

## Evaluación preclínica empleando imagen PET/CT de formulaciones impresas en 3D para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Seoane Viaño Iria <sup>\*1</sup>, Gómez Lado Noemí<sup>2</sup>, García Otero Xurxo<sup>1,2</sup>, Aguiar Pablo<sup>2</sup>, Basit Abdul W.<sup>3</sup>, González Barcia Miguel<sup>4</sup>, Otero Espinar Francisco J.<sup>1</sup>, Luzardo Álvarez Asteria<sup>1</sup>, Fernández Ferreiro Anxo<sup>4,5</sup>, Goyanes Álvaro<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela (USC), 15782, España.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Nuclear y Grupo de Imagen Molecular. Hospital Clínico Universitario y Centro de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (CHUS) (IDIS), 15706, España.

<sup>3</sup> Department of Pharmaceutics, UCL School of Pharmacy, University College London, 29-39 Brunswick Square, London WC1N 1AX, UK.

<sup>4</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), 15706, España.

<sup>5</sup> Grupo de Farmacología Clínica. Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), 15706, España.

<sup>6</sup> FabRx Ltd., 3 Romney Road, Ashford, Kent, TN24 0RW, UK

\* Correspondencia: i.seoane.viano@usc.es

### 1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de trastornos crónicos de etiología desconocida que provocan una inflamación prolongada del tracto gastrointestinal (GI). El tacrolimus es un antibiótico macrólido con potentes propiedades inmunosupresoras que se utiliza habitualmente en el tratamiento de la EII. Sin embargo, su biodisponibilidad oral es baja debido al efecto de primer paso. Este problema podría minimizarse mediante la inclusión de tacrolimus en supositorios. La impresión 3D, y en particular, la extrusión semi-sólida (SSE), podría ser especialmente útil para imprimir formulaciones basadas en lípidos con una dosis definida adaptada a las necesidades de cada paciente (1). El uso de formulaciones lipídicas es especialmente útil para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, como tacrolimus, que se solubilizan en las pequeñas gotas de aceite. El objetivo de este estudio es evaluar si los supositorios de tacrolimus impresos en 3D serían efectivos para tratar la CU en un modelo animal de colitis inducida mediante TNBS previamente desarrollado y validado (2). Además, se empleó la imagen médica PET/CT (tomografía por emisión

de positrones / tomografía computarizada) para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en el modelo animal a través de la cuantificación del valor de captación estandarizado (SUVmax), un biomarcador comúnmente utilizado en la práctica clínica actual para la evaluación de enfermedades inflamatorias.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Diseño 3D

Se utilizó el software 123D Design (Autodesk Inc., EE. UU.) para diseñar las plantillas de los supositorios, tamaño 2,7 mm de diámetro x 8,35 mm de altura (Fig 1).

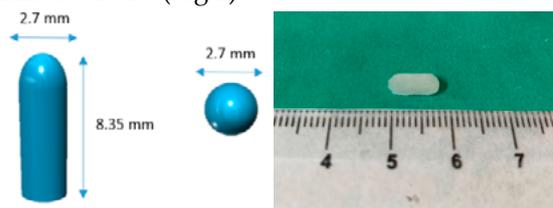


Fig. 1. Modelo 3D de los supositorios desde diferentes ángulos (izquierda), supositorio impreso en 3D (derecha).

#### 2.2. Impresión 3D de semisólidos

Se mezclaron tacrolimus (0,9 % p/p) con Gelucire 44/14 (79,55 % p/p) y aceite de coco (19,55 % p/p) para obtener una dosis final de 2 mg/kg. La mezcla se calentó hasta el punto de fusión de la mezcla (42 °C) con agitación magnética hasta la completa solubilización del fármaco en los excipientes lipídicos. La masa se transfirió inmediatamente a una jeringa de 5 ml con una punta de extrusión (orificio de 0,58 mm) y se colocó en la impresora 3D (FabRx Ltd, Reino Unido).

### 2.3. Modelo animal de EII

Este estudio se llevó a cabo en ratas macho Sprague-Dawley con un peso promedio de 250 g. Los animales se mantuvieron en jaulas individuales en condiciones de temperatura ( $22 \pm 1$  ° C) y humedad ( $60 \pm 5$  %) y se alimentaron ad libitum. El modelo animal de EII inducida por TNBS se obtuvo mediante la administración rectal de TNBS en una dosis de 50 mg/kg de peso corporal disuelto en etanol al 50 % (v/v), a través de un catéter insertado rectalmente 8 cm en el colon, bajo anestesia con isoflurano (2 %).

### 2.4. Evaluación de la eficacia del tratamiento con tacrolimus

Los supositorios de tacrolimus se administraron diariamente a 6 ratas con una dosis de 2 mg/kg bajo anestesia con isoflurano (2 %). El tratamiento se inició 3 días después de la inducción de la colitis, y las imágenes PET/CT con [18F]FDG se realizaron antes de la inducción de la EII (condición basal) y 1, 3, 7, 10, 13 y 15 días después de la administración de TNBS. Cada animal se pesó diariamente. Todas las imágenes se analizaron con el software AMIDE. El valor de absorción estandarizado (SUVmax) se calculó como el valor máximo de absorción de [18F]FDG normalizado por la actividad inyectada y el peso corporal del animal.

## Referencias bibliográficas

1. Seoane-Viaño I, Ong JJ, Luzardo-Álvarez A, González-Barcia M, Basit AW, Otero-Espinar FJ, et al. 3D printed tacrolimus suppositories for the treatment of ulcerative colitis. *Asian J Pharm Sci*. 2021;16(1):110–9.
2. Seoane-Viaño I, Gomez-Lado N, Lazare-Iglesias H, Barreiro-de Acosta M, Silva-Rodriguez J, Luzardo-Alvarez A, et al. Longitudinal PET/CT evaluation of TNBS-induced inflammatory bowel disease rat model. *Int J Pharm*. 2018;549(1-2):335-42.

Este trabajo debe ser citado como:

Seoane Viaño I, Gómez Lado N, García Otero X, Aguiar P, Basit AW, González Barcia M, Otero Espinar FJ, Luzardo Álvarez A, Fernández Ferreiro A, Goyanes A. Evaluación preclínica empleando imagen PET/CT de formulaciones impresas en 3D para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):275-6.

## 3. Resultados y Discusión

En este estudio, se evaluó la actividad terapéutica de tacrolimus en el tratamiento de la EII experimental mediante imagen PET/CT cuando se incluye en supositorios impresos en 3D. La Figura 2 muestra imágenes longitudinales de PET/CT fusionadas a lo largo del tiempo de ratas sin tratamiento después de la inducción de colitis (3) y tratadas con los supositorios de tacrolimus. En los grupos de animales tratados, se puede notar claramente la alta captación de [18F]FDG alrededor del colon (valores más altos de SUVmax) los días 1-3 y su posterior reducción cuando se inicia la administración del tratamiento el día 3. Por el contrario, el grupo no tratado no logra una reducción en la captación de [18F]FDG hasta el día 15, cuando ocurre la remisión espontánea de la enfermedad.

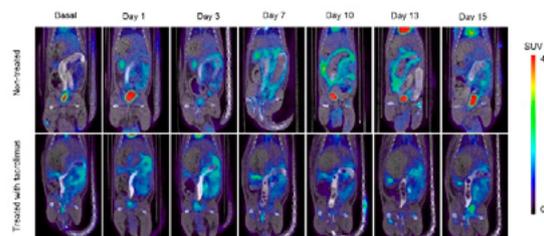


Fig. 2. Imágenes de PET / CT fusionadas a lo largo del tiempo de animales tratados y no tratados.

## 4. Conclusiones

En este estudio preclínico, se demostró la viabilidad de tratar la EII experimental con supositorios de tacrolimus impresos en 3D. Además, la versatilidad de 3DP permitió producir supositorios con dosis, forma y tamaño definidos adaptados a los animales. Además, la imagen médica PET/CT, una técnica no invasiva, ha demostrado ser una herramienta útil para el seguimiento de las diferentes etapas de la enfermedad en el modelo animal.