

## Impresión 3D de supositorios de tacrolimus para el tratamiento de la colitis ulcerosa

Seoane Viaño Iria <sup>\*1</sup>, Ong Jun Jie<sup>2</sup>, Luzardo Álvarez Asteria<sup>1</sup>, González Barcia Miguel<sup>3</sup>, Basit Abdul W.<sup>2</sup>, Otero Espinar Francisco J.<sup>1</sup>, Goyanes Álvaro<sup>2,4</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> Department of Pharmaceutics, UCL School of Pharmacy, University College London, 29-39 Brunswick Square, London WC1N 1AX, UK.

<sup>3</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), 15706, España.

<sup>4</sup> FabRx Ltd., 3 Romney Road, Ashford, Kent, TN24 0RW, UK.

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

### 1. Introducción

La tecnología de impresión 3D permite la producción de objetos a medida capa por capa. Esta tecnología ofrece beneficios únicos para la fabricación de productos farmacéuticos, como el desarrollo de medicamentos a medida del paciente, con geometrías complejas, cargadas con múltiples API y con cinéticas de liberación de medicamentos personalizadas (1). En particular, la extrusión semisólida (SSE) se basa en la deposición de semisólidos (geles o pastas), y es especialmente útil para imprimir objetos usando materiales suaves, como excipientes a base de lípidos (2). Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) son mezclas isotrópicas basadas en lípidos, tensioactivos y cotensioactivos que forman emulsiones de aceite en agua (O/W) cinéticamente estables con agitación suave. Este enfoque es especialmente útil para mejorar la solubilidad de fármacos poco solubles en agua, los cuales se solubilizan en las pequeñas gotas de aceite. El tacrolimus es un antibiótico macrólido con potentes propiedades inmunosupresoras que se utiliza habitualmente en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) que es una afección inflamatoria que afecta el sistema digestivo. La baja biodisponibilidad oral y la baja solubilidad en agua del tacrolimus lo convierten en un candidato adecuado para su inclusión en una forma de dosificación rectal basada en lípidos. En este es-

tudio se desarrollaron supositorios cargados con tacrolimus, con una dosis personalizada para el paciente, y con propiedades autoemulsionantes (SES) para el tratamiento de la CU utilizando una impresora 3D de semisólidos.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Diseño 3D

Para diseñar las plantillas de los supositorios con tres tamaños diferentes se utilizó el software 123D Design (Autodesk Inc., EE. UU.) El tamaño más pequeño fue de 8 mm de diámetro x 24,77 mm de alto, el tamaño mediano fue de 9 mm x 27,87 mm y el tamaño más grande fue de 12 mm x 36 mm (Fig 1).

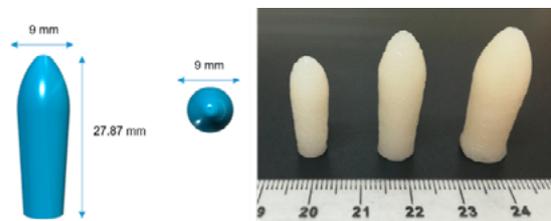


Fig. 1. Modelo 3D del supositorio de tamaño mediano (izquierda) y supositorios impresos en 3D finales en tres tamaños diferentes (derecha).

#### 2.2. Impresión 3D de semisólidos

Proporciones preseleccionadas de excipientes lipídicos y fármaco se mezclaron en un vaso de precipitados. Las mezclas se calentaron hasta el punto de fusión de cada mezcla bajo agitación

magnética hasta la completa solubilización del fármaco en los excipientes lipídicos. La masa se transfirió inmediatamente a una jeringa de extrusión de 5 ml con una punta de extrusión (orificio de 0,58 mm) y se dejó solidificar a temperatura ambiente. Luego, la jeringa se colocó en la impresora 3D con la herramienta de extrusión semisólida (FabRx Ltd, Reino Unido).

Formulation	Gelucire 44/14 (% w/w)	Gelucire 48/16 (% w/w)	Aceite coco (% w/w)	Tacrolimus (%w/w)
Gel 44	79.94	0	19.94	0.12
Gel 48	0	79.94	19.94	0.12

**Tabla 1.** Composición de las formulaciones.

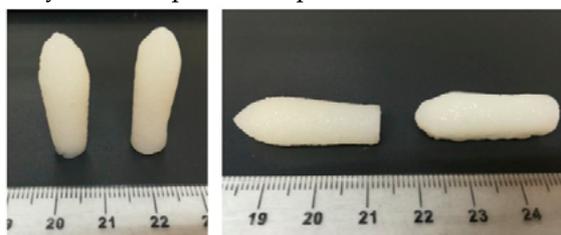
### 2.3. Caracterización de los supositorios impresos en 3D

Los supositorios impresos en 3D se caracterizaron mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), electrón de barrido (SEM) y espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR). Además, se obtuvieron los perfiles de liberación de fármaco in vitro, el contenido de fármaco y el tiempo de desintegración de los supositorios finales. Además, para caracterizar la emulsión formada, también se determinaron el tiempo de autoemulsificación, el tamaño de partícula y el potencial  $\zeta$ .

## 3. Resultados y Discusión

Si bien trabajos anteriores han demostrado el potencial de la impresión 3D para adaptar medicamentos orales a pacientes individuales y la viabilidad de esta tecnología para preparar medicamentos a medida en entornos hospitalarios (1), en este estudio hemos demostrado que es factible preparar supositorios cargados de fármaco sin un molde u otro soporte físico utilizando impresión 3D. Los supositorios impresos estaban bien definidos y tenían una consistencia aceptable para su manipulación normal. Se probaron dos composiciones diferentes de material de impresión. Durante el proceso de im-

presión, la temperatura de la jeringa se fijó en 42 °C para la formulación Gel 44 y en 48 °C para Gel 48. Los supositorios se imprimieron en dos posiciones, horizontal y verticalmente (Fig 2) y en tres tamaños diferentes (Fig 1). El tiempo de impresión para los supositorios impresos verticalmente fue de 4min 30s y 2min 16s para los impresos horizontalmente.



**Fig 2.** En cada imagen, Gel 44 SES impreso en posición horizontal (derecha) o posición vertical (izquierda).

Los perfiles de liberación de fármacos in vitro mostraron que Gel 44 liberó fármaco a un ritmo más rápido que Gel 48. Gel 44 mostró un tiempo de microemulsificación más rápido que Gel 48 SMES, lo que también justifica su menor tiempo de desintegración. Además, el tamaño medio de las gotas de lípidos de ambas formulaciones estaba entre 1-1,5  $\mu\text{m}$ , y la estabilidad de la emulsión estaba dada por el potencial  $\zeta$  de las gotas de emulsión, que era - 14 mV para Gel 44 y - 20 mV para Gel 48, lo que significa que la emulsión Gel 48 era más estable. Los espectros FT-IR mostraron que los principales picos infrarrojos de los activos no cambiaron dentro de las formulaciones en comparación con los espectros de control de tacrolimus solo, lo que significa que no hubo interacciones detectables entre el fármaco y los excipientes lipídicos.

## 4. Conclusiones

En el presente estudio, hemos preparado con éxito por primera vez supositorios a base de lípidos, con diferentes tamaños y que contienen una dosis específica del fármaco, que puede adaptarse a las necesidades de dosis de cada paciente reduciendo el riesgo de efectos adversos.

### Referencias bibliográficas

- Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Piñeiro GD, Montero JMG, Diaz MJL, et al. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: first single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019;118497.
- Vithani K, Goyanes A, Jannin V, Basit AW, Gaisford S, Boyd BJ. A Proof of Concept for 3D Printing of Solid Lipid-Based Formulations of Poorly Water-Soluble Drugs to Control Formulation Dispersion Kinetics. *Pharm Res.* 2019;36(7):10

Este trabajo debe ser citado como:

Seoane Viaño I, Ong Jun J, Luzardo Álvarez A, González Barcia M, Basit AW, Otero Espinar FJ, Goyanes A. Impresión 3D de supositorios de tacrolimus para el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):273-4.