

Desarrollo de nuevas tintas para la obtención de formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada mediante impresión 3D.

Development of new inks to obtain controlled release solid pharmaceutical forms through 3D printing

Presentación: 8-9/10/2024

Doctoranda:

Vivian Natali COGGIOLA

Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional
vncoggiola@gmail.com

Director:

Santiago Daniel PALMA

Codirectores:

Candelaria LEAL MARCHENA

Juan Pablo REAL

Resumen

El *Ricobendazol* (RBZ), un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones parasitarias, es una base débil y tiene una solubilidad extremadamente baja en ambientes cuyo pH sea superior a 2, por lo que el ácido estomacal representa un ambiente eficaz para su disolución y absorción. Además, las formulaciones basadas en matrices lipídicas (como los Gelucires G 43/01, G 50/13 y el ácido esteárico, AS) podrían mejorar la biodisponibilidad de RBZ. Con la técnica de impresión 3D por solidificación en fusión (*MESO-PP*) se pueden diseñar sistemas flotantes en medios acuosos y liberar el fármaco de manera controlada.

Palabras clave: impresión 3D, liberación sostenida, matrices lipídicas, ricobendazol.

Abstract

Ricobendazole (RBZ), a drug widely used in the treatment of parasitic infections, is a weak base and has extremely low solubility in environments whose pH is greater than 2, so stomach acid represents an effective environment for its dissolution and absorption. Furthermore, formulations based on lipid matrices (such as Gelucires G 43/01, G 50/13 and stearic acid, AS) could improve the bioavailability of RBZ. With the melt solidification 3D printing technique (*MESO-PP*), floating systems can be designed in aqueous media and the drug released in a controlled manner.

Keywords: 3D printing, sustained release, lipid matrices, ricobendazole.

Introducción

El RBZ, es una base débil y tiene una solubilidad extremadamente baja en ambientes alcalinos (pH superior a 2) (Wu, 2005), por lo que el ácido estomacal representa un ambiente particularmente eficaz para su disolución y absorción (Sanchez Bruni, 2006). Además, la evidencia muestra que las formulaciones basadas en matrices lipídicas (como los Gelucires) (Sanchez, 2000) podrían mejorar la biodisponibilidad de RBZ. Nuestro grupo de investigación viene trabajando en la obtención de dispositivos impresos en 3D con capacidad de extender el tiempo de residencia en el estómago y modular la liberación para mejorar la biodisponibilidad de RBZ (Real, 2020) (Coggiola, 2020). Para la obtención de los mismos se utiliza un método de impresión propio (MESO-PP) y han sido probadas diferentes combinaciones de excipientes lipídicos de la familia de los Gelucires (Fahad Alqahtani). La formulación (en adelante tinta) nombrada como R0 (25% G50/13+50% G43/01 + 25% RBZ) es aquella que, según un modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK), mejora en mayor medida la biodisponibilidad del fármaco (Barberis), aunque posee una efectividad de impresión baja, resultante de continuados taponamientos e interrupciones del proceso. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de añadir a la formulación seleccionada (R0), cantidades variables de ÁCIDO ESTEÁRICO (AS), un excipiente con propiedades tensioactivas que puede intercalarse entre las cadenas de los polímeros (Liu), para mejorar la miscibilidad entre los gelucires e incrementar el volumen libre.

Desarrollo

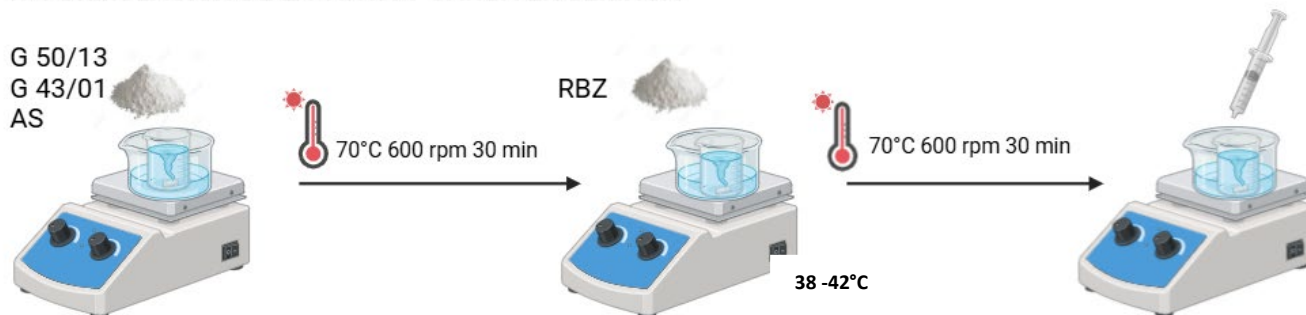
Dado que el objetivo de este trabajo fue desarrollar formas farmacéuticas sólidas (FFS) flotantes mediante impresión 3D MESO-PP utilizando diferentes combinaciones de excipientes y evaluar su impacto en el proceso de impresión y en las características de las tintas, se formularon 4 tintas adicionales, partiendo de la R0 como control, con concentraciones crecientes de AS a expensas de Gelucire 50/13 (tabla 1).

Componente/Tinta	R1				
	R0	R2.5	R5	0	5
G 50/13	25 %	22,5 %	20 %	15 %	10 %
G 43/01	50 %	50% %	50 %	50 %	50 %
AS	--	2,5% %	5% %	10 %	15 %
RBZ	25 %	25% %	25 %	25 %	25 %

Tabla 1: Tintas formuladas y su composición.

Las distintas tintas se desarrollaron de la siguiente forma: se colocaron los excipientes (Gelucires y AS, cuando corresponda) en baño a 70°C y agitación de 600 rpm durante 30 minutos. Posteriormente se agrega la droga (RBZ) y se deja en las mismas condiciones 30 minutos más. Se retira la tinta formulada en jeringas de 1 mL para su posterior impresión como muestra el primer parte de la Figura 1. Luego, se procede al diseño de la forma a imprimir (oblonga o cilíndrica) y a su posterior impresión a la temperatura correspondiente (38-42°C, según cada tinta).

1. FORMULACIÓN DE LA TINTA Y CARGA EN JERINGA



2. PROCESO DE IMPRESIÓN

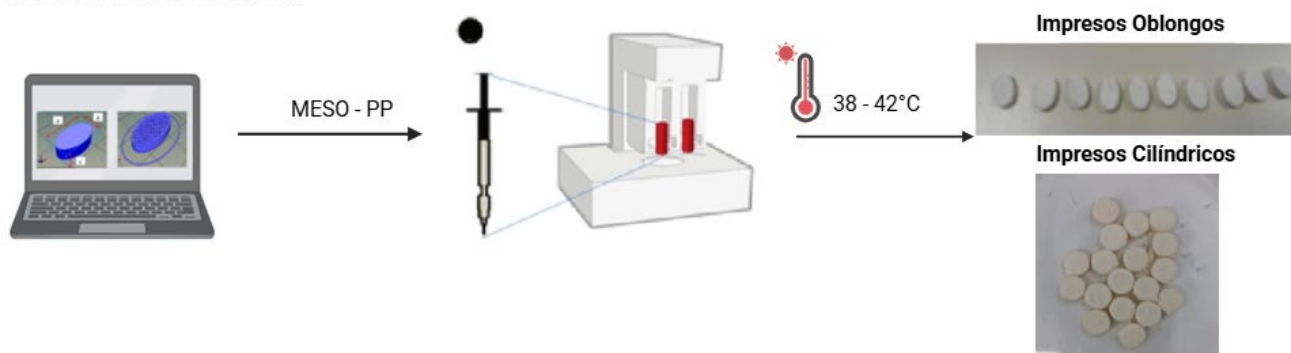


Figura 1: Procedimiento de obtención de las tintas e impresos.

Cada una de las distintas tintas formuladas se sometió a una caracterización integral empleando técnicas de análisis térmico (TGA y DSC), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y difracción de rayos X (XRD). Se establecieron los parámetros del proceso de impresión para ambas geometrías. Se evaluaron los impresos cilíndricos obtenidos mediante sus masas, dimensiones y eficacia de impresión (Figura 2). Por otro lado, en los impresos oblongos se evaluaron los perfiles de liberación.



Figura 2: Medición de homogeneidad de tamaño y forma en impresos cilíndricos obtenidos con las distintas tintas.

Resultados

Composición de la tinta, parámetros del proceso, eficacia de impresión y homogeneidad de peso y forma.

Componente/Tinta	R 0	R 2.5	R 5	R 10	R 15
G 50/13	25%	22,5%	20%	15%	10%
G 43/01	50%	50%	50%	50%	50%
Ac. Esteárico	-	2,5%	5%	10%	15%
Ricobendazol	25%	25%	25%	25%	25%
Temperatura impresión	42 °C	38 °C	38 °C	38 °C	38 °C
Eficacia impresión	50%	91%	100%	100%	100%
Heterogeneidad peso	9%	6%	4%	3%	3%
Heterogeneidad forma	10%	7%	4%	6%	5%

Tabla 2: Parámetros del proceso de impresión, eficacia de impresión y homogeneidad de peso y forma de las distintas tintas impresas en formas cilíndricas.

Como podemos observar en la Tabla 2, con el agregado de AS se disminuye significativamente la temperatura de impresión, además de que mejora la imprentabilidad, es decir la eficacia de impresión. La tinta control presenta muy baja eficacia de impresión (50%), aumentando la eficacia con el agregado de AS y pudiendo lograr un 100% en las tintas con AS del 5%, 10% y 15%. Además, se mejora la calidad de los impresos, optimizando la homogeneidad de peso y de forma de los mismos.

Caracterización fisicoquímica de las tintas

Cada una de las distintas tintas formuladas se sometió a una caracterización integral empleando técnicas de análisis térmico (TGA y DSC), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y difracción de rayos X (XRD).

TGA

La evaluación de TGA abarcó un examen de las materias primas (RBZ, ambos gelucires y ácido esteárico) y las distintas tintas formuladas (R0, R2.5, R5, R10 y R15) bajo las temperaturas operativas específicas del procesamiento MESO-PP como se muestra en la figura 3. Los resultados revelaron un impacto insignificante en estos materiales a las temperaturas asociadas con la técnica de impresión 3D (por debajo de 70°C), donde no se produjo ninguna pérdida de masa significativa. Por otro lado, se observó degradación térmica a temperaturas superiores a 179°C. Esto demuestra la importancia, en el caso de estas tintas, de utilizar alternativas que permitan cargar e imprimir por debajo de esta temperatura. Además, la droga utilizada (RBZ) descompone por encima de 200°C.

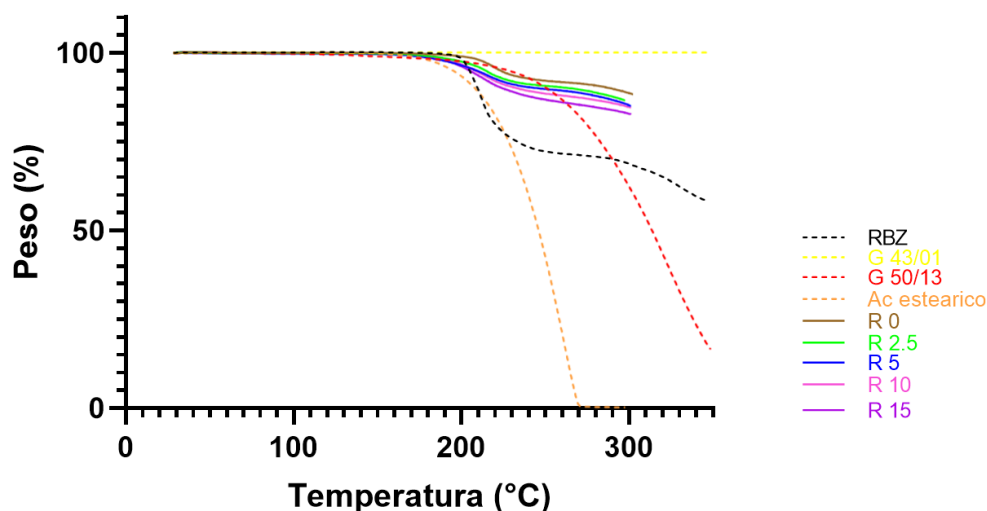


Figura 3: TGA de las distintas tintas y de los componentes de las mismas.

DSC

Analizando los gráficos DSC (Figura 4), es evidente que las distintas tintas exhiben picos de fusión similares al componente de mayor proporción (Gelucire 43/01). En particular, se puede observar una correlación entre el agregado de ácido esteárico y la disminución del punto de fusión, especialmente cuando la cantidad de ácido esteárico es menor a ambos gelucires (tintas R2.5, R5 y R10). Esto podría explicarse entendiendo que el ácido esteárico funciona como plastificante y tensoactivo uniendo ambos gelucires. Esta tendencia se pierde en la última tinta (R15) debido a que la cantidad de ácido esteárico es comparable a la del Gelucire 50/13, por lo que ya no estaría funcionando como plastificante.

RBZ demostró que no sufrió cambios térmicos durante el calentamiento aplicado por el MESO-PP. En cuanto a las tintas formuladas, se observa que todas tienen comportamientos similares, con un ligero punto de inflexión antes de la fusión que puede ser asimilado con la transición vítrea, similar a la mostrada por el componente Gelucire 43/01. Todos estos eventos se registran antes del proceso de fusión, que comienza cerca de 41,62 ° C para Gelucire 43/01 y cerca de 46,31 ° C para Gelucire 50/13. Estos mismos valores se observan para las tintas según sus componentes principales. En los termogramas DSC, todas las tintas mostraron un pico endotérmico superior a 42 °C. Estos resultados indicaron que la temperatura de impresión debe estar entre 34 ° C y 42 ° C para garantizar el estado semisólido de la tinta.

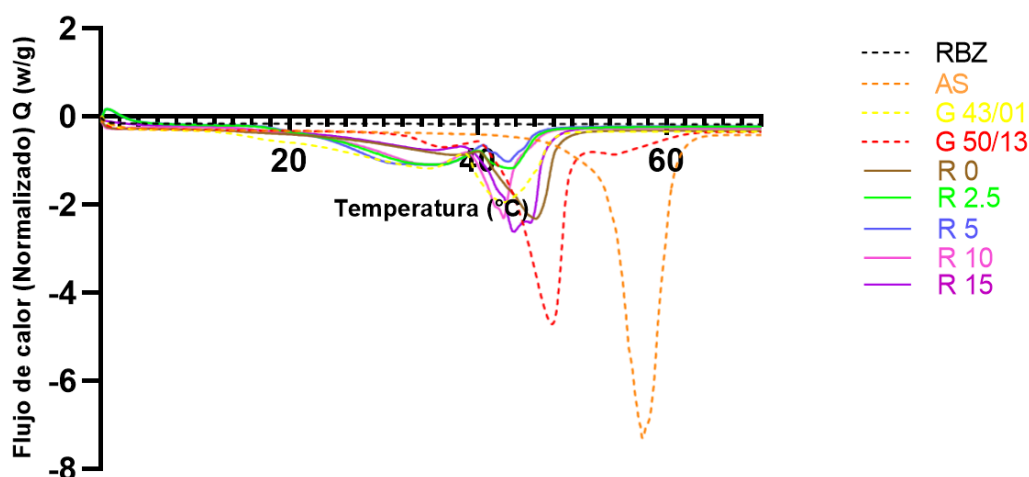


Figura 4: DSC de las distintas tintas y de los componentes de las mismas.

FTIR

Se empleó el análisis FTIR para determinar la ausencia de interacciones químicas plausibles entre el fármaco, ambos tipos de Gelucire y el AS. La Figura 5 representa los espectros FTIR de RBZ, Gelucire 43/01, Gelucire 50/13, AS y las tintas. El espectro de RBZ exhibió picos discernibles a 1730 cm^{-1} (asociado con el estiramiento del grupo carbonilo -C=O de la amida), a 1600 cm^{-1} (relacionado con el estiramiento del enlace N-H) y a 1070 cm^{-1} (asociado a la vibración del grupo sulfóxido). Tanto Gelucire 43/01 como Gelucire 50/13 demostraron bandas prominentes dentro del rango de 1770 cm^{-1} a 1740 cm^{-1} , indicativo del estiramiento C=O del grupo éster. Los espectros FTIR del ácido esteárico muestran el pico de carbonilo (estiramiento de C-O) a 1705 cm^{-1} . Los dos picos a 2850 cm^{-1} y 2915 cm^{-1} se puede asignar al estiramiento simétrico y estiramiento antisimétrico del CH_2 , respectivamente. Los picos a 940 cm^{-1} , 1291 cm^{-1} y 1450 cm^{-1} corresponde a la deformación fuera del plano de C-OH, al estiramiento de C-OH y vibraciones de tijera de CH_2 , respectivamente (Paurtima Talele). Los espectros de las tintas se parecen mucho a los de RBZ, así como a los de ambos Gelucires y del ácido esteárico. Estos espectros exhiben los picos característicos de todos los compuestos, sin la aparición de nuevos picos, cambios espectrales o ensanchamientos. Estas observaciones sugieren la ausencia de cualquier interacción química discernible entre el fármaco y cualquiera de los excipientes.

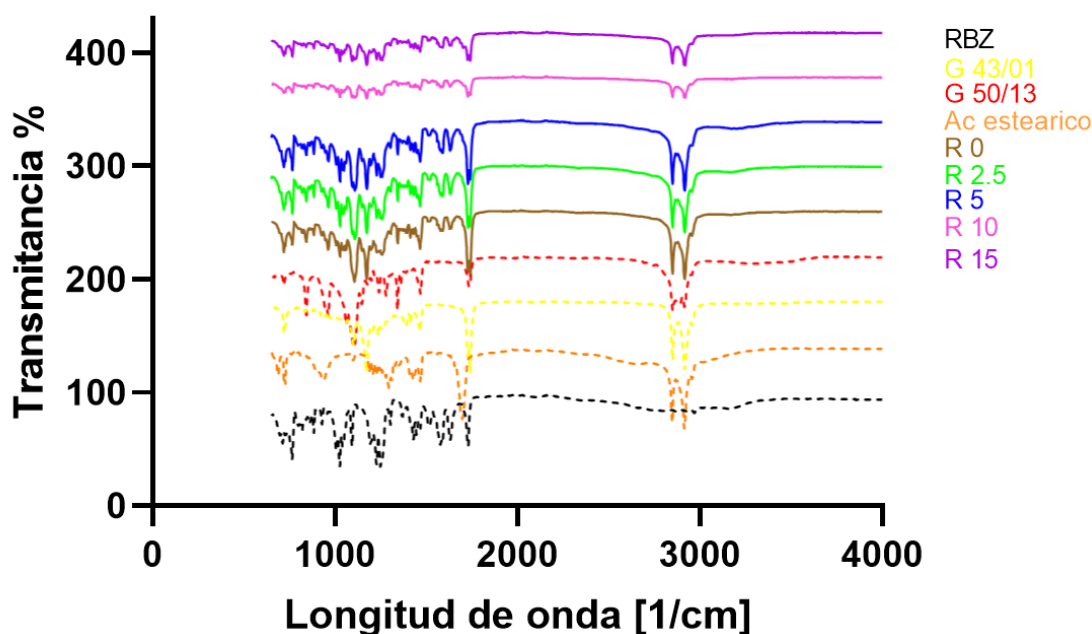


Figura 5: FTIR de las distintas tintas y de los componentes de las mismas.

XRD

Se llevó a cabo una XRD en polvo del fármaco no tratado (Figura 6), los excipientes (Gelucire 43/01, Gelucire 50/13 y ácido esteárico) y las distintas tintas para analizar las posibles interacciones intermoleculares entre los excipientes y el ingrediente activo, la cristalinidad del fármaco, y las posibles alteraciones en los atributos físicos que pueden ocurrir durante el proceso de formulación.

El difractograma de rayos X reveló picos cristalinos específicos a $21,01^\circ$ y $23,25^\circ$ en 2θ para Gelucire 43/01. También se observan picos específicos del Gelucire 50/13 a $19,1^\circ$ y $23,3^\circ$ 2θ . El ácido esteárico muestra los dos picos característicos en ángulos de 2θ de $21,6^\circ$ y $24,2^\circ$. Estos picos característicos coinciden con la estructura cristalina conocida del polimorfo C del ácido esteárico y corresponde al empaquetamiento subcelular triclinico de lípidos (Paurtima Talele).

Las características cristalinas del RBZ se manifiestan en la figura, ya que el difractograma muestra múltiples picos de difracción que permanecen prácticamente inalterados. Estos hallazgos, caracterizados por la ausencia de nuevas señales después de la fusión de los constituyentes, afirman la ausencia de transformación amorfa en el fármaco y la ausencia de interacciones intermoleculares entre los constituyentes de la tinta.

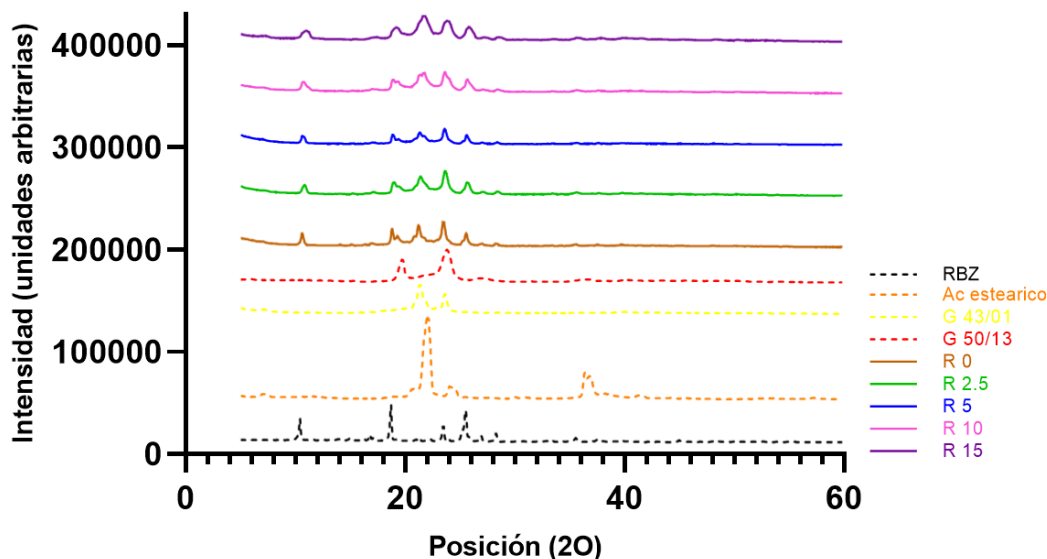


Figura 6: XRD de las distintas tintas y de los componentes de las mismas.

Ensayo de disolución en medio ácido

Para finalizar este análisis, se realizó un ensayo de disolución in vitro de los diferentes sistemas obtenidos (impresos oblongos de las tintas R0 a R15). Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 7 y muestran que el agregado de AS produciría un incremento del volumen libre dado por la mayor separación de las cadenas de los polímeros gelucires y esto incrementaría la velocidad de liberación, siendo esta independiente de la concentración de AS.

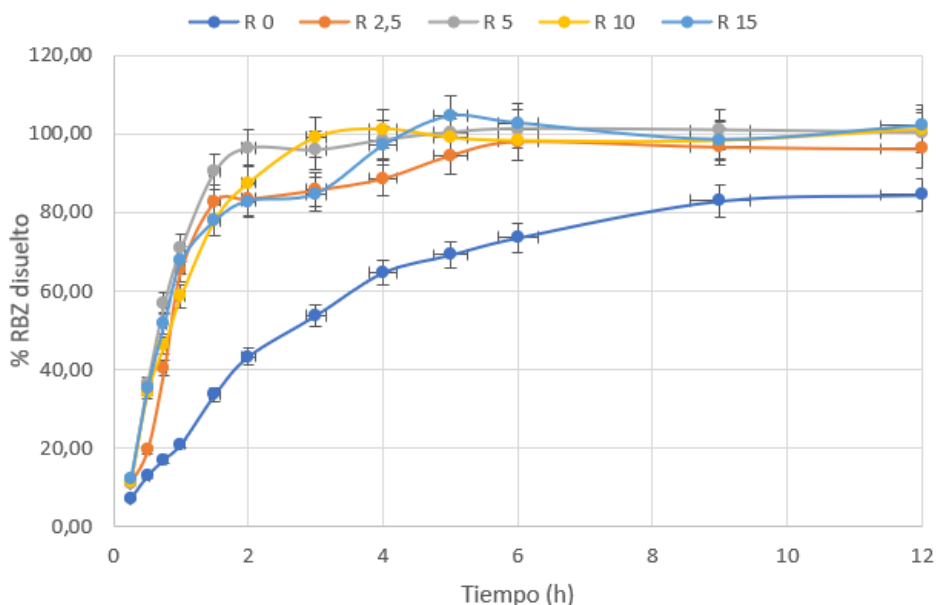


Figura 7: Ensayo de disolución de los impresos oblongos de las distintas tintas.

Conclusiones

Se puede concluir que con la técnica MESO-PP se pueden obtener FFS flotantes de RBZ, cuyo agregado de AS disminuye la temperatura y mejora la eficacia de impresión de la tinta, obteniendo FFS más homogéneas en cuanto a forma y peso (comparado a la tinta sin AS, R0). Además, el agregado de AS aumenta la velocidad de disolución, siendo independiente en cuanto a su concentración.

Referencias

- Barberis, M. E., Palma, S. D., Gonzo, E. E., Bermúdez, J. M., Lorier, M., Ibarra, M., and Real, J. P. «Mathematical and Pharmacokinetic Approaches for the Design of New 3D Printing Inks Using Ricobendazole.» *Pharmaceutical research* (2022): 39(9), 2277–2290.
- Coggiola V, Real JP, Palma SD. «A new method for 3D printing drugs: Melting solidification printing process.» *Future Medicine; Journal of 3D Printing in Medicine*. (2020): 4; 3; 9-2020; 131-134.
- Fahad Alqahtani, Peter Belton, Adam Ward, Kofi Asare-Addo, Sheng Qi. «An investigation into the use of low quantities of functional additives to control drug release from hot melt extruded solid dispersions for poorly soluble drug delivery.» *International Journal of Pharmaceutics*. (2020): Volume 579.
- Liu, Z., Yang, J., Shi, Z., Chen, L., and Zheng, B. «Effect of stearic acid on the microstructural, rheological and 3D printing characteristics of rice starch.» *International journal of biological macromolecules* (2021): 189, 590–596.
- Purnima Talele, Anand Jadhav, Shivaji Tayade, Saugata Sahu, Kiran Kumar Sharma, Navinchandra Shimpi. «Hydroquinone loaded solid lipid nanoparticles comprised of stearic acid and ionic emulsifiers: Physicochemical characterization and in vitro release study.» *Journal of Molecular Liquids*. (2022).
- Real JP, Barberis ME, Camacho N, Sánchez Bruni S, Palma SD. «Design of novel oral ricobendazole formulation applying melting solidification printing process (MESO-PP): An innovative solvent-free alternative method for 3D printing using a simplified concept and low temperature.» *International Journal of Pharmaceutics*. (2020): Sep. Vol 587.
- Sanchez Bruni S.F., Jones D.G. and Mckellar, Q.A. «Pharmacological approaches towards rationalizing the use of endoparasitic drugs in small animals.» (2006).
- Sanchez S, Alvarez L, Sallovitz J, Lanusse C. «Enhanced plasma and target tissue availabilities of albendazole and albendazole sulphoxide in fasted calves: evaluation of different fasting intervals.» *J Vet Pharmacol Ther*. (2000): Aug;23(4):193–201.
- Wu Z, Razzak M, Tucker IG, Medlicott NJ. «Physicochemical characterization of ricobendazole: I. Solubility, lipophilicity, and ionization characteristics.» *J Pharm Sci*. (2005): May 94(5):983–93.