general de impresión 3D.....	17
2.1.2 Métodos por extrusión de material.....	18
2.1.2.1 Extrusión con Jeringa (SE).....	18
2.1.2.2 Deposición de material fundido ó FDM (Fused Deposition Modeling).....	18
2.1.2.3 Jeringa Asistida por Presión o PAM (Pressure assisted syringe).....	18
2.1.2.4 Comparación entre método PAM y FDM.....	19
2.1.2.5 MESO-PP®.....	20
2.2 Migraña.....	20
2.2.1 Definición y prevalencia.....	20
2.2.2 Impacto social y económico.....	21
2.2.3 Clasificación de Migrañas.....	22
2.2.3.1 Migraña sin aura.....	22
2.2.3.2 Migraña con aura.....	23
2.2.4 Fases clínicas.....	24
2.2.5 Fisiopatología.....	25
2.2.5.1 Sistema trigeminovascular.....	25
2.2.5.2 Despolarización Cortical Propagada (CSD).....	26
2.2.5.3 Síndrome del déficit energético.....	27
2.3 Tratamiento de la migraña.....	28
2.3.1 Rol de los nutraceuticos en la prevención.....	29
2.4 Ingredientes farmacéuticos activos seleccionados.....	30
2.4.1 Riboflavina.....	30
2.4.2 Magnesio.....	31
2.4.3 Coenzima Q10.....	33
2.5 Excipientes.....	33
2.5.1 Cera Carnauba.....	33
2.5.2 Aceite de girasol.....	34
2.6 Suspensiones farmacéuticas y sistemas dispersos.....	34
2.6.1 Definición y características.....	34
2.6.2 Floculación y defloculación.....	36
2.6.3 Formulación de las suspensiones.....	37
2.7 Fundamentación del uso de jeringas de polipropileno en sistemas de impresión 3D farmacéutica y análisis sobre la interacción entre las jeringas de PP y el IFA.....	37
3. OBJETIVOS.....	40



3.1 Objetivo general.....	40
3.2 Objetivos específicos.....	40
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
4.1 Diseño experimental.....	41
4.2 Materiales.....	41
4.2.1 Ingredientes farmacéuticos activos (IFAs).....	41
4.2.2 Excipientes.....	41
4.2.3 Equipamiento.....	42
4.3 Procedimiento de formulación de las tintas.....	43
4.3.1 Caso particular: formulación de Coenzima Q10.....	46
4.4 Parámetro de extrusión.....	46
4.5 Uniformidad de Peso.....	47
4.6 Volumen mínimo extruible.....	47
4.7 Evaluación del ajuste lineal de la dosificación.....	48
4.8 Validación de la factibilidad tecnológica de impresión personalizada.....	48
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
5.1 Uniformidad de peso.....	49
5.2 Factibilidad tecnológica.....	52
6. CONCLUSIONES.....	54
7. RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS.....	54
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56



ABREVIATURAS

3D: Tridimensional

ATP: Adenosín trifosfato

BPF: Buenas prácticas de fabricación

CCK8: Colecistoquinina-8

CGRP: Péptido asociado al gen de la calcitonina

CoQ10: Coenzima Q10

CSD: Despolarización cortical propagada

CTC: Complejo trigémino cervical

DIW: Escritura directa con tinta.

E&L: Extractables y lixiviables

FAD: Flavina adenina dinucleótido

FDM: Modelado de deposición fundida

FF: Formas farmacéuticas

FFF: Fabricación de filamentos fundidos

FFS: Formas farmacéutica sólidas

FMN: Flavina mononucleótido

FNA: Farmacopea Nacional Argentina

ICHD-3: Clasificación internacional de las cefaleas

IFA: Ingrediente farmacéutico activo

IFAs: Ingredientes farmacéuticos activos

IL-6: Interleucina 6

ISO: Organización internacional de normalización

iNOS: Óxido nítrico sintasa inducible

MBE: Medicina basada en la evidencia

MMP: Metaloproteínas de la matriz extracelular

NF- κ B: Factor de transcripción nuclear kappa beta

NMDA: N-metil-d-aspartato

OG: Oleogel

PAM: Jeringa asistida por presión

PE: Extrusión de pellets

PK/PD: Variación farmacocinética/farmacodinámica

PP: Polipropileno

SE: Extrusión con jeringa



SSE: Extrusión semisólida

STV: Sistema trigeminovascular

MESO-PP: Impresión por solidificación/fundición

NO: Óxido nítrico

PACAP: Péptido activador de la adenilil ciclasa pituitaria

PHM: Péptido histidina-metionina

PVC: Cloruro de polivinilo

ROS: Especies reactivas de oxígeno

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

VIP: Péptido intestinal vasoactivo



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Impresora Pill Lab</i>	41
Figura 2. <i>Jeringas prellenadas con las formulaciones obtenidas, listas para la extrusión mediante impresión 3D</i>	42
Figura 3. <i>Esquema de preparación de la tinta de Riboflavina</i>	43
Figura 4. <i>Esquema de preparación de la tinta de Magnesio</i>	43
Figura 5. <i>Esquema de preparación de la tinta de Coenzima Q10</i>	44
Figura 6. <i>Esquema del flujo de llenado de cápsulas mediante impresión 3D</i>	45
Figura 7. <i>Uniformidad de peso de riboflavina en función de la velocidad de extrusión a 65°C.</i>	49
Figura 8. <i>Uniformidad de peso de riboflavina en función de la velocidad de extrusión a 70°C.</i>	49
Figura 9. <i>Uniformidad de peso del magnesio en función de la velocidad de extrusión a 70°C..</i>	50
Figura 10. <i>Uniformidad de peso de la formulación de citrato de magnesio al 50% m/m representado como gráfico de valores individuales (IVP)</i>	51
Figura 11. <i>Detalle de una cápsula multicapa</i>	52
Figura 12. <i>Preparación de lote de 30 comprimidos</i>	53
Figura 13. <i>Lote de cápsulas multicapa</i>	53
Figura 14. <i>Resumen gráfico del proceso completo de producción</i>	54



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Uniformidad de peso de la formulación de riboflavina en función de las variables de extrusión.....	48
Tabla 2. Uniformidad de peso de la formulación de magnesio en función de las variables de extrusión.....	48
Tabla 3. Uniformidad de peso de la formulación de coenzima Q10 en función de las variables de extrusión.....	49
Tabla 4. Uniformidad de peso de la cápsula triple.....	50



RESUMEN

Este trabajo desarrolla una plataforma de formulaciones semisólidas para impresión 3D destinada a la elaboración personalizada de suplementos nutracéuticos para la prevención de la migraña, utilizando riboflavina, citrato de magnesio y coenzima Q10, compuestos vinculados a la disfunción mitocondrial y al estrés oxidativo característicos de la fisiopatología migrañosa. Tras el planeamiento y diseño del plan de acción se obtuvieron formas farmacéuticas de tipo suspensión y solución de los principios activos seleccionados basadas en el uso de oleogel como vehículo, formado por cera carnauba y aceite de girasol, evaluándose su extruibilidad, uniformidad de dosis, reproducibilidad y comportamiento durante la impresión mediante tecnología de extrusión con jeringa. Los resultados demostraron la factibilidad tecnológica de obtener formas farmacéuticas impresas con buena consistencia y dosis precisas, evidenciando el potencial de la impresión 3D como herramienta capaz de brindar terapias preventivas para la migraña, adaptadas al perfil clínico de cada paciente.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto y relevancia de la impresión 3D

Desde su aparición hace más de 30 años la impresión 3D revolucionó diversas industrias por su capacidad de fabricar objetos diseñados de forma digital de una manera rápida y económica (Wang et al. 2023).

La impresión 3D, conocida también como fabricación por adición, es un proceso que permite crear objetos físicos mediante la adición de materiales capa por capa en base a un modelo digital previamente diseñado. Todos los procesos de impresión 3D requieren que el software, el hardware y los materiales necesarios actúen de forma íntegra y coordinada. Esta tecnología permite crear múltiples objetos a partir de prototipos, comenzando por piezas sencillas y llegando a productos finales de alta complejidad (Marín Alcalá 2020).

1.2 Personalización de medicamentos y suplementos

La industria farmacéutica no es la excepción y dicha tecnología se ha implementado en la elaboración de medicamentos personalizados, permitiendo la adaptación de los mismos para las necesidades de cada individuo (El Aita et al. 2020). Las diversas formas farmacéuticas (FF) que se han elaborado utilizando impresión 3D incluyen comprimidos, cápsulas duras y hasta incluso implantes (Wang et al. 2023).

Al personalizar la medicación también abre la posibilidad de diseñar medicamentos que contengan múltiples ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) para pacientes polimedicados debido a múltiples enfermedades, evitando así la administración de varios medicamentos (El Aita et al. 2020).

Es así, como la impresión 3D se presenta como una herramienta atractiva e innovadora para el diseño de FF cuyas características representan un desafío importante para su formulación, abriendo la puerta a su vez al desarrollo personalizado de los medicamentos (Marín Alcalá 2020).

1.3 ¿Por qué personalizar?

La dosificación de precisión, también conocida como dosificación individualizada, utiliza diversas características de los IFAs –como la variación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)–, las características de las



enfermedades –morbi y/o mortalidad– y factores intrínsecos de cada paciente –variantes genéticas– para desarrollar la farmacoterapia a medida.

Tradicionalmente, las farmacias y los farmacéuticos utilizaban las preparaciones magistrales como medio habitual para individualizar las prescripciones y ofrecer tratamientos con formulaciones y dosis no comercializadas por la industria. Sin embargo, la formulación y comercialización de las mismas fueron disminuyendo drásticamente con el inicio de la producción masiva a mediados del siglo XX.

Actualmente la dosificación estándar establecida a través de los ensayos controlados aleatorizados es considerado el estándar de oro de la medicina basada en la evidencia (MBE), nuevamente surge la necesidad de mejorar la atención al paciente mediante la dosificación de precisión en un marco sanitario que está en constante evolución y transiciona a modelos de atención médica basados en el valor, que permitan obtener mejores resultados en aquellas poblaciones de pacientes más diversas.

Los fármacos no son inocuos, ya que casi todos presentan perfiles de reacciones adversas con tasas de respuesta variables, incluso ante el cumplimiento estricto de la prescripción médica. Por ello, es fundamental que todos los fármacos, especialmente aquellos destinados a tratar enfermedades graves o aquellos en los que el margen terapéutico y tóxico es estrecho, sean gestionados con criterio.

En base a lo expuesto, está claro que adaptar la terapia farmacológica teniendo en cuenta el medicamento, la situación de la enfermedad y el paciente, aumenta la probabilidad de lograr la eficacia y minimizar los efectos adversos. Si bien existen algunos fármacos cuyos beneficios de la dosificación de precisión han sido demostrados, no existe un método general aceptado para determinar qué fármacos priorizar bajo este tipo de dosificación, ni sobre qué criterios en torno al medicamento y la enfermedad deben ser considerados. Por lo tanto, se propone la necesidad de dosificar con precisión en base a: El índice terapéutico del fármaco, el grado de variabilidad PK/PD interindividual, la disponibilidad de biomarcadores, la fisiopatología de la enfermedad, la farmacoeconomía y la disparidad entre los pacientes pertenecientes a ensayos clínicos fase II/III y los pacientes de la práctica clínica habitual (Tyson et al. 2020).

El rol que adapta la impresión 3D en el área farmacéutica, es ofrecer la ventaja de combinar múltiples capas de fármacos, cada una diseñada para crear perfiles que facilitan la personalización precisa de la dosis, permitiendo crear presentaciones que sirvan para tratar múltiples patologías, evitando los riesgos asociados con la división o trituración de comprimidos, particularmente en fármacos con un margen terapéutico estrecho (Saleh-Bey-Kinj et al. 2025).

Otra de las ventajas es la aplicación sobre las poblaciones pediátricas y geriátricas, las cuales son las que más frecuentemente necesitan una dosificación personalizada y posología adaptadas para ellos. El paciente pediátrico, suele tener dificultades para tragar comprimidos y cápsulas convencionales, y normalmente en el mercado no hay muchas presentaciones pediátricas disponibles. Por otro lado, el paciente geriátrico suele experimentar disfagia además de hacer uso de una cantidad de medicamentos bastante amplia, cada uno con diferentes perfiles farmacocinéticos, por lo que las presentaciones estándar no sean las adecuadas o incluso lleguen a ser inseguras (Saleh-Bey-Kinj et al. 2025). Ante esta necesidad creciente de individualización terapéutica, la tecnología de impresión 3D emerge como una herramienta innovadora capaz de responder con precisión a la demanda sanitaria actual (Tyson et al. 2020).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Impresión 3D en farmacia comunitaria y métodos aplicados

La tecnología de impresión 3D posibilita el diseño de tabletas que contengan dosis exactas o combinaciones de varios medicamentos en una sola administración, simplificando el tratamiento y, en consecuencia, mejorando los resultados clínicos esperados. En teoría, la fabricación aditiva o impresión 3D permite producir medicamentos personalizados en las dosis y combinaciones necesarias, pero para que esto tenga relevancia clínica dicha producción debe realizarse en los puntos de atención del paciente, siendo las farmacias el lugar regulatoriamente indicado para ello. En consecuencia, en el corto plazo, el uso de estas tecnologías se ha empezado a explorar inicialmente como una herramienta capaz de transformar la preparación magistral de medicamentos.

La impresión 3D de medicamentos podría considerarse como una extensión o la adaptación tecnológica en el diseño y desarrollo de formulaciones magistrales actuales.

Según Farmacopea Argentina un medicamento magistral es todo medicamento prescripto en una receta magistral para un paciente individualizado, posteriormente preparado, envasado y rotulado por un Farmacéutico en el laboratorio de su Farmacia y dispensado en la misma. Se trata de una elaboración individualizada para un paciente específico, según la prescripción de su médico y para un uso inmediato. Desde el punto de vista técnico, la impresión 3D reemplazaría el habitual proceso manual de encapsulado de polvos por un proceso computacionalmente guiado, en donde la tinta (que no es otra cosa que una formulación que contiene al menos un activo y un excipiente) se deposita de forma controlada, capa por capa, hasta lograr la forma y el tamaño/peso deseado.

Esta tecnología de fabricación aditiva, amplía de forma considerable los objetivos terapéuticos deseados, al buscar que el medicamento se adapte al paciente, y no el paciente al medicamento.

El uso de la impresión 3D en este contexto permitiría reducir la variabilidad interindividual asociada a los procesos productivos de baja escala, mejorando así la calidad y seguridad de los productos, independientemente de dónde y de quién elabore. A esta ventaja se suma la posibilidad real de incrementar la velocidad de la producción (o de disminuir el tiempo humano requerido) y la capacidad de obtener en tiempo real diferentes sistemas, no alcanzables con los métodos magistrales actuales, como son formas farmacéuticas sólidas (FFS) de liberación dual, retardada, modificada, y las FFS multicapas con una matriz diferenciada para cada fármaco, algo que posibilita la mezcla de fármacos incompatibles entre sí (Real y Palma 2024).

2.1.1 Clasificación general de impresión 3D

Los métodos de impresión 3D están clasificados en 7 grandes grupos de forma general, siendo el método de "Extrusión de material" en la que se va a centrar este trabajo (ISO/ASTM 52900. 2021).

2.1.2 Métodos por extrusión de material

Consta en la dispensación del material de impresión a través de una boquilla y se va adicionando capa por capa. Este método a su vez se subdivide en varios grupos: Fabricación de Filamentos Fundidos (FFF), Escritura directa con tinta (DIW), Extrusión con Jeringa (SE) y Extrusión de pellets (PE). (ISO/ASTM 52900. 2021). El presente trabajo se avoca al uso de extrusión con jeringa respectivamente.

2.1.2.1 Extrusión con Jeringa (SE)

Este método de impresión consiste en la extrusión de un material semisólido (ya sea por la aplicación de calor o que se trate de una solución que tiene incorporada disolventes, espesantes o polímeros) desde una jeringa que se coloca en la impresora y es accionada de forma mecánica o neumática. Este método de impresión con jeringa tiene diferentes variantes, como la extrusión semisólida (SSE), jeringa asistida por presión (PAM), extrusión neumática, escritura directa con tinta (DIW) (Barberis, Real y Palma 2020a).

2.1.2.2 Deposición de material fundido ó FDM (Fused Deposition Modeling)

Es la técnica de impresión 3D más conocida y usada comúnmente. Se basa en la extrusión de polímeros conducidos a través de una boquilla, esta boquilla se encarga de calentar y fundir este polímero para poder ser extruido por la misma en forma de filamento e ir agregando capa por capa del mismo, hasta que solidifique y el objeto adquiera la forma final deseada. Una técnica derivada de la FDM llamada Extrusión por fusión caliente es útil si lo que se busca es la fabricación de medicamentos por impresión 3D. Consiste en la fusión del polímero y mezclarlo con el IFA deseado en una extrusora de doble husillo rotante, para posteriormente forzar la extrusión de la mezcla a través de una boquilla bajo condiciones controladas (Marín Alcalá 2020).

2.1.2.3 Jeringa Asistida por Presión o PAM (Pressure assisted siringe)

Tanto la extrusión con jeringa (SE) como la deposición de material fundido (FDM) constituyen las principales variantes del método de impresión por extrusión, diferenciándose principalmente por el estado físico del material empleado y el modo de deposición. Mientras que la FDM utiliza polímeros termoplásticos

fundidos a alta temperatura, la extrusión con jeringa permite trabajar con sistemas semisólidos o pastas a temperatura ambiente o moderada.

En este contexto, la técnica PAM (Pressure Assisted Syringe), también conocida como extrusión semisólida (SSE), se presenta como una alternativa intermedia dentro de los métodos de impresión por extrusión. Esta técnica se basa en la extrusión controlada de una formulación semisólida, la cual requiere posteriormente un tratamiento de secado para obtener el producto final.

La reproducibilidad del proceso depende fundamentalmente de parámetros reológicos como la viscosidad, la viscoelasticidad y el límite elástico aparente, que determinan la consistencia y estabilidad del flujo durante la impresión.

Entre sus principales ventajas, la técnica PAM permite trabajar con un flujo continuo de material y a temperatura ambiente, lo que simplifica el proceso y amplía las posibilidades de formulación. Sin embargo, presenta también limitaciones, dado que a menudo requiere el uso de disolventes que pueden resultar tóxicos o comprometer la estabilidad del principio activo (Marín Alcalá, 2020).

2.1.2.4 Comparación entre método PAM y FDM

En comparación con otras técnicas de impresión, el método PAM presenta ventajas en cuanto al material de partida, al utilizar formulaciones semisólidas como material de partida y del proceso en sí, ya que no se requiere la fusión de los componentes de formulación, representando una ventaja frente a fármacos termosensibles al poder evitar el riesgo de degradación. La preparación de dichas formulaciones es factible de realizar de forma descentralizada tanto en hospitales como en farmacias, pero debido a que la impresión por esta metodología se basa en disolventes, ante la necesidad de obtener un producto final en estado sólido, se requiere un paso de secado final (El Aita et al. 2020).

Mediante la impresión PAM, se pudieron fabricar polipíldoras personalizadas, las cuales contienen cinco IFAs diferentes con una cinética de liberación específica. Dicho producto demostró el potencial de la fabricación de comprimidos individualizados, lo que podría de esta forma aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente y con ello la eficacia terapéutica. La técnica de FDM al trabajar a altas temperaturas no es útil para IFAs termosensibles, lo que no es un

inconveniente para la técnica PAM. Por otro lado, una ventaja que presenta FDM es que al no utilizar disolventes, no requiere procesos posteriores como secados, que son necesarios en la técnica PAM y suelen ser poco prácticos por el tiempo que requieren, de aproximadamente 48hs. (Marín Alcalá 2020).

2.1.2.5 MESO-PP®

La impresión por solidificación/fusión (MESO-PP®) (por sus siglas en inglés Melting solidification printing process) es un proceso de impresión 3D que utiliza materiales –los cuales pueden ser polímeros, lípidos, entre otros– que van a cumplir la función de excipientes, con un punto de fusión de entre 40 y 60 °C que, en combinación con el IFA –el cual puede ir solubilizado o suspendido en el material fundido– formen la tinta. El resultado es una tinta sólida premezclada que ofrece la posibilidad de utilizarlos al momento, o almacenarse de forma estable hasta el momento de su uso (Barberis, Real y Palma 2020b).

En este contexto, la técnica de impresión 3D utilizada es la óptima para diseñar formulaciones de ciertos IFAs que necesiten una dosificación muy precisa como por ejemplo los que poseen margen terapéutico estrecho, o IFAs utilizados en patologías en donde las dosis de tratamiento tengan mucha variabilidad interindividual como la migraña, una enfermedad de alta incidencia a nivel mundial que no presenta tratamiento de primera línea conocido hasta el momento.

2.2 Migraña

2.2.1 Definición y prevalencia

La migraña es un trastorno neurológico crónico que se manifiesta episódicamente mediante cefaleas pulsátiles, síntomas autonómicos y un aumento de la sensibilidad a los estímulos circundantes, afectando en torno al 12% de la población mundial, predominantemente sobre las mujeres (3:1), razón por la cual, es fundamental realizar un manejo correcto de esta enfermedad que se encuentra bien definida (Buonanotte y Buonanotte 2013a).

Los factores predisponentes asociados a esta enfermedad son principalmente genéticos, aunque también se asocian tanto factores ambientales como el síndrome de déficit de energía (Khan et al. 2021). El presente trabajo se dirige y busca enfatizar en el abordaje de la patología mediante la corrección de los déficit de energía a nivel cerebral.

2.2.2 Impacto social y económico

Las crisis migrañosas representan un importante problema sanitario que no recibe el suficiente reconocimiento y genera grandes costos tanto a nivel individual como social, ocupando el primer puesto causal de años vividos con discapacidad en personas menores de 50 años (Ashina et al. 2021a). La variabilidad y los cambios naturales en dicho trastorno, suponen un desafío para comprender la carga que la misma representa y así poder evaluar los beneficios del tratamiento. Es así, como los pacientes describen numerosas formas mediante las cuales la migraña los incapacita parcial o totalmente en el funcionamiento y el desarrollo de actividades individuales, sociales, físicas y cognitivas.

La capacidad para la función física se ha relacionado con los síntomas experimentados, su gravedad, la velocidad de inicio, la frecuencia, duración y el momento en que se presenta. Es interesante a su vez la variación en la atribución de síntomas como los mareos, náuseas, dolor en forma individual o conjunta al deterioro; los niveles de deterioros funcionales durante el ataque: pacientes incapaces de moverse, poder moverse lentamente, o poder moverse y con ello soportar una gran incomodidad; múltiples escenarios durante una sola crisis migrañosa: un periodo en donde se evitará el movimiento, uno sin capacidad de movimiento, uno de movimiento reducido y uno en que se superara los síntomas a fin de realizar tareas imperativas como trabajar. Incluso, el momento en que se presentan los síntomas de la migraña influyen en los diferentes deterioros, en función de si el paciente tiene actividades programadas o si solamente consideraba quedarse en su hogar.

En la migraña han sido identificados sentimientos de neblina mental y confusión, así como deterioro de la concentración, el habla, la memoria a corto y largo plazo, la toma de decisiones, el aprendizaje y el procesamiento de la información.

Los pacientes comúnmente describen el impacto de la migraña en su capacidad de “estar presentes”, refiriéndose no sólo a la presencia física sino cognitiva o emocional en contextos sociales. El nivel de impacto dependía directamente de la gravedad y frecuencia de los síntomas. En un sentido amplio, aquellos pacientes con crisis graves y/o frecuentes, afirman significativas limitaciones en sus vidas tanto personales, sociales como laborales/escolares, incluyendo una capacidad muy limitada para trabajar, pérdida de relaciones sociales y también de la posibilidad de

generar nuevas, limitando sus estilos de vida habituales. En contraposición con los pacientes con migraña de menor severidad y/o frecuencia, estos pueden mantener un funcionamiento psicosocial considerable. Sin embargo, el padecimiento en mayor o menor medida de la deficiencia en torno al rol social que implica la enfermedad, depende del sentido de identidad, la sociabilidad y los estilos de vida a nivel recreativo de cada individuo.

El concepto de aceptar y adaptarse a la migraña, evidencia cómo la carga migrañosa se relaciona no solo con sus síntomas e impacta en el funcionamiento, sino también con las implicancias personales y las decisiones sobre el intento de afrontar la enfermedad.

Otros aspectos de la migraña incluyen la imprevisibilidad y los costos directos que esto supone, lo cual presenta desafíos para manejar los ataques y contribuyen a la carga psicosocial asociada a la patología. La repetición de estas cuestiones, llevan a los pacientes a evitar los desencadenantes, a cambiar sus estilos de vida, a usar terapias no farmacológicas, a evitar actividades elegidas, a retirarse y autoaislarse durante un ataque, a afrontar los costos médicos, a limitarse en avanzar en su propia vida y en la autosuficiencia que les son propias (Mangrum et al. 2024).

2.2.3 Clasificación de Migrañas

2.2.3.1 Migraña sin aura

La migraña sin aura corresponde a una cefalea recurrente, manifestada mediante crisis de 4-72 horas de duración. Las características principales a esta patología son la localización unilateral, el carácter pulsátil, la intensidad moderada o grave, el empeoramiento con la actividad física diaria y la asociación con náuseas, fotofobia e incluso fonofobia. Su diagnóstico se basa en el estudio individualizado de cada paciente y en el cumplimiento de los distintos criterios diagnósticos estandarizados por la Clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-3).

La localización de la cefalea migrañosa es principalmente unilateral. Sin embargo, la localización bilateral es muy frecuente en niños y adolescentes menores de edad que en los adultos, puesto que el dolor unilateral comienza a manifestarse en la adolescencia tardía o en el inicio de la adultez misma («The International Classification of Headache Disorders» [sin fecha]).



2.2.3.2 Migraña con aura

La migraña con aura se presenta como crisis recurrentes de varios minutos de duración acompañados de síntomas visuales, sensitivos, motores, retinianos, del habla o del sistema nervioso central con localización unilateral, siendo estos completamente reversibles tras un lapso breve de tiempo. Dichos síntomas, suelen desarrollarse gradualmente y preceden a una cefalea y a síntomas asociados a la migraña.

El aura es un conjunto de síntomas neurológicos que generalmente se manifiesta antes de la cefalea misma, pero que también puede comenzar después del inicio de la etapa con dolor.

Particularmente, el aura visual es el tipo más común de aura, con una incidencia en 9 de cada 10 pacientes con este tipo de patología. Suele manifestarse por manchas que invaden el campo visual, con figuras en zigzag, zonas de visión borrosa y puntos ciegos percibidos.

Los siguientes fenómenos en cuanto a su repetición son los trastornos sensitivos en forma de hormigueos, que son desplazados vagamente desde su origen, logrando afectar una menor o mayor parte de un lado del cuerpo, el rostro o bien la lengua.

Se ha demostrado que muchos pacientes con auras visuales, ocasional o esporádicamente presentan síntomas en sus extremidades y/o dificultad para hablar. Contrariamente, los pacientes que sí presentan síntomas que afectan tanto sus extremidades como el lenguaje, también afirman experimentar alteraciones visuales.

Es posible subdividir clínicamente la migraña con aura en distintos tipos en base a las variaciones sintomáticas de cada paciente, pudiendo así nombrar las siguientes variantes:

1. Migraña con aura típica
2. Migraña con aura del tronco del encéfalo
3. Migraña hemipléjica
4. Migraña retiniana

(«The International Classification of Headache Disorders» [sin fecha]).

2.2.4 Fases clínicas de la migraña

Fase prodrómica:

En la fase premonitoria de la migraña, se observa que las conexiones funcionales entre el Hipotálamo - Tronco encefálico y los núcleos espinales empiezan a alterarse 48 horas antes de la aparición del dolor (Puledda et al. 2023). Gracias a estudios de imagen se demostró que el hipotálamo en esta fase es de suma importancia al mostrar un aumento de flujo sanguíneo en la región hipotalámica del cerebro (Khan et al. 2021). La fonofobia, cambios de humor, rigidez de cuello, entre otros, son síntomas comunes que tienen los pacientes 48 hs antes de que la cefalea aparezca.

Fase del aura:

Solamente un tercio de los pacientes con migraña sufren esta fase, y se conoce que la despolarización cortical propagada (CSD) es la principal evidencia que explica el desarrollo de aura en las migrañas (Khan et al. 2021; Kursun et al. 2021a).

Fase de la Cefalea:

La teoría neurovascular es la más aceptada hoy en día para explicar el mecanismo por el cual el dolor unilateral y pulsátil de la migraña es originado. Según dicha teoría, el hipotálamo y tálamo sufren una actividad que desencadena en la activación del STV, desembocando en que las fibras nociceptivas que inervan la vasculatura de la meninges se activen, lo cual genera la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios como el péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P. Esta vasodilatación e inflamación en la duramadre sensibilizan los nociceptores desencadenando una señal que se transmite a lo largo del STV hasta llegar al complejo trigémino cervical (CTC) donde se integran todas las señales de los estímulos generados y viajan posteriormente a los núcleos talámicos e hipotalámicos y finalmente a las zonas corticales externas, produciendo la experimentación del dolor característico de esta patología (Khan et al. 2021).

Fase Postdrómica:

Síntomas como cansancio, debilidad muscular, cambios de humor, dificultad para concentrarse y la disminución del apetito son síntomas comunes en esta fase, aunque cabe destacar que es la menos estudiada y reportada por los pacientes. La

explicación propuesta para esta etapa refiere una activación persistente del tronco encefálico y el diencefalo durante e incluso después de que concluyan los estímulos dolorosos (Khan et al. 2021).

2.2.5 Fisiopatología

Cuando hablamos de migraña estamos hablando de un trastorno neurovascular desencadenado por múltiples factores (Karsan, Gosalia y Goadsby 2023). Asimismo, el episodio migrañoso está dividido en 4 fases: Premonitoria, aura, cefalea y posdromo. Estas fases son todas las que se han descrito en distintos pacientes y pueden ocurrir secuencialmente o superponerse entre sí y algunas pueden o no ocurrir como por ejemplo el aura (Khan et al. 2021). Si bien hay varias hipótesis que intentan explicar el mecanismo exacto, aún no se sabe a ciencia cierta el mecanismo preciso que logre explicar la totalidad de los síntomas conocidos en un episodio migrañoso (Benavides et al. 2015). Lo que sí se sabe con certeza, es que el sistema Trigeminovascular (STV) es activado y sensibilizado en todos los tipos de cefaleas y migrañas (Kursun et al. 2021a; Spekker, Nagy-Grócz y Vécsei 2023), desembocando en una vasodilatación e inflamación de las redes vasculares meníngeas, lo cual es percibido como el típico dolor de cabeza (Khan et al. 2021).

La fisiopatología de la migraña es un trastorno complejo que puede entenderse o pensarse como una interacción dinámica entre procesos corticales, vasculares y metabólicos, donde el STV, la CSD y la disfunción mitocondrial son los principales ejes.

2.2.5.1 Sistema trigeminovascular

Según los estudios más recientes, se conoce que el sistema trigémino vascular (STV) es el principal generador de dolor en la migraña. Está conformado por los vasos meníngeos y los aferentes sensitivos procedentes de la rama oftálmica del nervio trigémino (fibras nociceptivas A δ y C). Mediante la acción de dichas fibras, la información nociceptiva viaja hacia el núcleo caudado del trigémino, quien compone una parte del complejo trigeminocervical.

La activación del STV se genera mediante dos direcciones principales, con vías de neurotransmisión determinadas:

1. La conducción ortodrómica: Detalla la vía de entrada sensorial que propaga la señal del dolor desde las terminaciones nociceptivas del nervio trigémino hacia el núcleo caudal del trigémino, el tálamo y finalmente el córtex somatosensorial, llevando a la percepción de la cefalea.

En esta dirección aferente, la señal es mediada por la liberación de neuropéptidos vasoactivos en los que se incluyen: péptido asociado al gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, neuroquinina A, Amilina, colecistoquinina - 8 (CCK8) y S100B.

2. La conducción antidrómica y la respuesta autonómica: Se produce una respuesta de salida en donde se genera la inflamación que sostiene el dolor, mediante dos mecanismos eferentes.
 - 2.1. Mecanismo antidrómico del trigémino: Una parte del impulso viaja en sentido contrario a lo largo de las ramas meníngeas del propio nervio, provocando la liberación de distintos neuropéptidos, principalmente CGRP y sustancia P, resultando en la vasodilatación meníngea estéril.
 - 2.2. Vía eferente parasimpática del nervio facial: Paralelamente se estimula porción parasimpática del séptimo par craneal, proyectando hacia los vasos craneales y liberando así, potentes sustancias capaces de contribuir a la neuroinflamación. Dichos neuropéptidos son: Péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido activador de la adenilil ciclasa pituitaria (PACAP), heliodermina, helospectina 1 y 2, péptido histidina-metionina (PHM) y óxido nítrico (NO) (Khan et al. 2021) [10].

2.2.5.2 Despolarización Cortical Propagada (CSD)

La CSD es una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga de forma lenta a través de la corteza cerebral en conjunto con un flujo iónico masivo. Este fenómeno altera las concentraciones extracelulares de potasio, glutamato y NO, lo que termina desembocando en la activación del STV, gracias a la vasodilatación e inflamación que provoca este fenómeno cuando los mediadores liberados difunden hacia la corteza y meninges (Kitamura y Imai 2024; Kursun et al. 2021). La CSD luego suprime la actividad neuronal de forma prolongada, que es lo que termina

provocando el aura y esta última suele ser distinta dependiendo de la zona exacta de la corteza en donde se haya generado la CSD (Kursun et al. 2021).

Un aspecto importante de la CSD es la influencia de la microglía y la neuroinflamación en la patogenia de la migraña, al liberar citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), así como sobreexpresión enzimas como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), contribuyendo en el mantenimiento de un entorno inflamatorio que logra exacerbar la excitabilidad neuronal y con ello las vías de transmisión del dolor. Es entonces, que se ha planteado que la activación crónica de la microglía y la neuroinflamación continua son factores claves en la transición de la migraña episódica a la crónica (Kitamura y Imai 2024).

A su vez, se creía que la CSD se presentaba solamente en la migraña con aura, pero estudios recientes demostraron lo contrario. Es entonces, que el aura no solo se manifiesta con síntomas visuales y sensoriales –fotofobia–, sino que también es capaz de provocar debilidad muscular o alteraciones asociadas al tronco encefálico como trastornos del equilibrio (Spekker, Nagy-Grócz y Vécsei 2023), siendo los síntomas visuales los principales y característicos de esta fase que se deben a una propagación retinotópica de la CSD en la corteza visual, lo que la evidencia aún más (Khan et al. 2021).

2.2.5.3 Síndrome del déficit energético

El cerebro depende de la glucosa como su principal sustrato energético. Las vías clave para la producción de energía estrechamente relacionadas con la migraña incluyen la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) mediante la glucólisis, el ciclo del ácido tricarboxílico y la fosforilación oxidativa mitocondrial. En base a ello, se considera que las alteraciones en la homeostasis metabólica cerebral es un pilar fundamental en la fisiopatología de la migraña, al verse estrechamente vinculada con vías metabólicas de la glucólisis, gluconeogénesis y la riboflavina tras realizar estudios de proteómica y metabolómica. Además, la insulinoresistencia, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico representan factores altamente asociados a la migraña crónica, al demostrarse la linealidad entre la migraña y el índice triglicéridos-glucosa, el cual es utilizado para evaluar la insulinoresistencia (Sun et al. 2025).

En la migraña, se produce una disfunción mitocondrial en torno al sistema de fosforilación oxidativa que bajo condiciones metabólicas anormales, como la hipoxia, genera que los complejos I y III produzcan principalmente especies reactivas de oxígeno (ROS). El aumento de las ROS, junto a la demostrada correlación negativa con las concentraciones plasmáticas de dos enzimas antioxidantes como la catalasa y la superóxido dismutasa, contribuyen directamente al aumento del estrés oxidativo, las cuales se sabe que participan en la inducción del dolor y la inflamación neurogénica (Sun et al. 2025; Fila et al. 2021).

La aplicación de distintas técnicas como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de fósforo por ejemplo, reveló que las personas con migraña presentan un metabolismo energético cerebral alterado. Esto sugiere un papel importante del desequilibrio entre la demanda energética cerebral y la producción mitocondrial de ATP en la migraña (Fila et al. 2021).

Por lo tanto, la disfunción mitocondrial, la disminución de la producción de energía y el estrés oxidativo al considerarse componentes interdependientes de un proceso complejo como lo es la patogenia de la migraña, pueden ser el foco principal de estrategias preventivas y terapéuticas para la migraña (Fila et al. 2021).

En conjunto, los mecanismos descritos coinciden fuertemente en que la migraña es un trastorno neurovascular con un fuerte componente metabólico. Tal es así, que la disfunción mitocondrial predispone a la hiperexcitabilidad cortical y a la aparición de CSD, mientras que esta última actúa como el desencadenante inicial para la activación del STV. La respuesta inflamatoria y vasodilatadora resultante aumenta el consumo energético y sostiene el estrés oxidativo, estableciendo un ciclo fisiopatológico constante y autónomo que explica la cronicidad y frecuencia de las crisis migrañosas.

2.3 Tratamiento de la migraña

Aunque hay una gran cantidad de investigaciones realizadas en torno a la migraña, aún no existe un tratamiento capaz de suprimir definitivamente la enfermedad, pero lo cual no impide que la participación médica busque mejorar la calidad de vida de los pacientes aún sin ser totalmente resolutive (Deza Bringas 2010).

El abanico terapéutico en la actualidad, dispone de medicamentos para el tratamiento agudo, medicamentos preventivos y de terapias no farmacológicas. A pesar de la variedad de opciones vigentes, se sostienen los problemas relacionados al infratratamiento, la adherencia y el acceso a una correcta terapia (Ashina et al. 2021).

En base a la gran evidencia detrás de la migraña, se plantea el tratamiento mediante la individualización de la terapia. Con ello, se busca controlar las crisis, aplicar tratamientos preventivos y complementarios –como la posible utilización de magnesio, melatonina, coenzima Q10, riboflavina y ácido tióctico–, según los criterios diagnósticos que el médico considere tales como ataques de difícil manejo, crisis que interfieren en la vida cotidiana, resistencia al tratamiento de crisis agudas, contraindicaciones o situaciones especiales propios a cada paciente. (Buonanotte y Buonanotte 2013).

2.3.1 Rol de los nutraceuticos en la prevención

Actualmente, los nutraceuticos definen una nueva categoría que difumina el límite entre fármacos y alimentos, al ser reconocido mundialmente que la dieta y el estilo de vida son esenciales para promover y mantener el bienestar y la salud de las personas, además de ayudar a prevenir la posible aparición de enfermedades. En efecto, tanto los malos hábitos alimenticios como el sedentarismo pueden determinar condiciones patológicas. En este escenario, la prevención es la estrategia clave para una medicina proactiva eficaz, en la que los esfuerzos se dirigen a la prevención, reduciendo a su vez cualquier gasto del sistema sanitario necesario para garantizar un enfoque terapéutico adecuado basado en fármacos. El uso de nutraceuticos en la prevención es una herramienta proactiva, no reactiva, a las condiciones de salud preclínicas. Estos nutrientes, pueden utilizarse eficazmente al ser incluidos en la dieta diaria, en un contexto que se ubica en el rango de “más allá de la dieta, antes que los medicamentos”, ya que unifica y reúne las propiedades nutricionales y beneficiosas de los extractos alimenticios con las propiedades curativas de los compuestos activos naturales (Santini, Tenore y Novellino 2017).

“Los nutraceuticos se definen como suplementos alimenticios o dietéticos que se utilizan para proporcionar beneficios medicinales o para la salud” (Barmherzig y Rajapakse 2021).

Son cada vez más buscados en la actualidad a la hora de tratar diversas enfermedades de forma natural y efectiva en relación con las terapias convencionales, que son costosas y presentan diversos efectos secundarios además de no ser efectivas e incluso representar un fracaso en el tratamiento. Los dolores de cabeza disponen de varios nutraceuticos para ser tratada incluyendo la migraña (Rajapakse y Gantenbein 2024).

Ante esta situación, diversos estudios demuestran la participación de los niveles bajos de micronutrientes como la riboflavina, magnesio y coenzima Q10 en la fisiopatología de las crisis migrañosas (Bianchi et al. 2004; Sazali et al. 2021).

Estos suplementos muestran efectividad tanto para reducir la frecuencia de ataques como la duración de los mismos, por eso es factible utilizarlos como primera línea para diseñar un tratamiento preventivo de forma personalizada, o como complemento para optimizar la prevención de la migraña. Ideal para pacientes que por diversos motivos no pueden acceder a medicaciones clásicas, más costosas, o que su tratamiento actual no está siendo efectivo (Sazali et al. 2021).

2.4 Ingredientes farmacéuticos activos seleccionados

2.4.1 Riboflavina

También conocida como vitamina B2 , es una molécula precursora de la riboflavina 5'-fosfato, o también llamada flavina mononucleótido (FMN) y flavina adenina dinucleótido (FAD). Son coenzimas que participan en reacciones de transferencia de uno y dos electrones necesarias para el funcionamiento de enzimas que forman parte de la cadena transportadora de electrones (Fila et al. 2021).

Está demostrado que los pacientes con migraña tienen disminuido el potencial de fosforilación mitocondrial en los periodos de tiempo entre ataques (Das y Qubty 2021). Además, la riboflavina presenta otros mecanismos fisiológicos planteados a partir de los cuales puede prevenir la migraña, tal como la capacidad de reducir el estrés oxidativo, la excitotoxicidad del glutamato y la disminución de la neuroinflamación. La eficacia de la suplementación con vitamina B2 para así prevenir la migraña, podría deducir varias hipótesis en torno al consumo de la misma: las personas con crisis migrañosas pueden estar consumiendo cantidades deficientes de riboflavina en su alimentación diaria para así reforzar las funciones anteriormente mencionadas y/o las personas con migraña pueden presentar

diferencias anatómo-fisiológicas tales que requieran un consumo mayor para así satisfacer sus requerimientos basales y poder prevenir la migraña (Tzankova, Becker y Chan 2023). En razón de ello se ha planteado y demostrado la eficacia del uso de riboflavina en altas dosis para así prevenir la migraña, ya que la evidencia sugiere un aumento considerable de la actividad energética mitocondrial (Das y Qubty 2021).

Dado que los pacientes tratados con riboflavina disminuyen la frecuencia de las cefaleas se recomienda la suplementación con la misma, debido a que es considerada un nutraceutico seguro, económico y eficaz para la profilaxis de la migraña (Fila et al. 2021). El tratamiento utilizado en estudios clínicos en adultos, fueron basados en una única dosis diaria de 400 mg de riboflavina durante el período de 3 meses. Además, se ha logrado demostrar la eficacia de dicha vitamina en la profilaxis de la migraña pediátrica en cantidades tan pequeñas como 10 mg al día (Tzankova, Becker y Chan 2023).

2.4.2 Magnesio

El magnesio es un metal alcalinotérreo que se ubica en el segundo grupo de la tabla periódica de los elementos. Es altamente reactivo, motivo por el que se presenta normalmente como catión libre en su estado de oxidación $2+$, en solución acuosa o formando parte de una amplia variedad de compuestos químicos en lugar de su estado metálico basal. Es el cuarto elemento y segundo catión que más se encuentra en el cuerpo humano (Fiorentini et al. 2021).

El magnesio forma parte de una gran variedad de procesos en el organismo. Actúa como un cofactor en diversas enzimas para producir Adenosín trifosfato (ATP), regula la excitabilidad neuronal, mantiene el tono de los vasos sanguíneos y también bloquean los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA). Está involucrado en más de 600 reacciones enzimáticas en humanos, siendo la producción y almacenamiento de fosfatos de alta energía una de sus principales funciones (Domitrz y Cegielska 2022).

Son varios los mecanismos propuestos del papel que desempeña el magnesio en la migraña. Se ha relacionado con la depresión cortical propagada (CSD), al postularse que concentraciones deficientes de magnesio influyen en la fase aura de las migrañas debido a la liberación de un neuropéptido llamado sustancia P, la cual

se plantea que afecta a las fibras sensoriales causando dolor por dañar a la barrera hematoencefálica. También se ha demostrado que reduce los niveles de CGRP, una proteína que causa la dilatación de los vasos sanguíneos intracraneales y da inicio a la migraña generando estímulos dolorosos. También participa en el bloqueo de los receptores NMDA, bloqueando los canales de calcio de dichos receptores, impidiendo su activación y por lo tanto la excitabilidad neuronal, que se conoce a día de hoy que está asociado en la transmisión del dolor y de la CSD. También controla la producción de NO, disminuyendo así la vasodilatación cerebral (Dominguez et al. 2025).

Según investigaciones, los pacientes con migrañas y cefaleas intensas tienen niveles más bajos de magnesio que aquellos pacientes con dolores de cabeza leves a moderados. Asimismo, muchas personas pueden presentar niveles plasmáticos normales de magnesio, pero las pruebas electrofisiológicas de excitabilidad demuestran una patología atribuible a una hipomagnesemia. En base a ello, se ha descrito la posible correlación de la frecuencia e intensidad de la migraña con las alteraciones de la excitabilidad neuromuscular dependientes de la concentración intracelular del ion (Domitrz y Cegielska 2022).

El papel del magnesio como frente terapéutico contra la migraña es indudable, aunque su dosis, tipo de sal efectiva y la duración del tratamiento no están del todo claros. Es en este sentido, como las sociedades internacionales recomiendan una dosis de 400 a 600 mg por día. Las sales más estudiadas y avaladas en torno a la suplementación con magnesio, son el citrato de magnesio y el óxido de magnesio. La elección de una u otra sal se basa en que la absorción del catión está determinada no sólo por su forma química, sino también por su solubilidad en agua, la dosis, el método de administración, la presencia de otros potenciadores de la absorción, como la vitamina B6 y los iones de potasio. La buena solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad, llevan a elegir al citrato de magnesio por sobre otros compuestos, al presentar una absorción de hasta el 90% de intestino delgado, frente a la pobre absorción de los derivados inorgánicos que terminan desestimando su elección (Domitrz y Cegielska 2022).

2.4.3 Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10), también conocida como ubiquinona, es un cofactor esencial en la fosforilación oxidativa, presente en las mitocondrias, en donde actúa

en la cadena de transporte de electrones, contribuyendo al metabolismo energético y la utilización del oxígeno en el cerebro y los músculos. Además, es un antioxidante fundamental al actuar contra el peróxido de hidrógeno y otros marcadores inflamatorios de la migraña, junto con la reducción de la expresión de citocinas y metaloproteínas de la matriz extracelular (MMP), que según diversos estudios, está asociado a la regulación de la expresión génica. Sin embargo, se afirma que factores como el envejecimiento, los fármacos, los genes, las enfermedades neurodegenerativas y los trastornos musculares degenerativos, se asocian a la concentraciones plasmáticas reducidas de CoQ10, resultando en la exacerbación del estrés oxidativo y mediadores inflamatorios. Esto surge como resultado de la regulación positiva del factor de transcripción nuclear kappa beta (NF- κ B) y la activación crónica de respuestas inflamatorias del sistema inmune (Testai et al. 2021; Sazali et al. 2021).

La coenzima Q10 como tratamiento preventivo para la migraña, puede reducir hasta en un 50% la frecuencia de los ataques migrañosos en dosis de 150 mg/día, siendo tolerada hasta unos 600 mg/día y observándose una incidencia de efectos adversos inferior al 1% (Rozen et al. 2002).

2.5 Excipientes

2.5.1 Cera Carnauba

La cera carnauba es un exudado vegetal obtenido de la palmera brasileña *copernicia prunifera* y que es utilizado ampliamente como excipiente por varias razones, tales como su bajo costo, toxicidad prácticamente nula, sus propiedades biodegradables, hipoalergénicas y emolientes, además de una gran facilidad de uso y su versatilidad (Nart et al. 2017; Arhewoh et al. 2015).

Este compuesto es insoluble en agua debido a su estructura química compuesta principalmente por ésteres, ácidos alifáticos, ácidos aromáticos, alcoholes libres, hidrocarburos, ácidos ω -hidroxicarboxílicos libres y dioles triterpénicos. Es la cera de mayor dureza y con un elevado punto de fusión (82-86°C)(Susmita Devi et al. 2022). Todas estas características, posicionan a la cera carnauba como un potencial excipiente de las formulaciones farmacéuticas y cosméticas, como por ejemplo para modificar la liberación de fármacos en comprimidos gastrorretentivos,

desarrollar gránulos, productos recubiertos con película e incluso nanopartículas. (Nart et al. 2017; Arhewoh et al. 2015).

2.5.2 Aceite de girasol

El aceite de girasol es un tipo de aceite vegetal comestible, utilizado en la producción de oleogeles, siendo estos sistemas semisólidos que contienen aceite vegetal gelificado con un organogelificante. Han sido utilizados muchas veces como base dermatológica y son un tipo de organogeles en donde los solventes orgánicos son reemplazados por aceites vegetales («Physical and mechanical properties of sunflower oil and synthetic polymers based bigels for the delivery of nitroimidazole antibiotic – A therapeutic approach for controlled drug delivery» 2015).

El aceite de girasol es procedente de la semilla de girasol de *helianthus annus* y está compuesto principalmente por lípidos en forma de triglicéridos, y los ácidos grasos que los conforman son mayoritariamente poliinsaturados (62% del total). Entre los poliinsaturados resalta el ácido linoleico (omega 6). Los ácidos grasos que se encuentran en menor porcentaje son los saturados (12%). Además, se pueden encontrar fosfolípidos y vitamina E (Valero Gaspar 2018).

El uso del aceite de girasol es de gran interés en el diseño de FF, ya que incluyo ha permitido ayudar en el diseño de vehículos a partir de los cuales administrar de forma simultánea, fármacos lipofílicos e hidrofílicos, al ser utilizados para formular oleogeles que, en combinación con hidrogeles, permitan formar sistemas bifásicos denominados bigels, de gran atención e interés en la industria alimentaria y farmacéutica, por la combinación de las ventajas que presentan ambos sistemas pero ahora de forma conjunta (Valero Gaspar 2018).

2.6 Suspensiones farmacéuticas y sistemas dispersos

2.6.1 Definición y características

Una suspensión es un tipo de formulación farmacéutica, clasificada como una dispersión coloidal grosera, formada por partículas insolubles sólidas finamente trituradas dentro de un fluido. La mayoría de las suspensiones farmacéuticas consisten en un medio acuoso de dispersión, aunque en algunos casos puede ser un líquido orgánico u oleoso.

Un sistema disperso se conforma esencialmente de un componente, la fase dispersa, distribuida en forma de partículas o gotitas en el seno de otro componente, la fase continua. Si bien se denominan coloidales las dispersiones en las que las partículas dispersas tienen un tamaño que oscila entre 1 nm y aproximadamente 1 μ m, se puede ampliar el límite superior de tamaño para así incluir a las emulsiones y suspensiones, que son sistemas polidispersos en donde las gotas tienden a medir entre 1-50 μ m, pero a su vez manifiestan en gran medida las propiedades propias de los sistemas coloidales (Aulton, 2004).

La justificación del uso de las suspensiones en la farmacotecnia, se basa en el uso de fármacos poco solubles, en problemas de estabilidad, en prolongar el efecto del producto y en enmascarar un mal sabor (Real, 2023).

La formulación de un IFA como suspensión puede responder a diferentes necesidades. Un caso son los medicamentos destinados a pacientes que presentan dificultades en la ingestión de formas sólidas. Estos medicamentos se administran como formulaciones líquidas y si el IFA no se solubiliza en el vehículo deberá administrarse en forma de suspensión. Otras veces, incluso cuando el medicamento es soluble, su estabilidad en solución es limitada, razón por la cual debe recurrirse a la formulación de una suspensión con una sal insoluble del mismo fármaco. Por otro lado, una suspensión fina aporta una elevada superficie de contacto con el medio gastrointestinal, lo que supone una gran ventaja en el caso de compuestos destinados a la adsorción de toxinas o a la neutralización del pH. Administrando algunos IFA como el paracetamol, en forma de suspensión, se logra reducir su sabor desagradable (Vila Jato, 2014).

En general, las suspensiones se administran por vía oral, aunque también son aplicadas de forma tópica y por vía parenteral. En determinados casos, formular un IFA en una suspensión permite responder a la necesidad de una lenta velocidad de liberación y absorción (Vila Jato, 2014).

Características fundamentales de las suspensiones:

- Están formadas por partículas pequeñas, que se encuentran distribuidas regularmente en la fase continua, manteniéndose suspendidas sin sedimentar.

- En caso de que si se presentase sedimentación, la formulación debe ser fácilmente redispersada por agitación suave del envase. Esta cualidad garantiza asegurar la uniformidad de dosis.
- Deben poseer una viscosidad tal que permita su salida sin dificultad de interior del envase.
- Deben entregar al paciente una dosis uniforme, terapéuticamente activa del medicamento y en un preparado agradable de tomar o utilizar.

2.6.2 Floculación y defloculación

Los sistemas coloidales presentan propiedades especiales, tal como un cociente superficie-volumen de las partículas muy alto, razón por la cual las mismas propenden a asociarse para reducir su superficie.

En las dispersiones coloidales se producen encuentros frecuentes entre las partículas debido al movimiento browniano. Según las fuerzas de interacción entre las partículas, se pueden producir diferentes fenómenos: coagulación, cuando los contactos son permanentes entre las mismas y se forman grandes agregados con la destrucción final del sistema coloidal; floculación, cuando los contactos son temporales; o bien el rebote de las partículas, que se mantienen dispersas libremente dando lugar a un sistema coloidal estable (Aulton, 2004).

Cuando las partículas presentan uniones débiles entre sí, en forma de copos o flóculos de gran porosidad, se presenta una suspensión floculada. Sin embargo, cuando las partículas permanecen separadas, manteniendo su individualidad, se define así una suspensión defloculada.

Ambos tipos de suspensiones tienen diferentes formas de sedimentar y conducen a sedimentos de características diferentes. Las suspensiones floculadas, en general, sedimentan rápidamente. Los flóculos sedimentan de forma conjunta, tanto partículas grandes y pequeñas, ocupando un volumen considerable pero que permite un producto fácilmente resuspendible tras una suave agitación. A diferencia de estas, las suspensiones defloculadas sedimentan lentamente, haciéndolo primero las partículas grandes y finalmente las más pequeñas, conformando así un sedimento de pequeño volumen, en donde las partículas se aplastan unas a otras y el cual es muy difícil de resuspender. El sedimento que forman es duro y se denomina “cake”. Es indispensable evitar el “caking” de una



suspensión farmacéutica, ya que si el sedimento contiene al IFA, no se podrá asegurar la uniformidad de dosis de la formulación.

Existen distintos métodos de floculación controlada tales como: control de pH; control de la concentración de iones; tensioactivos; o bien el uso de polímeros no iónicos, a partir de los cuales es posible obtener una suspensión floculada fácilmente resuspendible.

2.6.3 Formulación de las suspensiones

Para preparar suspensiones se pueden utilizar tanto métodos de precipitación como métodos de dispersión. En el presente trabajo, se hará hincapié en el uso de métodos de dispersión, que consisten en añadir el sólido finamente pulverizado sobre el vehículo elegido, siendo éste capaz de humectar al sólido.

En la preparación de suspensiones, es factible utilizar los mismos equipos que en la preparación de emulsiones: agitadores simples, agitadores magnéticos, molinos coloidales y técnicas de ultrasonidos. Por otro lado, deberá considerarse que tanto una temperatura y agitación en exceso, pueden generar la ruptura de la estructura de los agentes viscosizantes.

Entre los aditivos que suelen incorporarse a las suspensiones se describen el uso de agentes correctores de la densidad y del pH, aromatizantes, colorantes, humectantes, conservantes, entre otros. Para seleccionar cualquiera de ellos, la decisión debe basarse en la eficacia, la compatibilidad y la razón crítica de su inclusión en el sistema coloidal (Vila Jato, 2014).

2.7 Fundamentación del uso de jeringas de polipropileno en sistemas de impresión 3D farmacéutica y análisis sobre la interacción entre las jeringas de PP y el IFA

El desarrollo de tecnologías de impresión tridimensional (3D) aplicadas a la formulación farmacéutica requiere la selección cuidadosa de los materiales que estarán en contacto directo con las formulaciones semisólidas o líquidas. Estos materiales deben garantizar inercia química, estabilidad térmica y ausencia de migración de compuestos hacia el producto durante las etapas de calentamiento y extrusión. En este contexto, es común durante el trabajo en los laboratorios el utilizar utilizar plástico de un solo uso de grado médico para múltiples tipos de experimentos, procesos y acciones. El mismo, llegó al laboratorio hace muchos

años y se ha mantenido por justificadas razones. Los objetos de plástico son versátiles y se pueden fabricar a medida en base a las necesidades del operario. Además, son duraderos, estables y, en la mayoría de los casos, irrompibles. Los objetos de plástico estériles de un solo uso, en general, son seguros: no hay que preocuparse por su contaminación.

En el presente trabajo se utilizaron jeringas de polipropileno (PP) grado médico tipo isotáctico, uno de los tres tipos principales de polipropileno según la orientación del grupo metilo, siendo el polímero termoplástico más utilizado en la industria farmacéutica en un sinfín de elementos y materiales. Este tipo de material presenta alta estabilidad y resistencia, así como elevada temperatura de fusión, en torno a los 160°C e incluso los 180°C. En la práctica, las jeringas descartables de PP pueden utilizarse a 140°C durante períodos cortos y a 100°C de forma prolongada sin perder su estabilidad dimensional. Además, este material no sólo puede esterilizarse en autoclave sin problemas, sino que es fisiológicamente inocuo, inodoro y posee un bajo nivel de extractables y lixiviables.

Otra razón por la cual el PP es tan elegido, es demostrar una alta resistencia a las soluciones acuosas de sales, ácidos y bases, incluso a altas temperaturas, y a la mayoría de los disolventes orgánicos e hidrocarburos alifáticos (Hermuth-Kleinschmidt, 2022).

Retomando la formulación de las suspensiones, una vez obtenida la tinta, es necesario que durante el tiempo que permanezca en su envase, es decir, en la jeringa, no haya interacciones entre la formulación y la misma que puedan provocar una caída en la concentración de IFA y/o también evitar la liberación de partículas o componentes del material del envase que puedan migrar hacia la formulación y de esta manera puedan resultar en una potencial contaminación.

Tanto en industrias como en farmacias hospitalarias se siguen las directrices de buenas prácticas de fabricación (BPF) para adecuarse a las expectativas mínimas de calidad de muchos productos. Sin embargo, muchas veces los dispositivos médicos pueden utilizarse sin su respectiva aprobación regulatoria. Si bien esta práctica es legalmente permisible, hay consideraciones y precauciones que no pueden pasarse por altos, tales como los riesgos potenciales para la salud del paciente, lo cual requiere un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios. En la preparación de compuestos, una de las preocupaciones más singulares al uso fuera de etiqueta de envases primarios de plástico es la lixiviación de sustancias en la formulación. Las

sustancias lixiviables son compuestos químicos que migran desde la jeringa hacia la formulación farmacéutica durante la preparación, almacenamiento o la administración. Esto representa un riesgo considerable debido a que las sustancias liberadas por el plástico como los plastificantes, adhesivos o productos de degradación, pueden tener el potencial de disminuir la estabilidad, la eficacia y la seguridad de las formulaciones magistrales (Bello et al. 2025).

Esta posible interacción entre los IFAs de una formulación y el material del envase del mismo, se debe principalmente a: “El tipo de material de cual esté construido el envase, las propiedades fisicoquímicas del contenido y la formulación farmacéutica”, siendo los plásticos y los elastómeros los que mayor probabilidad tienen de interaccionar con la formulación. Esto es importante tenerlo en cuenta si consideramos que durante el proceso de elaboración o almacenamiento, la forma farmacéutica siempre está en contacto con algún tipo de material («(PDF) Container-Content Compatibility Studies» 2025).

Desde el punto de vista regulatorio, las Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP, 21 CFR 211.65) establecen que los equipos y utensilios en contacto con productos farmacéuticos deben estar fabricados con materiales que no sean reactivos, aditivos ni adsorptivos. En el mismo sentido, las farmacopeas internacionales (USP <661.1>, <661.2>, <1663> y <1664>) definen los criterios de idoneidad de materiales plásticos de uso farmacéutico, especificando la necesidad de demostrar la compatibilidad química y la ausencia de migración mediante estudios de extractables y lixiviables (E&L) bajo condiciones representativas o de peor caso. Asimismo, la norma ISO 7886-1 sobre jeringas plásticas de un solo uso establece límites de desempeño mecánico y de pureza química que las hacen aptas como referencia para su uso en sistemas de extrusión farmacéutica. (ISO 7886-1. 2017).

Las jeringas médicas de polipropileno empleadas en este tipo de aplicaciones se fabrican bajo sistemas de gestión de calidad certificados según la norma ISO 13485, lo que garantiza la trazabilidad, control de biocompatibilidad y cumplimiento de los requisitos esenciales de seguridad para dispositivos médicos («ISO - ISO 13485 — Dispositivos médicos» 2019).

De forma complementaria, estas jeringas son libres de látex y de cloruro de polivinilo (PVC), eliminando el riesgo de exposición a alérgenos (como proteínas del látex natural) y a plastificantes potencialmente tóxicos (como ftalatos

utilizados en PVC). Esta característica refuerza su seguridad biológica y compatibilidad con formulaciones farmacéuticas, especialmente en contextos donde se manipulan compuestos termolábiles o sensibles.

Adicionalmente, las jeringas de polipropileno se utilizan de manera extendida en bioimpresión 3D para la deposición controlada de biotintas que contienen células vivas, proteínas y materiales sensibles. Diversos estudios han demostrado que el contacto prolongado de las biotintas con jeringas de PP no genera efectos citotóxicos ni alteraciones en la viabilidad celular, lo cual confirma su biocompatibilidad e inercia química incluso en entornos biológicos altamente exigentes (Mouser et al. 2017; Chimene, Kaunas y Gaharwar 2020; Liu et al. 2021). El hecho de que este material sea aceptado en procesos de biofabricación celular refuerza su idoneidad para aplicaciones farmacéuticas de impresión 3D, donde las exigencias de biocompatibilidad y pureza son comparables o menos restrictivas.

En conjunto, la evidencia disponible respalda que las jeringas de polipropileno certificadas bajo normas ISO 13485, conformes a la Directiva 93/42/EEC y libres de látex y PVC constituyen un componente seguro, estable y químicamente inerte para su empleo como cartuchos de extrusión en la impresión 3D de medicamentos, siempre que las condiciones de operación se mantengan dentro de los márgenes térmicos seguros del material («ISO - ISO 13485 — Dispositivos médicos» 2019).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Desarrollar y caracterizar una plataforma de materiales imprimibles por extrusión semisólida para el tratamiento personalizado preventivo de la migraña.

3.2 Objetivos específicos

1. Diseñar y formular bases semisólidas compatibles con los IFAs seleccionados (Riboflavina, Mg y CoQ10).
2. Evaluar la capacidad de extrusión, uniformidad de peso y ajuste de dosis de los suplementos formulados.
3. Validar la factibilidad tecnológica de impresión personalizada ajustando combinaciones y dosis según distintos perfiles de pacientes.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño experimental

Este trabajo se desarrolló con un diseño experimental controlado y prospectivo, en donde lo que se busca es analizar y evaluar las características y viabilidad de las formulaciones impresas en 3D.

4.2 Materiales

4.2.1 Ingredientes farmacéuticos activos (IFAs)

Coenzima Q10

- Proveedor: Magel SA
- Origen: China
- Lote: U240106
- Pureza: 100% declarado.

Citrato de Magnesio

- Proveedor Magel SA
- Origen: Nacional
- Lote: 318140
- Pureza: Nonahidratado

Riboflavina

- **1° Proveedor:** El proveedor que comercializaba el producto dejó de ser elegido por deficiencias y variabilidad en la materia prima durante el proceso de formulación de las tintas.
 - Proveedor: Magel SA
 - Origen: Alemania
 - Lote: UQ30410623
 - Pureza: 100%
- **2° Proveedor:** Proveedor elegido por ofrecer una materia prima de mejores características permitiendo mejorar la reproducibilidad.
 - Proveedor: Saporiti
 - Lote: 407001
 - Origen: China
 - Pureza 100%

4.2.2 Excipientes

Cera Carnauba

- Proveedor: Pura química
- Origen: Importado
- Lote: P3231033
- Pureza: 100%



Aceite de Girasol

- Proveedor: Saporiti
- Origen: Nacional
- Lote: 14 (1)
- Pureza: 100%

4.2.3 Equipamiento

Plancha de calentamiento

- Marca: Neocientifica
- Modelo: 78HW-1
- Origen: China
- Temperatura: 0 - 100 °C
- Agitación: 0 a 1000 rpm

Balanza

- Capacidad máxima: 50 g
- Precisión: 0,001
- Origen: China
- Marca: Gadnic

Software Pill.ar version 1.19

Impresora 3D Pill Dual

Extrusores: 2

Volumen del cartucho: 10 mL

Rango de variación térmica: 30 - 80 °C

Impresora Pill Lab

Extrusores: 2

Volumen del cartucho: 60 mL

Rango de variación térmica: 30 - 80 °C

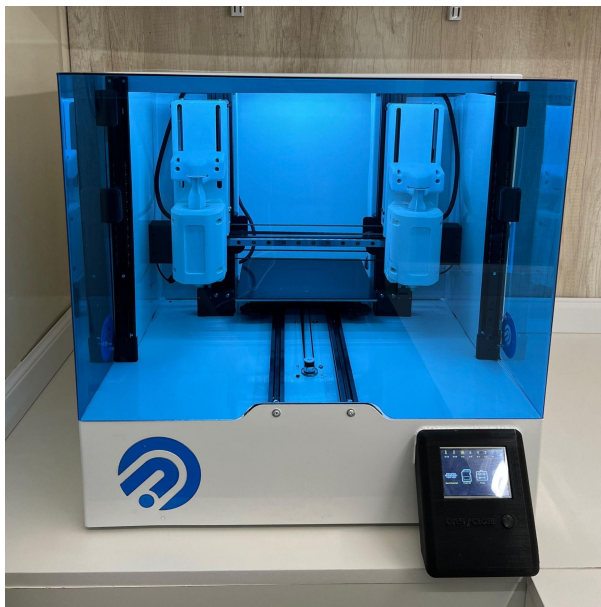


Figura 1. Impresora Pill Lab.

4.3 Procedimiento de formulación de las tintas

Después de una batería de pruebas de solubilidad, fluidez y extrudabilidad para cada uno de los principios activos, se determinaron los excipientes y concentraciones adecuadas que cumplan con las características deseadas.

A continuación se describe el paso a paso general de preparación que tienen en común las tintas de los 3 principios activos.

Pesaje de los materiales: Se pesaron las cantidades de IFA y vehículo por separado utilizando la balanza de origen chino *Gadnic* y utilizando cápsulas de pesaje y vasos de precipitado respectivamente como recipiente de pesaje para los materiales.

Acondicionamiento del Vehículo:

QG: Una vez pesado el aceite, se calentó en baño maría utilizando una plancha calentada a unos 70 °C y se incorporó la totalidad de la cera carnauba pesada aparte previamente. Posteriormente se mezcló mecánicamente durante aproximadamente 15 minutos con la ayuda de un agitador magnético hasta que se logró la disolución de la cera consiguiendo así la formación del oleogel.

Mezcla: Para la mezcla de los componentes de la formulación, se añadió el polvo del IFA pesado previamente sobre el vehículo ya formado de forma parcial y progresiva, bajo una agitación mecánica constante hasta la incorporación total del

IFA. El tiempo de mezcla entre cada adición del IFA fue de unos 3 minutos, aunque el tiempo puede variar dependiendo de la tinta específica.

Llenado de jeringa: Una vez formada la tinta, se utilizaron jeringas de polipropileno estériles de 60 mL (Coronet, Argentina) como cartuchos, para cargar y almacenar las mismas. La carga se realizó de forma manual mediante succión directa de la tinta en caliente desde el vaso de precipitado con el cuidado de evitar la formación de burbujas de aire.



Figura 2. Jeringas prellenadas con las formulaciones obtenidas, listas para la extrusión mediante impresión 3D.

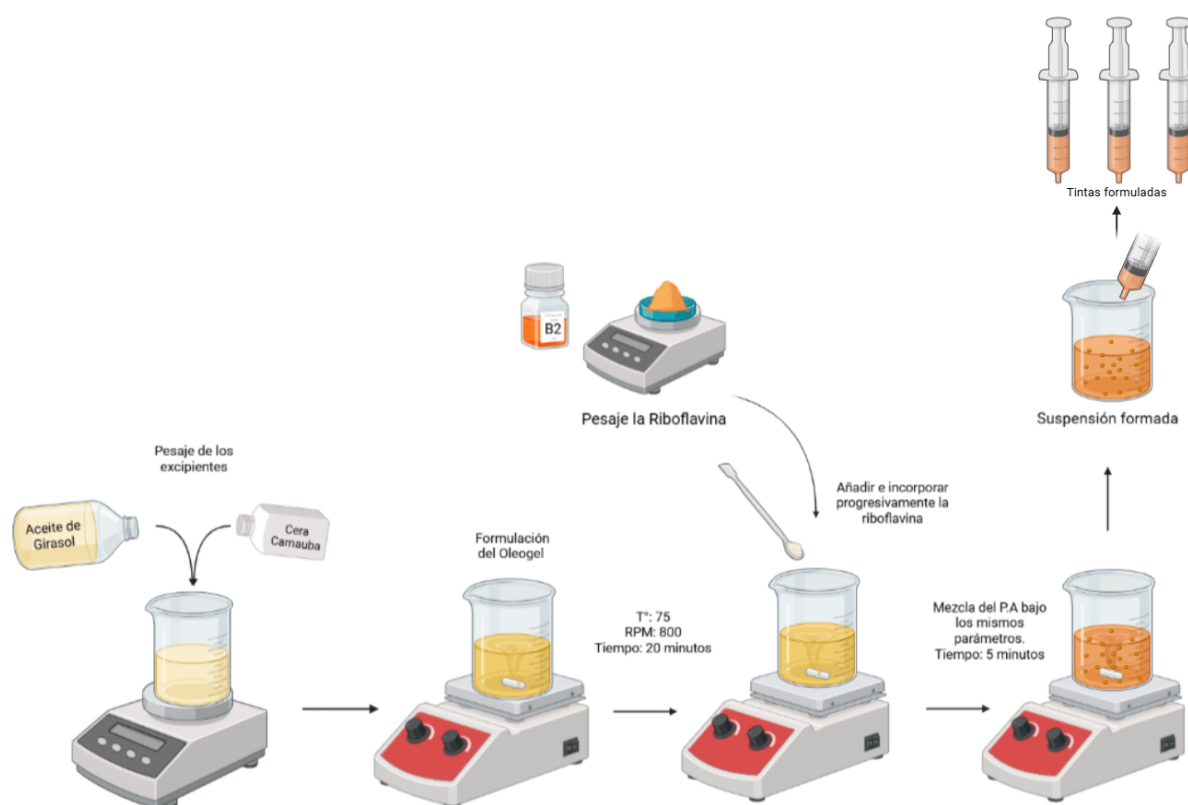


Figura 3. Esquema de preparación de la tinta de Riboflavina.

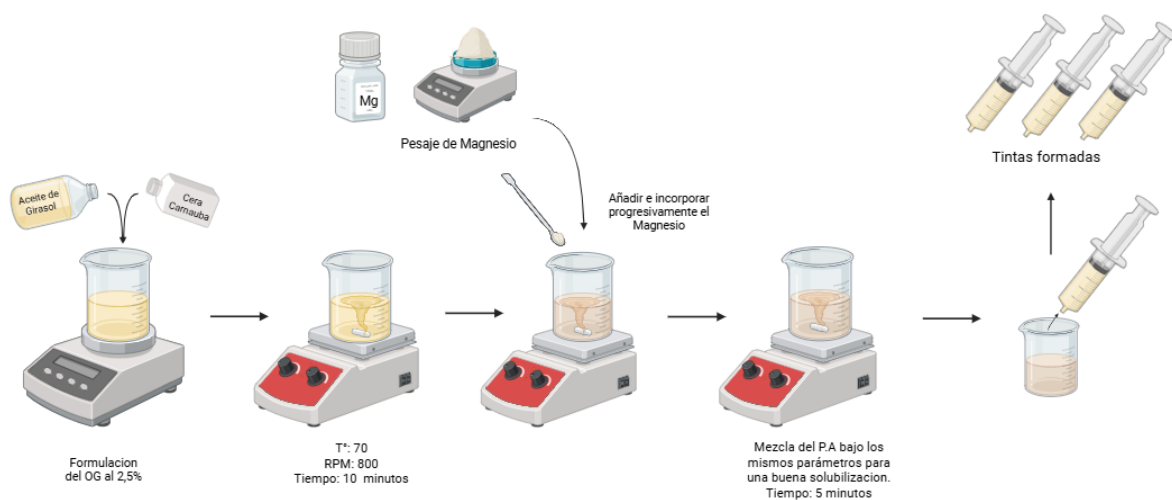


Figura 4. Esquema de preparación de la tinta de Magnesio.

4.3.1 Caso particular: formulación de Coenzima Q10

En el caso de la Coenzima Q10 no se preparó una “tinta”, ya que no se empleó un vehículo: se utilizó el IFA puro y fundido como material extruible. La CoQ10 se pesó en estado sólido y se cargó directamente en una jeringa de 60 mL, que posteriormente se colocó en el sistema de calentamiento del extrusor a 60 °C hasta lograr su completa fusión. Una vez fundida, se empleó inmediatamente para la impresión.

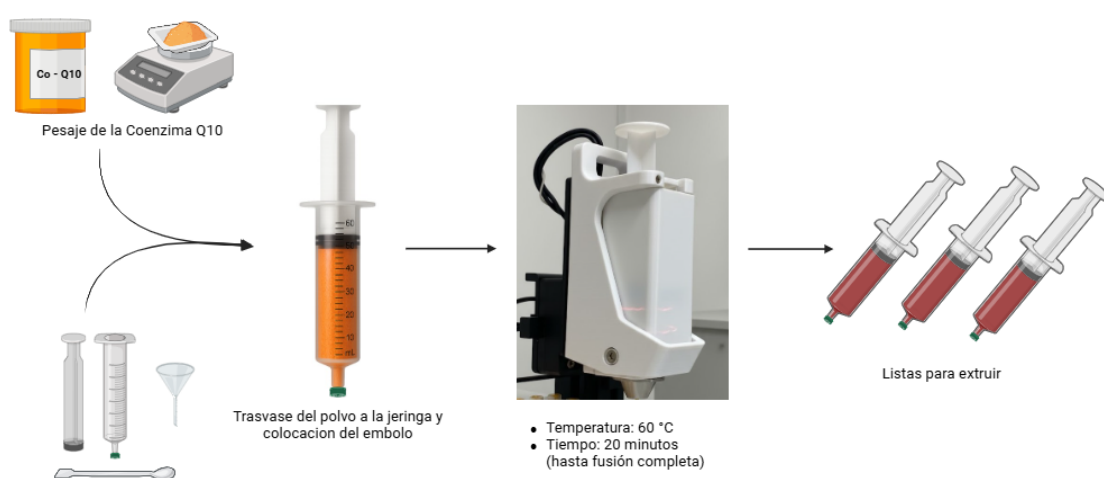


Figura 5. Esquema de preparación de la tinta de Coenzima Q10

4.4 Parámetro de extrusión

Los parámetros para la extrusión de las formulaciones obtenidas son optimizados mediante un software específico desarrollado por Pill.Ar llamado “Pilarsoftint” más específicamente la versión 19. Este software es compatible con los distintos tipos de impresoras desarrolladas por la empresa y permite cambiar parámetros como la temperatura de los extrusores, volumen de extrusión, cantidad de cápsulas a llenar, entre otras funciones más.

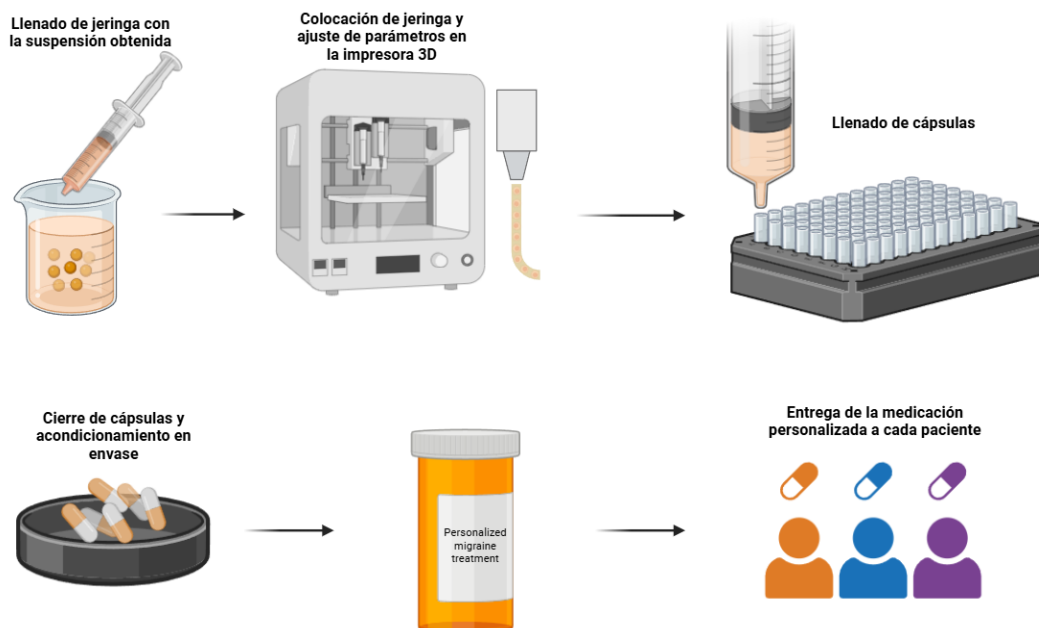


Figura 6. Esquema del flujo de llenado de cápsulas mediante impresión 3D

4.5 Uniformidad de Peso

La uniformidad de las unidades de dosificación, se realizó siguiendo los procedimientos establecidos en la Farmacopea Nacional Argentina (FNA) mediante el ensayo: *Uniformidad de peso*. Los requisitos para la Uniformidad de peso según Farmacopea deben aplicarse cuando el producto a ensayar contiene 50 mg o más de un principio activo el cual corresponde al 50% o más del peso de la unidad de la forma farmacéutica, lo cual corresponde con nuestro trabajo.

4.6 Volumen mínimo extruible

Se determinó el volumen mínimo extruible mediante la extrusión sucesiva de alícuotas decrecientes de una formulación modelo utilizando jeringas de polipropileno de 10 mL (libres de látex y PVC, certificadas bajo ISO 13485 y Council Directive 93/42/EEC) acopladas al sistema PILL.Lab, operado a 70 ± 2 °C. Se recolectaron diez extrusiones por volumen ensayado (0,10; 0,05; 0,03; 0,02 mL) y se determinaron las masas individuales en balanza analítica ($\pm 0,1$ mg). El volumen mínimo extruible se definió como aquel cuyo coeficiente de variación de masa fue ≤ 6 %, cumpliendo con los criterios de uniformidad de masa establecidos por la Farmacopea Europea 10.0 y la Farmacopea Argentina VII Ed.

4.7 Evaluación del ajuste lineal de la dosificación

Para verificar la capacidad del sistema de impresión para ajustar dosis de forma controlada y reproducible, se realizaron extrusiones de volúmenes crecientes de tinta farmacéutica comprendidos entre el mínimo extruible (0,03 mL) y 0,30 mL, utilizando el sistema PILL.Lab® a 70 ± 2 °C. Para cada volumen programado se obtuvieron diez réplicas, determinándose la masa extruida individual en balanza analítica ($\pm 0,1$ mg). Se graficó la masa promedio en función del volumen nominal extruido y se calculó la recta de regresión lineal ($y = ax + b$) y el coeficiente de determinación (R^2). Se consideró aceptable un $R^2 \geq 0,99$, indicando una correlación lineal entre el volumen programado y la masa extruida. Este análisis permitió confirmar la precisión del sistema para ajustar dosis de forma proporcional, requisito esencial para la fabricación personalizada de cápsulas con combinaciones variables de principios activos.

4.8 Validación de la factibilidad tecnológica de impresión personalizada

Para validar la factibilidad tecnológica de impresión personalizada, se realizaron extrusiones combinadas por capas dentro de cápsulas duras tamaño 00, utilizando el sistema PILL.Lab® y jeringas de polipropileno certificadas (ISO 13485, libres de látex y PVC). Se emplearon tintas farmacéuticas de citrato de magnesio, riboflavina y coenzima Q10, formuladas para extrusión a 70 ± 2 °C. Cada cápsula se conformó mediante la deposición secuencial y aditiva de las tres tintas, representando distintas combinaciones y dosis según perfiles de pacientes simulados. Para cada capa y formulación se verificó la uniformidad de masa conforme a los criterios de la Farmacopea Argentina VII, demostrando la reproducibilidad del proceso y la viabilidad tecnológica de combinar múltiples principios activos en una única unidad de dosis personalizada.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el proceso de desarrollo, la formulación atravesó un ciclo sistemático de optimización basado en ensayos secuenciales, en el cual se evaluaron distintos excipientes y concentraciones de los mismos, incluyendo condiciones de procesado con el fin de alcanzar una extruibilidad adecuada, reproducibilidad entre jeringas, y uniformidad de dosis. Este enfoque permitió identificar las limitaciones iniciales asociadas a formulaciones excesivamente concentradas,



viscosas, o con comportamiento reológico incompatible con la impresión por extrusión.

Un ejemplo que podemos mencionar es la utilización exhaustiva del polímero hidrofílico polietilenglicol (PEG) 4000 como vehículo, con distintas concentraciones de los IFAs, dando por resultado tintas con un aspecto demasiado espeso y denso, que daba por resultado una dosificación errónea y poco precisa en las concentraciones que eran necesarias para lograr una dosis óptimas de los IFAs en las cápsulas, siendo inviable la utilización de este vehículo. Entonces se optó por utilizar OG al 5%, demostrando una mejor reología, aunque no suficiente, a las concentraciones deseadas de los IFAs, por lo que se decidió bajar la proporción de la cera carnauba.

Tras evaluar constantemente distintos resultados obtenidos, metodologías y los procedimientos de formulación, se logró determinar que la formulación con oleogel (OG) al 2,5% representaba el mejor compromiso entre fluidez, reproducibilidad interjeringa, reología adecuada y por lo tanto una mejor dosificación. Así, el proceso de prueba y error se consolidó en una estrategia racional de optimización que permitió definir la composición final utilizada en este trabajo.

Para que un medicamento tenga una dosis uniforme fiable, el proceso de producción del mismo debe tener la capacidad de poder replicar la misma dosis entre cada una de las unidades en el proceso productivo. Para eso desde la entidad regulatoria se pide a modo de control y para tener ciertos estándares de calidad una determinada cantidad de ensayos a los mismos.

5.1 Uniformidad de peso

Los ensayos de uniformidad de peso se realizaron siguiendo los pasos y procedimientos tal cual los describe Farmacopea Argentina, los datos de dichos ensayos se muestran a continuación para cada principio activo.

En las tablas expuestas a continuación se puede observar los parámetros de "volumen", "velocidades" y "temperatura" de extrusión al lado izquierdo de la primer columna. Las pruebas de extrusión se realizaron utilizando un volumen fijo y se encuentran divididas en tres (3) grupos según la temperatura de trabajo

utilizada y dentro de cada grupo se realizaron cinco (5) ensayos manteniendo la temperatura constante pero variando la velocidad de extrusión.

Del lado derecho de las tablas los parámetros observados son los de promedio (average), el coeficiente de variación (STDEV) y el porcentaje del coeficiente de variación (CV%) calculados a partir de las diez (10) extrusiones realizadas por cada ensayo, que son los requisitos mínimos exigidos por FNA.

Los datos de los pesos obtenidos por cada extrusión son los que se observan en la parte del medio de la *tabla 1* y *tabla 2* en color verde claro.

Riboflavina

Extrusión de 0,37 mL (equivalentes a 0,400 g) de tinta de Riboflavina 45% variando la T°C y la velocidad de extrusión											Average	STDEV	CV%
60 grados													
0.37 mL V10	0.43	0.407	0.404	0.393	0.4	0.394	0.4	0.408	0.42	0.407	0.406	0.0113827	2.80%
0.37 mL V15	0.422	0.407	0.4	0.407	0.4	0.4	0.421	0.393	0.4	0.407	0.406	0.0300623	7.41%
0.37 mL V30	0.427	0.4	0.415	0.404	0.4	0.409	0.387	0.39	0.406	0.409	0.405	0.0257981	6.37%
0.37 mL V60	0.331	0.444	0.456	0.422	0.429	0.377	0.378	0.352	0.352	0.328	0.387	0.0258681	6.69%
0.37 mL V120	0.411	0.383	0.4	0.411	0.4	0.4	0.417	0.381	0.4	0.535	0.414	0.0176638	4.27%
65 grados													
0.37 mL V10	0.389	0.4	0.4	0.395	0.4	0.405	0.417	0.4	0.389	0.4	0.4	0.0080173	2.01%
0.37 mL V15	0.424	0.415	0.414	0.416	0.394	0.415	0.408	0.414	0.392	0.4	0.409	0.0147139	3.60%
0.37 mL V30	0.416	0.414	0.406	0.4	0.39	0.404	0.392	0.413	0.4	0.412	0.405	0.0130477	3.22%
0.37 mL V60	0.416	0.4	0.4	0.4	0.4	0.391	0.413	0.4	0.4	0.4	0.402	0.0135453	3.37%
0.37 mL V120	0.4	0.377	0.378	0.39	0.396	0.39	0.369	0.4	0.411	0.463	0.397	0.014371	3.62%
70 grados													
0.37 mL V10	0.394	0.391	0.43	0.413	0.4	0.415	0.4	0.417	0.412	0.4	0.407	0.0121363	2.98%
0.37 mL V15	0.409	0.404	0.406	0.416	0.4	0.408	0.4	0.41	0.424	0.4	0.408	0.0077179	1.89%
0.37 mL V30	0.436	0.411	0.389	0.4	0.396	0.4	0.4	0.409	0.381	0.41	0.403	0.0107733	2.67%
0.37 mL V60	0.412	0.393	0.39	0.393	0.41	0.404	0.41	0.412	0.4	0.4	0.402	0.0084237	2.09%
0.37 mL V120	0.4	0.405	0.4	0.387	0.392	0.394	0.4	0.4	0.405	0.419	0.400	0.0086897	2.17%

Tabla 1. Uniformidad de peso de la formulación de riboflavina en función de las variables de extrusión

Magnesio

Extrusión de 0,33 mL (equivalentes a 0,400 g) de la tinta de Magnesio 50% variando la temperatura y la velocidad de extrusión.													
60 grados													
0.33	0.414	0.421	0.439	0.434	0.446	0.476	0.481	0.457	0.451	0.442	0.446	0.0214188	4.80%
0.33	0.456	0.447	0.444	0.436	0.43	0.409	0.404	0.425	0.426	0.422	0.43	0.0294492	6.85%
0.33	0.434	0.385	0.433	0.417	0.408	0.365	0.366	0.384	0.369	0.4	0.396	0.0277954	7.02%
0.33	0.408	0.4	0.388	0.38	0.388	0.392	0.381	0.372	0.386	0.386	0.388	0.0322599	8.31%
0.33	0.412	0.413	0.4	0.364	0.387	0.388	0.391	0.387	0.4	0.394	0.394	0.0314692	8.00%
65 grados													
0.33	0.481	0.459	0.435	0.428	0.435	0.438	0.449	0.438	0.448	0.475	0.449	0.0178711	3.98%
0.33	0.427	0.431	0.436	0.434	0.424	0.469	0.438	0.423	0.424	0.421	0.433	0.0140479	3.25%
0.33	0.4	0.406	0.376	0.391	0.38	0.381	0.376	0.378	0.379	0.384	0.385	0.0104929	2.72%
0.33	0.4	0.412	0.405	0.4	0.373	0.374	0.368	0.386	0.39	0.396	0.39	0.0148638	3.81%
0.33	0.4	0.353	0.361	0.384	0.391	0.381	0.385	0.383	0.387	0.387	0.381	0.0139268	3.65%
70 grados													
0.33	0.454	0.468	0.443	0.449	0.449	0.456	0.452	0.496	0.45	0.454	0.457	0.015125	3.31%
0.33	0.453	0.461	0.45	0.455	0.449	0.5	0.448	0.449	0.445	0.448	0.456	0.0161713	3.55%
0.33	0.447	0.442	0.438	0.441	0.418	0.426	0.43	0.445	0.441	0.429	0.436	0.0094287	2.16%
0.33	0.42	0.438	0.439	0.418	0.417	0.412	0.41	0.4	0.406	0.41	0.417	0.0127715	3.06%
0.33	0.386	0.4	0.405	0.404	0.417	0.394	0.386	0.376	0.38	0.38	0.393	0.0133982	3.41%

Tabla 2. Uniformidad de peso de la formulación de magnesio en función de las variables de extrusión

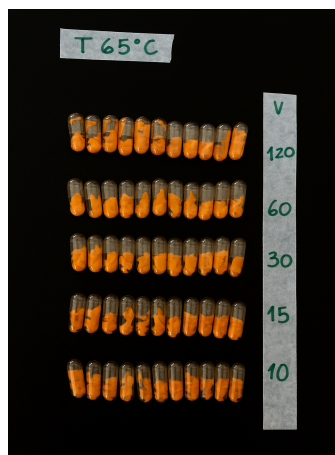


Figura 7. Uniformidad de peso de riboflavina en función de la velocidad de extrusión a 65°C

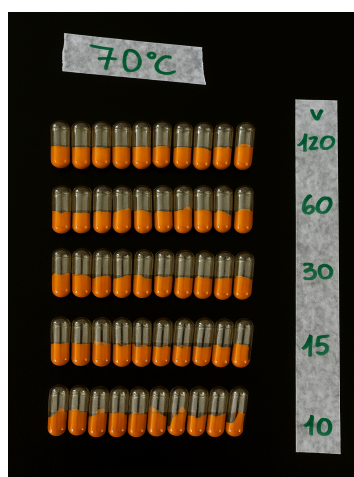


Figura 8. Uniformidad de peso de riboflavina en función de la velocidad de extrusión a 70°C



Figura 9. Uniformidad de peso del magnesio en función de la velocidad de extrusión a 70°C

Los CV% establecidos por FNA deben ser $< 10\%$, pero si bien las tintas mostraron en su mayoría un CV% por debajo del límite establecido, se optó por elegir y resaltar los ensayos observados. Aunque otros resultados demostraban un CV% más favorable o con una precisión de dosificación mayor, el criterio de elección de dichos resultados y parámetros fueron los que compartían mejor relación y proximidad entre la precisión, el CV% y el aspecto visual observado durante el llenado de las cápsulas –*expuestos en las figuras 7, 8 y 9*–, siendo este último ítem de vital importancia, al permitir que la cápsula sea capaz de llenarse con otras tintas de distintos IFAs y buscar lograr que en tan solo una cápsula se puedan dosificar todos los IFAs que el paciente requiere en base a la prescripción médica.

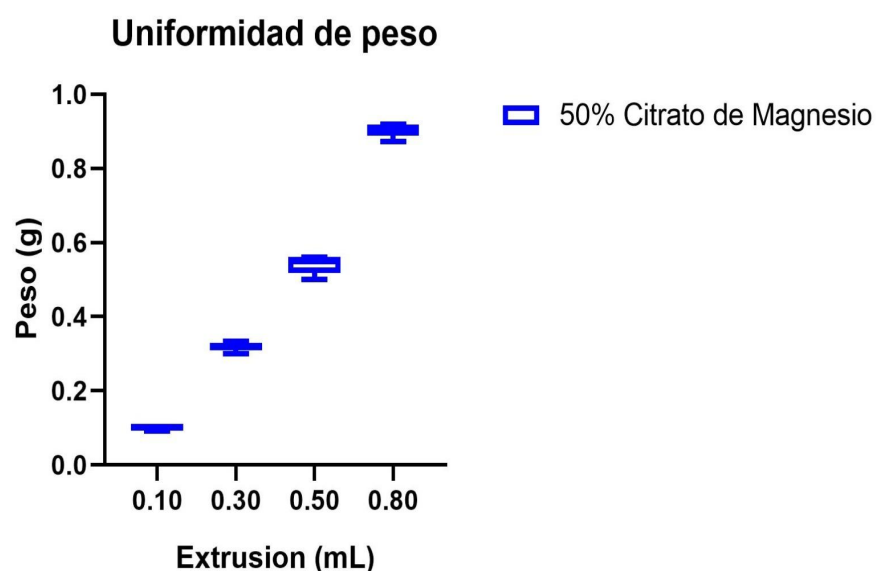


Figura 10. Uniformidad de peso de la formulación de citrato de magnesio al 50% m/m representado como gráfico de valores individuales (IVP)

COENZIMA-Q10	0.15	0.13	0.137	0.137	0.133	0.134	0.135	0.139	0.139	0.137	0.136	0.136	0.002791	2.06%
--------------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	----------	-------

Tabla 3. Uniformidad de peso de la formulación de coenzima Q10 en función de las variables de extrusión

En la uniformidad de peso expuesta en la *tabla 3* de la Coenzima Q10 se puede observar a la izquierda en color rojo el volumen extruido de la tinta de CoQ10. Al igual que con las 2 tintas anteriores se realizaron las 10 extrusiones exigidas por farmacopea, dando por resultado un CV% del 2,06% con una precisión aceptable,

dando además un aspecto visual óptima dentro de la cápsula. Cabe destacar que la uniformidad de peso expuesta pertenece a la cápsula triple, expuesta más adelante en la *figura 11*. Si bien lo óptimo sería realizar más ensayos y así exponer una tabla similar a la *tabla 1* o *tabla 2* expuestas previamente, debido a la dificultad para obtener la materia prima, su elevado costo y por cuestiones ajenas a la empresa y a nuestro equipo de trabajo, no se pudieron realizar más ensayos con la coenzima Q10.

5.2 Factibilidad tecnológica

El camino transitado hasta obtener los resultados conseguidos fue extenso y sistemático, ya que obtener tintas en las concentraciones deseadas, con una reología, reproducibilidad y extruibilidad altamente favorables representaba un gran desafío. Tras probar múltiples combinaciones y proporciones de excipientes para poder vehiculizar de la forma más óptima los IFAs, podemos afirmar que en función de los resultados obtenidos bajo los parámetros adecuados, es factible y viable realizar una dosificación multicapa de cada IFA prescripto en una sola cápsula personalizada para cada paciente, permitiendo dar un gran paso en torno a la dosificación individualizada de los pacientes, la adherencia al tratamiento y el éxito terapéutico.

Formulación de la triple cápsula mediante la extrusión de las 3 tintas de IFAs operando a 70°C											Average	STDEV	CV%
0.33	0.4	0.406	0.373	0.402	0.399	0.391	0.38	0.391	0.379	0.369	0.389	0.0130128	3.35%
0.37	0.4	0.405	0.4	0.387	0.392	0.394	0.4	0.4	0.405	0.419	0.4	0.0086897	2.17%
0.15	0.13	0.137	0.137	0.133	0.134	0.135	0.139	0.139	0.137	0.136	0.136	0.0027909	2.06%

Tabla 4. Uniformidad de peso de la cápsula triple



Figura 11. Detalle de una cápsula multicapa



Figura 12. Preparación de lote de 30 comprimidos



Figura 13. Lote de cápsulas multicapa

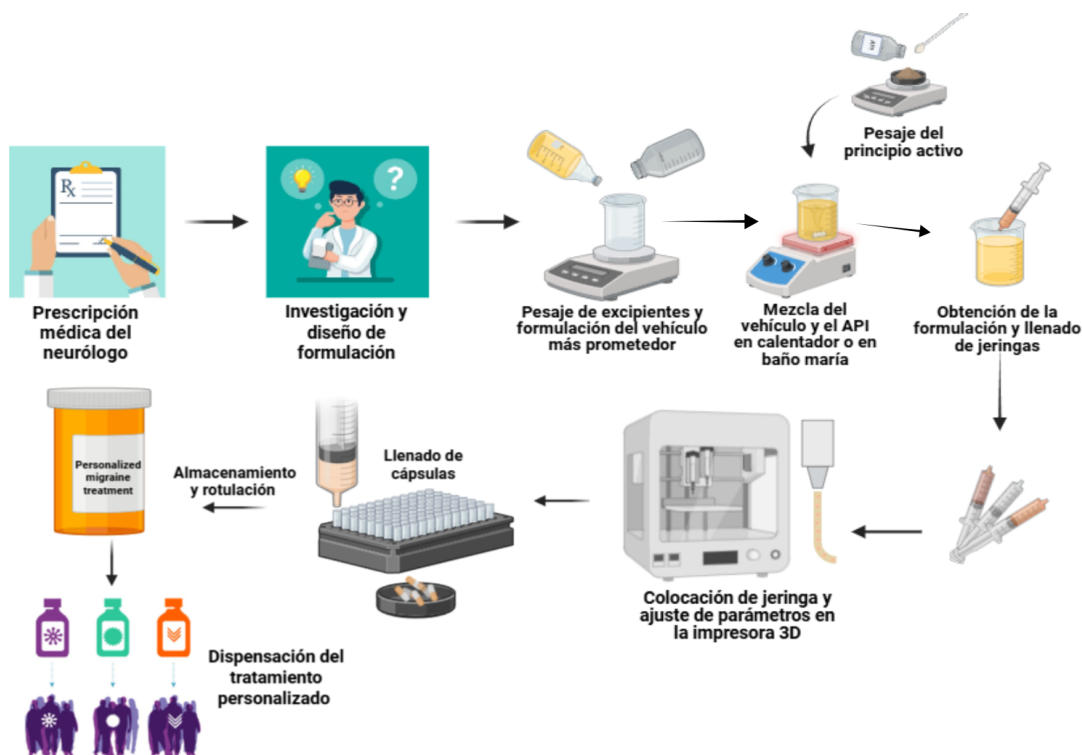


Figura 14. Resumen gráfico del proceso completo de producción

6. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se logró diseñar y optimizar tintas semisólidas compatibles con riboflavina, citrato de magnesio y coenzima Q10, ajustando composición y materias primas hasta obtener sistemas tecnológicamente estables y extruibles aptos para impresión 3D; se demostró que estas formulaciones pueden ser procesadas por extrusión con jeringas de polipropileno en cápsulas duras tamaño 00, alcanzando una adecuada capacidad de extrusión, uniformidad de masa y relación lineal entre volumen programado y dosis; y se confirmó la factibilidad de elaborar cápsulas multicapa con combinaciones variables de nutraceuticos, simulando diferentes perfiles de pacientes. En conjunto, estos resultados constituyen una sólida prueba de concepto de que la impresión 3D por extrusión semisólida es una herramienta viable para la personalización racional de suplementos en el contexto farmacéutico.

7. RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir de los resultados obtenidos, surgen múltiples líneas de profundización que permitirán consolidar, optimizar y ampliar la calidad del sistema desarrollado. Un objetivo necesario y fundamental a futuro sería el de evaluar la estabilidad

acelerada de las formulaciones descritas en este trabajo, con el fin de establecer los límites de tiempo en los que la formulación no sufre disminuciones significativas en la concentración de los principios activos de tal modo que perjudique la calidad de las cápsulas impresas. Esto a su vez, corresponde a realizar un estudio de la estabilidad química de los IFAs dentro de matrices heterogéneas en tiempo real, debido a que sustancias como la riboflavina y la CoQ10 presentan susceptibilidad a la oxidación, fotodegradación o degradación térmica. Por ello, será relevante evaluar la evolución del contenido y la aparición de productos de degradación mediante técnicas cromatográficas (HPLC-DAD/MS). Esto permitirá establecer si la plataforma protectora (cera carnauba, aceite) ejerce un efecto estabilizante o si requiere incorporación de antioxidantes, quelantes o sistemas de recubrimiento superficial.

Finalmente, se propone explorar la viabilidad regulatoria del proceso dentro del ámbito farmacéutico, tanto comunitario como hospitalario. Esto implica diseñar procedimientos normalizados de trabajo (PNT) para formulación, carga de cartuchos, calibración de equipos, impresión y control de calidad. El cumplimiento de estándares y futuras normativas específicas de impresión 3D resultará crucial para su implementación segura y reproducible.

En conjunto, estas líneas de investigación consolidan la transición hacia una farmacotecnia personalizada de mayor calidad. La plataforma desarrollada en el presente trabajo constituye un avance significativo hacia ese objetivo, habilitando futuras aplicaciones terapéuticas y consolidando el rol del farmacéutico en la innovación tecnológica orientada al bienestar del paciente.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARHEWOH, M.; ERAGA, S.; AVBUNUDIOGBA, J.; FREGENE, Q. y OKAH, P. Preparation and evaluation of matrix tablet of metronidazole using carnauba wax. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 8, no. 5, p. 1–8.
- ASHINA, M.; BUSE, D. C.; ASHINA, H.; POZO-ROSICH, P.; PERES, M. F. P.; LEE, M. J.; TERWINDT, G. M.; SINGH, R. H.; TASSORELLI, C.; DO, T. P.; MITSIKOSTAS, D. D. y DODICK, D. W. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet*, 2021a, vol. 397, no. 10283, p. 1505–1518.



- AULTON, M. E. (dir.). *Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2.^a ed. Elsevier, Madrid, 2004, p. 70–101.
- BARBERIS, M. E.; REAL, J. P. y PALMA, S. D. Impresión 3D en tecnología farmacéutica: MESO PP® un proceso simplificado de obtención de formas farmacéuticas sólidas. [Documento electrónico]. Repositorio CONICET, 2020.
- BARMHERZIG, R. y RAJAPAKSE, T. Nutraceuticals and behavioral therapy for headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2021, vol. 21, no. 7, p. 33.
- BELLO, W.; PEZZATTI, J.; STAMPFLI, C.; CARREZ, L.; RUDAZ, S. y SADEGHIPOUR, F. A critical opinion-based review of hospital pharmacy compounding with respect to the risk of leachable substances due to the off-label use of plastic primary packaging. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2025, vol. 16, p. 20420986251317424.
- BENAVIDES, D.; RODRÍGUEZ, L. C.; RESTREPO, J. y B., D. V. Fisiopatología de la migraña: teoría vascular, ¿cierta o no? *Acta Neurológica Colombiana*, 2015, vol. 31, no. 1, p. 84–91.
- BIANCHI, A.; SALOMONE, S.; CARACI, F.; PIZZA, V.; BERNARDINI, R. y D'AMATO, C. C. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. En: *Vitamins & Hormones*. Elsevier, S.I., 2004, vol. 69, p. 297–312.
- BUONANOTTE, C. F. y BUONANOTTE, M. C. Migraña. *Neurología Argentina*, 2013a, vol. 5, no. 2, p. 94–100.
- CHIMENE, D.; KAUNAS, R. y GAHARWAR, A. K. Hydrogel bioink reinforcement for additive manufacturing: a focused review of emerging strategies. *Advanced Materials*, 2020, vol. 32, no. 1, p. e1902026.
- CONTAINER-CONTENT COMPATIBILITY STUDIES: A PHARMACEUTICAL TEAM'S INTEGRATED APPROACH. [Documento electrónico]. ResearchGate, 2025.
- DAS, R. y QUBTY, W. Retrospective observational study on riboflavin prophylaxis in child and adolescent migraine. *Pediatric Neurology*, 2021, vol. 114, p. 5–8.
- DEZA BRINGAS, L. La migraña. *Acta Médica Peruana*, 2010, vol. 27, no. 2, p.



129–136.

- DOMINGUEZ, L. J.; VERONESE, N.; SABICO, S.; AL-DAGHRI, N. M. y BARBAGALLO, M. Magnesium and migraine. *Nutrients*, 2025, vol. 17, no. 4, p. 725.
- DOMITRZ, I. y CEGIELSKA, J. Magnesium as an important factor in the pathogenesis and treatment of migraine – from theory to practice. *Nutrients*, 2022, vol. 14, no. 5, p. 1089.
- EL AITA, I.; RAHMAN, J.; BREITKREUTZ, J. y QUODBACH, J. 3D-printing with precise layer-wise dose adjustments for paediatric use via pressure-assisted microsyringe printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, vol. 157, p. 59–65.
- FILA, M.; CHOJNACKI, C.; CHOJNACKI, J. y BLASIAK, J. Nutrients to improve mitochondrial function to reduce brain energy deficit and oxidative stress in migraine. *Nutrients*, 2021a, vol. 13, no. 12, p. 4433.
- FIORENTINI, D.; CAPPADONE, C.; FARRUGGIA, G. y PRATA, C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 4, p. 1136.
- GABALLA, S. A.; NAGUIB, Y.; MADY, F. M. y KHALED, K. A. Polyethylene glycol: properties, applications, and challenges. *Journal of Advanced Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2024, vol. 7, no. 1, p. 26–36.
- GUEVEN, N.; RAVISHANKAR, P.; ERI, R. y RYBALK, E. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant. *Redox Biology*, 2021, vol. 38.
- HERMUTH-KLEINSCHMIDT, I. Application Note 79: Selection of Polymer Materials for Syringe Barrels. [Documento electrónico]. Merck KGaA / Sigma-Aldrich, 2022.
- ISO. ISO 13485 — Dispositivos médicos. [Documento electrónico]. ISO, 2019.
- ISO. ISO 7886-1:2017. [Documento electrónico]. ISO, [s. f.].
- ISO/ASTM. ISO/ASTM 52900:2021. [Documento electrónico]. ISO, [s. f.].
- KARSAN, N.; GOSALIA, H. y GOADSBY, P. J. Molecular mechanisms of migraine: nitric oxide synthase and neuropeptides. *International Journal of Molecular*



- Sciences, 2023, vol. 24, no. 15, p. 11993.
- KHAN, J.; ASOOM, L. I. A.; SUNNI, A. A.; RAFIQUE, N.; LATIF, R.; SAIF, S. A.; ALMANDIL, N. B.; ALMOHAZEY, D.; ABDULAZEEZ, S. y BORGIO, J. F. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, vol. 139, p. 111557.
- KITAMURA, E. y IMAI, N. Molecular and cellular neurobiology of spreading depolarization/depression and migraine: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, vol. 25, no. 20, p. 11163.
- KURSUN, O.; YEMISCI, M.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M. J. M. y KARATAS, H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *The Journal of Headache and Pain*, 2021a, vol. 22, no. 1, p. 55.
- LIU, Y.; PENG, L.; LI, L.; HUANG, C.; SHI, K.; MENG, X.; WANG, P.; WU, M.; CAO, H.; WU, K.; ZENG, Q.; PAN, H.; LU, W. W.; QIN, L.; RUAN, C. y WANG, X. 3D-bioprinted BMSC-laden biomimetic multiphasic scaffolds for efficient repair of osteochondral defects in an osteoarthritic rat model. *Biomaterials*, 2021, vol. 279, p. 121216.
- MANGRUM, R.; BRYANT, A. L.; GERSTEIN, M. T.; MCCARRIER, K. P.; HOUTS, C. R.; MCGINLEY, J. S.; BUSE, D. C.; LIPTON, R. B. y WIRTH, R. J. The impacts of migraine on functioning: results from two qualitative studies of people living with migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2024, vol. 64, no. 2, p. 156–171.
- MARÍN ALCALÁ, C. Medicina personalizada e impresión 3D de formas farmacéuticas. [Documento electrónico]. Repositorio UMH, 2020.
- MOUSER, V. H. M.; ABBADESSA, A.; LEVATO, R.; HENNINK, W. E.; VERMONDEN, T.; GAWLITTA, D. y MALDA, J. Development of a thermosensitive HAMA-containing bio-ink for the fabrication of composite cartilage repair constructs. *Biofabrication*, 2017, vol. 9, no. 1, p. 015026.
- NART, V.; BERINGHS, A. O.; FRANÇA, M. T.; DE ESPÍNDOLA, B.; PEZZINI, B. R. y STULZER, H. K. Carnauba wax as a promising excipient in melt granulation targeting the preparation of mini-tablets for sustained release of highly soluble drugs. *Materials Science and Engineering: C*, 2017, vol. 70, p. 250–257.



- NELAKUDITI, B.; DANDAMUDI, B. J.; DIMAANO, K. A. M.; SHAH, N.; ALQASSAB, O.; AL-SULAITTI, Z. y KHAN, S. Efficacy of melatonin as a promising intervention for migraine prevention: a systematic review of randomized control trials. *Cureus*, 2024, vol. 16, no. 10, p. e72559.
- NASCIMENTO, L. G.; LOPES, S. A.; TEODOLINO, A. B. L.; NOVACK, K. M.; BARBOZA, A. P. M.; NEVES, B. R. A.; AZEVEDO, M. L. S.; SOUSA, L. R. D. y SANTOS, V. M. R. dos. Novel PEG 4000 derivatives and its use in controlled release of drug indomethacin. *Química Nova*, 2020, vol. 43, p. 685–691.
- Physical and mechanical properties of sunflower oil and synthetic polymers based bigels for the delivery of nitroimidazole antibiotic – a therapeutic approach for controlled drug delivery. *European Polymer Journal*, 2015, vol. 64, p. 253–264.
- PULEDDA, F.; SILVA, E. M.; SUWANLAONG, K. y GOADSBY, P. J. Migraine: from pathophysiology to treatment. *Journal of Neurology*, 2023, vol. 270, no. 7, p. 3654–3666.
- RAJAPAKSE, T. y GANTENBEIN, A. R. Chapter 8 – Nutraceuticals in migraine. En: SWANSON, J. W. y MATHARU, M. (eds.). *Handbook of Clinical Neurology: Migraine Management*. Elsevier, S.l., 2024, vol. 199, p. 125–144.
- REAL, D. A. Suspensiones. [PDF de diapositivas de PowerPoint] (116 p. en pantalla). *Curso Farmacia Galénica II*, 2023. Material de curso no publicado.
- REAL, J. P. y PALMA, S. D. Impresión 3D aplicada a medicamentos: una nueva frontera en la personalización de los tratamientos. [Documento electrónico]. Repositorio CONICET, 2024.
- ROZEN, T.; OSHINSKY, M.; GEBELINE, C.; BRADLEY, K.; YOUNG, W.; SHECHTER, A. y SILBERSTEIN, S. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, no. 2, p. 137–141.
- RUSSO, A. F. y HAY, D. L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiological Reviews*, 2023, vol. 103, no. 2, p. 1565–1644.
- SALEH-BEY-KINJ, Z.; HELLER, Y.; SOCRATOUS, G. y CHRISTODOULOU, P. 3D printing in oral drug delivery: technologies, clinical applications and future perspectives in precision medicine. *Pharmaceuticals*, 2025, vol. 18, no. 7, p. 973.
- SANTINI, A.; TENORE, G. C. y NOVELLINO, E. Nutraceuticals: a paradigm of



- proactive medicine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, vol. 96, p. 53–61.
- SATI, V.; JAUHARI, R.; RAO, N.; GODIYAL, P. y BABBAR, A. Melatonin: role in the prophylaxis of migraine. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 2022, vol. 5, no. 2, p. 17–27.
- SAZALI, S.; BADRIN, S.; NORHAYATI, M. N. y IDRIS, N. S. Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine – a meta-analysis. *BMJ Open*, 2021a, vol. 11, no. 1, p. e039358.
- SPEKKER, E.; NAGY-GRÓCZ, G. y VÉCSEI, L. Ion channel disturbances in migraine headache: exploring the potential role of the kynurenine system in the context of the trigeminovascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, no. 23, p. 16574.
- SUN, W.; CHEN, T.; SONG, M.; GAO, Y. y XU, S. Energy metabolism disorders in migraine: triggers, pathways, and therapeutic repurposing. *Frontiers in Neurology*, 2025, vol. 16.
- SUSMITA DEVI, L.; KALITA, S.; MUKHERJEE, A. y KUMAR, S. Carnauba wax-based composite films and coatings: recent advancement in prolonging postharvest shelf-life of fruits and vegetables. *Trends in Food Science & Technology*, 2022, vol. 129, p. 296–305.
- TESTAI, L.; MARTELLI, A.; FLORI, L.; CICERO, A. F. G. y COLLETTI, A. Coenzyme Q10: clinical applications beyond cardiovascular diseases. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 5, p. 1697.
- The International Classification of Headache Disorders. ICHD-3, [s. f.].
- TSENG, P.-T.; YANG, C.-P.; SU, K.-P.; CHEN, T.-Y.; WU, Y.-C.; TU, Y.-K.; LIN, P.-Y.; STUBBS, B.; CARVALHO, A. F.; MATSUOKA, Y. J.; LI, D.-J.; LIANG, C.-S.; HSU, C.-W.; CHEN, Y.-W. y SHIUE, Y.-L. The association between melatonin and episodic migraine: a pilot network meta-analysis of randomized controlled trials to compare the prophylactic effects with exogenous melatonin supplementation and pharmacotherapy. *Journal of Pineal Research*, 2020, vol. 69, no. 2, p. e12663.
- TYSON, R. J.; PARK, C. C.; POWELL, J. R.; PATTERSON, J. H.; WEINER, D.;



- WATKINS, P. B. y GONZALEZ, D. Precision dosing priority criteria: drug, disease, and patient population variables. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, vol. 11.
- TZANKOVA, V.; BECKER, W. J. y CHAN, T. L. H. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*, 2023, vol. 195, no. 5, p. E187–E192.
- VALERO GASPAR, T. La alimentación española: características nutricionales de principales alimentos de nuestra dieta. 2.^a ed. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación, 2018.
- VILA JATO, J. L. (ed.). *Tecnología farmacéutica Volumen I: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Editorial Síntesis, Madrid, 2014.
- WANG, S.; CHEN, X.; HAN, X.; HONG, X.; LI, X.; ZHANG, H.; LI, M.; WANG, Z. y ZHENG, A. A review of 3D printing technology in pharmaceutics: technology and applications, now and future. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 2, p. 416.