



Un'iniziativa di



Con il Patrocinio di



Partner



In occasione di



Centro Servizi - Bologna Fiere

Sviluppo e caratterizzazione di una base per la stampa 3D mediante estrusione diretta di polveri di forme farmaceutiche solide pediatriche

Marilisa Pia Riganti¹, Giuseppe Francesco Racaniello¹, Chiara Lacassia¹, Sergio Fontana², Michele Cicriello², Francesco Ventola², Flavia la Forgia² e Nunzio Denora¹

¹Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli studi di Bari Aldo Moro, 4 B. Via Orabona, 70125 Bari, Italia

²Farmalabor srl, Centro Studi e Ricerche « Dr. Sergio Fontana, 1900-1982»
m.riganti@phd.uniba.it

INTRODUZIONE

La stampa 3D (3DP), una tecnologia di produzione additiva che consente di creare oggetti tridimensionali partendo da un modello digitale, sta emergendo come una soluzione innovativa nel settore farmaceutico, offrendo la possibilità di personalizzare i medicinali in base alle esigenze specifiche dei pazienti, superando l'approccio "one-size-fits-all" che caratterizza l'odierno mercato farmaceutico. In particolare, le formulazioni specificamente sviluppate per pazienti pediatrici sono ancora carenti, poiché la maggior parte dei medicinali è progettata per la somministrazione su individuo adulto, rendendo difficile garantire una somministrazione precisa e sicura nei bambini. I pazienti pediatrici necessitano, infatti, di trattamenti su misura che considerino le loro specifiche necessità biofarmaceutiche, con l'impiego di dosi ridotte e personalizzate, una maggiore attenzione alla compliance del paziente alla terapia (dimensioni ridotte per pazienti con difficoltà di deglutizione) e la possibilità di ottenere profili di rilascio del farmaco personalizzabili. In questo contesto, la tecnologia 3DP tramite estrusione diretta di polveri (DPE) sta emergendo come una soluzione promettente. Questo metodo consente di produrre forme farmaceutiche solide direttamente da miscele di polveri medicate, senza necessità di creare filamenti ottenuti tramite processi di estrusione intermedi. Il risultato è la produzione di forme farmaceutiche finite, come mini-tablets, tablet o film orali, in forma di dispersioni solide amorphe. Questa strategia è particolarmente utile per migliorare la solubilità di farmaci poco solubili in acqua e offre grande flessibilità nella progettazione di formulazioni personalizzate, specialmente per i pazienti pediatrici.

Nel presente studio, è stata utilizzata una stampante 3D farmaceutica basata sulla tecnologia DPE, la 3DForMe[®]. L'obiettivo è stato sviluppare una miscela di eccipienti che risultasse compatibile a fungere da carrier per diversi principi attivi nella fase di stampa, al fine di ottimizzare la formulazione e il processo produttivo, garantendo dosaggi precisi e la facilità di somministrazione della forma farmaceutica ottenuta. Dopo aver eseguito test di caratterizzazione fisica, è stata selezionata la base con le migliori proprietà reologiche e fisico-chimiche. Sono stati inoltre realizzati test di estrudibilità con principi attivi come il Captopril, e sono in corso test di compatibilità con altri farmaci, come Desametasone e Propranololo. Questo approccio mira a migliorare l'aderenza alla terapia, riducendo i rischi di errori di dosaggio e offrendo soluzioni terapeutiche personalizzate per i pazienti pediatrici.

Composizione della miscela di eccipienti

Sono state preparate quattro diverse miscele di polveri, ciascuna con percentuali variabili di polimeri. Il polimero carrier scelto è stato l'Alcol Polivinilico (PVA), mentre il mannitolo è stato utilizzato come plasticizzante. Inoltre, sono stati aggiunti in piccole quantità *silice* e *talco*, rispettivamente come adsorbente e glidante. Dopo aver eseguito prove di caratterizzazione chimico-fisica e dello stato solido, le migliori caratteristiche in termini di efficienza di stampa e stabilità del materiale estruso sono state mostrate dalla miscela 4. La composizione dettagliata delle quattro miscele è riportata nella Tabella 1.

Eccipienti	PVA	Mannitolo	Talco	Silice
(%)				
Miscela 1	100	/	/	/
Miscela 2	95	5	/	/
Miscela 3	93	5	2	/
Miscela 4	91	5	2	2

Tabella 1. Composizione delle miscele di eccipienti

Caratterizzazione chimico-fisica della miscela

L'angolo di riposo delle diverse miscele è stato determinato utilizzando il tester di fluidità BEP2 Ph. Eur. È stata impostata un'altezza di 75 mm tra la base e il fondo dell'ugello. La polvere, caricata nell'imbuto, è stata lasciata scorrere liberamente sulla base, formando un cono. L'angolo è stato calcolato utilizzando la funzione arc tangente del rapporto tra l'altezza del cono e il rispettivo raggio. Dall'analisi in Figura 3, è emerso che l'aggiunta del mannitolo riduce il valore dell'angolo di riposo, indicando una buona fluidità della polvere. Al contrario, la presenza di silice interferisce con lo scorrimento, ma risulta comunque essenziale per l'azione igroscopica (Figura 1). Sono in corso analisi di titolazione della percentuale di acqua presente nelle miscele tramite analisi al Karl Fischer.

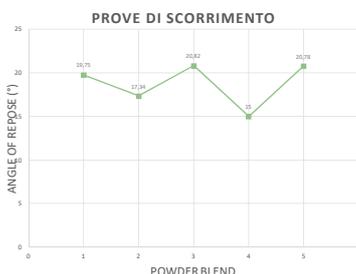


Figura 1. Analisi di scorrimento delle miscele

Stampa 3D mediante Estrusione Diretta di Polveri (DPE)

Per le prove di estrusione e la produzione delle forme farmaceutiche solide, è stata utilizzata la stampante 3D ad estrusione diretta di polveri 3DForMe[®] (Farmalabor, Canosa, Italia) (Figura 2). A differenza della tecnica di Fused Deposition Modelling, che richiede uno step intermedio creazione di filamenti intermedi, in questa tecnologia, la miscela in polvere di eccipienti farmaceutici viene caricata direttamente nella tramoggia, trasportata tramite l'azione di una vite a passo differenziato all'interno di un estrusore riscaldato. Qui l'azione della pressione e della temperatura vanno a trasformare la miscela di polvere in un materiale termoplastico che viene fatto estrudere attraverso un ugello e modellato sul piano di lavoro. Questo approccio permette di ottenere direttamente forme farmaceutiche finite e personalizzate, sotto forma di dispersioni solide amorphe.



Figura 2. Estrusore 3DForMe[®]

Omogeneità del filamento

Sono state condotte prove di estrusione per verificare l'omogeneità del filamento della miscela 4 selezionata. Nello specifico, il filamento è stato estruso senza interruzioni per un intervallo di tempo di 10 minuti, utilizzando parametri di estrusione costanti. L'estruso è stato raccolto ogni 20 secondi nella prima prova ed ogni 100 secondi nella seconda e pesato con una bilancia analitica per garantire l'uniformità di massa del prodotto estruso. Le analisi hanno mostrato una buona riproducibilità del dato di massa ottenuto, indicando l'efficienza del processo di stampa. Inoltre, riducendo la velocità di rotazione della vite fino a velocità paragonabili a quelle di stampa, si ottiene una minore deviazione standard relativa (RSD), indicando una maggiore uniformità tra i campioni (Figura 3).

Parametri di estrusione:

TEXT= 175 °C
Feed amount= 100mm
Feed rate= 1mm/s
Sampling time= 100s

TEXT= 175 °C
Feed amount= 100mm
Feed rate= 5mm/s
Sampling time= 20s

Avv ± sd	421,97mg ± 20,15
RSD	4,78%
MIN	382mg
MAX	481mg
DELTA	99mg

Avv ± sd	449,97mg ± 6,02
RSD	1,34%
MIN	438mg
MAX	459mg
DELTA	21mg

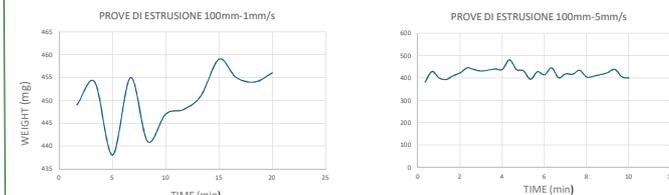


Figura 3. Analisi di omogeneità del filamento

Design e stampa di forme farmaceutiche solide pediatriche

Tutte le forme farmaceutiche ottenibili tramite DPE 3DP sono state progettate tramite la realizzazione di un modello CAD, definendone la forma e le proporzioni. Il file generato è stato processato tramite un software di slicing (Ultimaker Cura), impostandone i parametri di geometria interna, grado di riempimento, temperatura e velocità di stampa, e dando vita al file di stampa G-code (Figura 4).

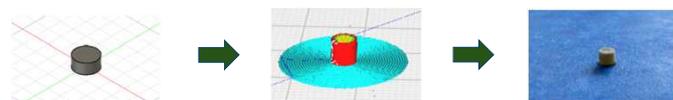


Figura 4. Progettazione CAD, slicing e stampa di minitables

CONCLUSIONI

In conclusione, la tecnologia di DPE 3DP si presenta come una soluzione innovativa per la personalizzazione dei farmaci, con particolare attenzione alle formulazioni pediatriche. Lo studio in corso si concentra sullo sviluppo di una miscela di eccipienti compatibile con principi attivi per uso pediatrico, con l'obiettivo di offrire una maggiore personalizzazione nelle formulazioni farmaceutiche. I risultati ad oggi prodotti si rivelano promettenti, evidenziando una buona stampabilità della miscela individuata e un'elevata riproducibilità del processo di stampa, condizioni fondamentali per la futura applicazione su larga scala.