

Dimensión fractal, una nueva herramienta para la predicción de la capacidad de impresión por FDM

Linares Vicente, Galdón Eduardo, Casas Marta*, Caraballo Isidoro

Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

*Correspondencia: mcasas@us.es

1. Introducción

Una de las tecnologías más recientes que se están aplicando en el campo farmacéutico es la impresión 3D (I3D), que ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos sistemas de liberación. De entre las distintas tecnologías destaca el Modelado por Deposición Fundida (FDM), ampliamente usado por su versatilidad, bajo coste y fácil empleo [1]. Un requisito indispensable para el uso de esta tecnología es el desarrollo de filamentos cargados de fármaco aptos para esta técnica. El profundo conocimiento de las variables del proceso de extrusión de estos filamentos, así como los atributos de calidad de los mismos, resulta clave para el óptimo desarrollo de estos sistemas. Uno de los aspectos que merece especial atención es la rugosidad de los filamentos. Sin embargo, la descripción de superficies irregulares conlleva un análisis complejo, pues no pueden describirse mediante la geometría convencional. El análisis fractal, basado en el concepto de autosemejanza, proporciona una valiosa herramienta para la evaluación de estas estructuras.

El objetivo del trabajo es la utilización de la dimensión fractal como posible herramienta para la predicción del comportamiento de los filamentos cargados con fármaco. Para ello, se extruirán mezclas binarias de poliuretano termoplástico (TPU) y teofilina como fármaco modelo. Esta herramienta podría ofrecer información acerca de los puntos críticos asociados a propiedades claves, entre las que se encuentra la capacidad de impresión de los filamentos.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Teofilina anhidra (lote 151209-P-1, Acofarma, Barcelona, España) se empleó como fármaco modelo. Poliuretano termoplástico de grado médico Tecoflex™ EG-72D fue usado como excipiente suministrado por Lubrizol Advanced Materials (Barcelona, España).

2.2. Preparación de la mezcla

Los pellets del TPU se congelaron con nitrógeno líquido y se pulverizaron en un molino de rotor (Retsch, Alemania). Las mezclas binarias de fármaco y polímero en polvo (proporción 10-70 % p/p) se mezclaron durante 15 minutos (Turbula mixer, Willy A. Bachofen, Basilea, Suiza).

2.3. Preparación de los filamentos

Los filamentos fueron obtenidos mediante un extrusor de tornillo único (Noztek Pro, Sussex, UK) a 130 °C.

2.4. Análisis fractal

Se utilizó el microscopio estereoscópico SMZ800N (Nikon Instruments Inc., Nueva York, USA) para tomar imágenes de los perfiles de los filamentos. Estas imágenes fueron binarizadas y tratadas con el programa Matlab R2019b (The MathWorks, Inc., Massachusetts, EE. UU.). Se representó la longitud frente a la inversa del nivel de aumentos con el que se habían tomado las imágenes, obteniendo el valor de la dimensión fractal como el exponente de cada ecuación de la gráfica [2].

2.5. Proceso de impresión 3D

Los sistemas 3D fueron elaborados utilizando la impresora Raise3D Pro2 (Raise3D Technologies, Inc, California, USA), y el software BlocksCAD (BlocksCAD Inc., Massachusetts, USA) para su diseño.

2.6. Ensayo de liberación y modelización

Los ensayos de liberación se llevaron a cabo en un equipo disolución (USP II Sotax, Suiza) con 900 mL de agua destilada a 37 ± 0.5 °C a velocidad de rotación de 50 rpm. Los filamentos y sistemas 3D fueron analizados por triplicado para cada lote. El porcentaje de fármaco liberado fue medido en un espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8453 (California, USA) a 272 nm. Los datos del ensayo fueron analizados usando Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Albuquerque, NM, EE. UU.) de acuerdo con las ecuaciones de orden cero, de Higuchi (1963) [3], Korsmeyer y cols. (1983) [4] y Peppas-Sahlin (1989) [5].

3. Resultados y Discusión

Se obtuvieron filamentos binarios con TPU y teofilina (10-70 % p/p) usando una extrusora de tornillo único. Todos los filamentos tenían un diámetro adecuado para ser utilizados por la FDM. Sin embargo, solo los filamentos con contenido de fármaco hasta el 30 % p/p pudieron ser utilizados, siendo el resto demasiado frágiles.

Las imágenes obtenidas del perfil de los filamentos revelaron el aumento de rugosidad con el incremento del contenido en fármaco (Figura 1).



Fig.1. Imágenes de microscopio estereoscópico del perfil de filamentos con 10 % (A) y 70 % (B) de fármaco, respectivamente.

Los valores de dimensión fractal, obtenidos tras el análisis de estas imágenes, se representaron frente al porcentaje en volumen de fármaco de los filamentos (Figura 2).

Referencias bibliográficas

1. Linares V, Casas M, Caraballo I. Printfills: 3D printed systems combining fused deposition modeling and injection volume filling. Application to colon-specific drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2019;134:138–43.

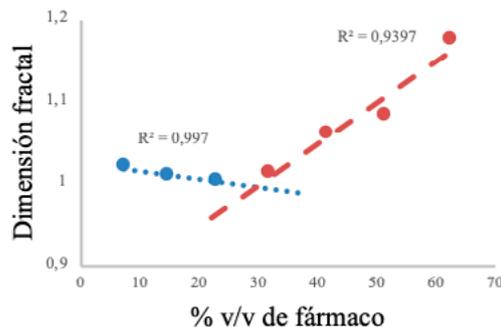


Fig.2. Representación gráfica de la DF frente al porcentaje (v/v) de fármaco de cada filamento.

Como resultado de la intersección entre las dos tendencias se obtuvo el valor de 37,8 % p/p de fármaco (equivalente a 29,69 % v/v). El valor resultante coincide con la desaparición de la capacidad de impresión de los filamentos. Este resultado parece indicar que el estudio de la dimensión fractal no solo permitiría conocer la rugosidad del sistema, sino que además podría ayudar a predecir la capacidad de impresión de los filamentos compuestos por mezclas binarias.

4. Conclusiones

Por primera vez se han analizado filamentos cargados con fármaco para impresión 3D según el enfoque fractal. El resultado del estudio de la dimensión fractal ha permitido estimar directamente un punto crítico relacionado con la capacidad de impresión de los filamentos por la técnica de FDM. Así, la dimensión fractal se presenta como una nueva herramienta que permitiría el análisis y predicción del comportamiento de los filamentos de manera rápida y no destructiva.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (Subvención RTI2018-095041-B-C31).

2. Dillon CG, Carey PF, Worden RH. Fractscript: A macro for calculating the fractal dimension of object perimeters in images of multiple objects. *Comput. Geosci.* 2001;27:787-94.
3. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci.* 1963;52:1145-9.
4. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm.* 1983;15:25-35.
5. Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm.* 1989;57:169-72.

Este trabajo debe ser citado como:

Linares V, Galdón E, Casas M, Caraballo I. Dimensión fractal, una nueva herramienta para la predicción de la capacidad de impresión por FDM. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):9-11.