



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttrice Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA**

Spritam® come Modello di Innovazione:

Analisi Critica delle Sfide Tecnologiche e Regolatorie  
che Limitano la Diffusione dei Medicinali Orali Stampati in 3D

Relatore: Prof.ssa Rossella Dorati

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di  
*Alessia Traversa*

Matricola n. 488523

Anno Accademico 2025/2026

*Ai miei genitori, solide fondamenta della mia vita  
e ai miei fratelli, il dono più prezioso con cui dividerla*

**Spritam® come Modello di Innovazione:**  
**Analisi Critica delle Sfide Tecnologiche e Regolatorie**  
**che Limitano la Diffusione dei Medicinali Orali Stampati in 3D**

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Farmacia

Alessia Traversa, Matricola n. 488523

La Stampa Tridimensionale (3D Printing) applicata al settore farmaceutico emerge come una delle innovazioni più promettenti nel contesto della crescente affermazione della medicina personalizzata, grazie alla possibilità di progettare e realizzare forme farmaceutiche altamente personalizzabili, caratterizzate da dosaggi individualizzati, profili di rilascio modulabili e architetture interne complesse difficilmente ottenibili mediante le tecnologie produttive convenzionali.

Un punto di svolta per lo sviluppo della stampa 3D in ambito farmaceutico è stato rappresentato dall'approvazione, nel 2015, di Spritam® (Levetiracetam) da parte della Food and Drug Administration (FDA), primo medicinale orale prodotto mediante tecnologie additive. Tuttavia, il fatto che esso rappresenti ancora oggi l'unico farmaco stampato in 3D commercializzato su larga scala suggerisce che, accanto alle indubbie potenzialità della tecnologia, persistano numerose sfide che ne limitano l'effettiva implementazione industriale.

Partendo da questa evidenza, la presente tesi si propone di analizzare criticamente le principali barriere tecnologiche, formulative, produttive e regolatorie che ostacolano la diffusione dei medicinali stampati in 3D, assumendo Spritam® quale modello paradigmatico per comprendere i punti di forza e gli ostacoli applicativi della produzione farmaceutica additiva. A tal fine, vengono preliminarmente esaminate le principali tecnologie di Manifattura Additiva (*Additive Manufacturing*, AM) applicate alla produzione di medicinali orali, con particolare riferimento a Binder Jetting (BJ-3DP), Fused Deposition Modelling (FDM), Semi-Solid Extrusion (SSE) e Stereolithography (SLA), evidenziandone caratteristiche distintive, ambiti di applicazione e criticità operative.

L'elaborato approfondisce inoltre il contributo della stampa 3D nella personalizzazione terapeutica attraverso la modulazione del dosaggio, lo sviluppo di *polypills* (comprese multifarmaco) e l'ottimizzazione delle cinetiche di rilascio.

L'analisi si concentra successivamente sul caso Spritam®, approfondendone gli aspetti formulativi, biofarmaceutici e regolatori che hanno reso possibile l'approvazione del prodotto, nonché i fattori che ne hanno condizionato la replicabilità industriale.

Particolare attenzione è dedicata alle problematiche connesse alla selezione e caratterizzazione dei materiali stampabili, alla stabilità chimico-fisica dei principi attivi, al raggiungimento di elevati *drug loading*, alla riproducibilità dei lotti e alla conformità ai requisiti di qualità richiesti per la produzione farmaceutica. Vengono altresì esaminate le criticità legate alla validazione dei processi, alla scalabilità industriale, all'applicazione delle Good Manufacturing Practices (GMP), alla sostenibilità economica della produzione e alle lacune dell'attuale quadro normativo internazionale, ancora privo di linee guida specifiche e armonizzate per i nuovi medicinali ottenuti mediante tecnologie additive.

La valutazione critica trasversale delle evidenze disponibili in letteratura mette in luce come il futuro della stampa 3D farmaceutica dipenda dalla capacità di superare le attuali barriere tecniche, produttive e regolatorie, tramite un approccio multidisciplinare che coinvolga ricerca, industria e autorità competenti. In questo contesto, la stampa 3D si configura come una tecnologia potenzialmente rivoluzionaria, non solo per lo sviluppo industriale di medicinali personalizzati, ma anche per l'evoluzione della preparazione galenica in farmacia e negli ospedali, dove potrebbe consentire la produzione *on-demand* di terapie sempre più mirate alle esigenze individuali dei pazienti. La tesi conclude con una riflessione critica delle prospettive future di questa tecnologia, evidenziando il suo potenziale nel contribuire alla creazione di modelli terapeutici realmente *patient-centred* e alla progressiva affermazione della medicina personalizzata.

**Spritam® as a Paradigm of Innovation:**  
**A Critical Analysis of the Technological and Regulatory Challenges**  
**Limiting the Adoption of 3D-Printed Oral Medicines**

Master's Degree Thesis in Pharmacy

Alessia Traversa, Student ID No. 488523

Three-dimensional (3D) printing applied to the pharmaceutical field has emerged as one of the most promising innovations within the evolving landscape of personalized medicine. Its ability to design and manufacture highly customizable dosage forms, characterized by individualized dosing, tunable drug-release profiles, and complex internal architectures that are difficult to achieve through conventional manufacturing technologies, has attracted considerable scientific and industrial interest.

A major milestone in the development of pharmaceutical 3D printing was the approval of Spritam® (Levetiracetam) by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2015, marking the first orally administered drug manufactured using additive technologies. However, the fact that Spritam® remains, to date, the only 3D-printed drug commercialized on a large scale suggests that, despite the undeniable potential of this technology, significant challenges continue to hinder its widespread industrial implementation.

Building upon this observation, the present thesis critically examines the major technological, formulation, manufacturing, and regulatory barriers limiting the adoption of 3D-printed medicines, using Spritam® as a paradigmatic case study to explore both the strengths and the practical challenges associated with additive pharmaceutical manufacturing. To this end, the principal Additive Manufacturing (AM) technologies currently applied to the production of oral dosage forms are first reviewed, with particular emphasis on Binder Jetting (BJ-3DP), Fused Deposition Modelling (FDM), Semi-Solid Extrusion (SSE), and Stereolithography (SLA), highlighting their distinctive features, applications, and operational limitations.

The thesis further investigates the contribution of 3D printing to therapeutic personalization through dose tailoring, polypill development, and the optimization of drug-release kinetics.

Attention is then devoted to the Spritam® case, examining the formulation, biopharmaceutical, and regulatory factors that enabled its approval, as well as the challenges that have limited its industrial reproducibility and broader market adoption.

Special consideration is given to issues related to the selection and characterization of printable materials, the physicochemical stability of active pharmaceutical ingredients, the achievement of high drug loading, batch-to-batch reproducibility, and compliance with pharmaceutical quality requirements. In addition, challenges associated with process validation, industrial scalability, implementation of Good Manufacturing Practices (GMP), economic sustainability, and shortcomings in the current international regulatory framework are critically discussed, particularly considering the lack of specific and harmonized guidelines for medicinal products manufactured through additive technologies.

The cross-cutting critical evaluation of the evidence available in the literature highlights that the future of pharmaceutical 3D printing will largely depend on the ability to overcome existing technical, manufacturing, and regulatory barriers through a multidisciplinary approach involving research, industry, and competent authorities. In this context, 3D printing emerges as a potentially revolutionary technology, not only for the industrial development of personalized medicines but also for the evolution of galenic compounding in community and hospital pharmacies, where it could enable the on-demand production of therapies increasingly tailored to the specific needs of individual patients. The thesis concludes with a critical assessment of the future development prospects of this technology, emphasizing its potential to contribute to the creation of truly patient-centred therapeutic models and to the progressive advancement of personalized medicine.

## INDICE

|                                                                                         |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Lista Acronimi</b>                                                                   | <b>3</b> |
| <b>Introduzione</b>                                                                     | <b>5</b> |
| <b>Capitolo 1 - Panoramica della Stampa 3D in Ambito Farmaceutico</b>                   |          |
| 1.1 Definizione di Stampa 3D e Principi della Produzione Additiva                       | 7        |
| 1.2 Classificazione delle Tecnologie di Stampa 3D per la Produzione di Medicinali Orali | 9        |
| 1.2.1 Binder Jetting Printing                                                           | 10       |
| 1.2.2 Fused Deposition Modelling                                                        | 13       |
| 1.2.3 Semi-Solid Extrusion                                                              | 18       |
| 1.2.4 Stereolithography                                                                 | 20       |
| 1.3 Vantaggi e Potenzialità della Stampa 3D vs la Produzione Convenzionale              | 23       |
| 1.4 Limiti Tecnologici e Criticità Operative della Stampa 3D                            | 27       |
| <b>Capitolo 2 - Spritam®: Caso Studio di Innovazione Farmaceutica</b>                   |          |
| 2.1 Origine e Sviluppo del Primo Medicinale Orale Stampato in 3D                        | 30       |
| 2.2 Tecnologia ZipDose® e Principi del Binder Jetting Farmaceutico                      | 31       |
| 2.3 Caratteristiche Formulative di Spritam®                                             | 33       |
| 2.4 Bioequivalenza e Proprietà Farmacocinetiche di Spritam®                             | 35       |
| 2.5 Approvazione FDA: Fattori Determinanti e Limiti del Modello Spritam®                | 37       |
| 2.6 Impatto clinico-industriale e Limiti della Stampa 3D                                | 37       |
| <b>Capitolo 3 - Materie Prime e Qualità</b>                                             |          |
| 3.1 Requisiti di Qualità dei Materiali Stampabili                                       | 40       |
| 3.2 Standard Farmacopea Applicabili                                                     | 42       |
| 3.3 Controllo Qualità: Batch-to-Batch Reproducibility                                   | 44       |
| 3.4 Problemi di Fornitura e Certificazione delle Materie Prime                          | 45       |
| <b>Capitolo 4 - Sfide di Formulazione</b>                                               |          |
| 4.1 Scelta degli Eccipienti Compatibili con la Stampa 3D                                | 48       |
| 4.2 Drug Loading e Dose Elevata                                                         | 50       |

|                                                 |                                                                 |    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----|
| 4.3                                             | Stabilità Chimica e Fisica del Principio Attivo e Igroscopicità | 51 |
| 4.4                                             | Problematiche di Solubilità e Biodisponibilità                  | 52 |
| 4.5                                             | Confronto con Forme Farmaceutiche Convenzionali                 | 54 |
| <b>Capitolo 5 - Manufacturing e Scalability</b> |                                                                 |    |
| 5.1                                             | Validazione del Processo e GMP per la Stampa 3D                 | 57 |
| 5.2                                             | Riproducibilità e Uniformità dei Lotti                          | 62 |
| 5.3                                             | Sfide nella Produzione su Larga Scala                           | 65 |
| 5.4                                             | Confronto con Tablet Pressing Convenzionale                     | 68 |
| 5.5                                             | Costi Industriali e Sostenibilità Economica della Produzione    | 71 |
| <b>Capitolo 6 - Regulatory &amp; Compliance</b> |                                                                 |    |
| 6.1                                             | Stato Attuale della Normativa FDA, EMA e ICH                    | 74 |
| 6.2                                             | Gap Regolatori per Medicinali 3D-printed                        | 76 |
| 6.3                                             | Sfide per l'Approvazione di Nuovi Prodotti oltre Spritam®       | 80 |
| 6.4                                             | Proposte e Trend Regolatori Futuri                              | 82 |
| <b>Conclusione e Prospettive Future</b>         |                                                                 | 86 |
| <b>Bibliografia &amp; Sitografia</b>            |                                                                 | 88 |
| <b>Ringraziamenti</b>                           |                                                                 | 98 |

## LISTA ACRONIMI

- 3DP Three-Dimensional Printing
- AIC Autorizzazione all'Immissione in Commercio
- AM Additive Manufacturing
- API Active Pharmaceutical Ingredient
- ASTM American Society for Testing and Materials
- BJ-3DP Binder Jetting-3DPrinting
- BP British Pharmacopoeia
- CAD Computer-Aided Design
- CMAs Critical Material Attributes
- CPPs Critical Process Parameters
- CQAs Critical Quality Attributes
- DED Directed Energy Deposition
- DoP Drop-on-Powder
- DPE Direct Powder Extrusion
- DSC Differential Scanning Calorimetry
- EMA European Medicines Agency
- FDA Food and Drug Administration
- FDM Fused Deposition Modelling
- GMP Good Manufacturing Practises
- HME Hot-Melt Extrusion
- HPC Hydroxypropyl Cellulose
- HPLC High-Performance Liquid Chromatography
- HPMC Hydroxypropyl Methyl Cellulose
- ICH International Council for Harmonization
- IDT Instant-Dissolving Tablets
- ISO International Organization for Standardization
- JP Japanese Pharmacopoeia
- MED Melt Extrusion Deposition
- MEX Material Extrusion

- MHRA Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- MIT Massachusetts Institute of Technology
- MJ Material Jetting
- NIR Near-Infrared
- ODF Orodispersible Films
- ODT Orally Disintegrating Tablets
- PAM Pressure Assisted Microsyringe Extrusion
- PAT Process Analytical Technologies
- PBF Powder Bed Fusion
- PBPK Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling
- PEG Polyethylene Glycol
- Ph. Eur. European Pharmacopoeia
- PVA Polyvinyl Alcohol
- QbD Quality by Design
- QbT Quality by Testing
- RTRT Real Time Release Testing
- SL Sheet Lamination
- SLA Stereolithography
- SLS Selective Laser Sintering
- SSE Semi-Solid Extrusion
- STL Standard Tessellation / Triangle Language
- TPP Target Product Profile
- USP United States Pharmacopeia
- VP VAT photo-polymerization
- X $\mu$ CT X-ray Micro-Computed Tomography
- XRD X-Ray Diffraction

## INTRODUZIONE

Nel contesto del progressivo mutamento dei paradigmi produttivi che caratterizza l'industria farmaceutica contemporanea, la stampa tridimensionale (3D Printing), espressione emblematica della Manifattura Additiva (AM), si presenta come una delle innovazioni più significative degli ultimi anni, in grado di ridefinire profondamente non solo i tradizionali processi produttivi ma il modo stesso di concepire la progettazione e la realizzazione delle forme di dosaggio.

In ambito farmaceutico, questa tecnologia assume una particolare rilevanza in quanto si inserisce nel passaggio da un modello terapeutico standardizzato, basato su forme farmaceutiche “taglia unica”, a un approccio sempre più orientato alla medicina personalizzata e alla centralità del paziente.

Le formulazioni orali solide convenzionali, pur costituendo lo standard di riferimento della farmacoterapia per via della loro stabilità, economicità e facilità di somministrazione, evidenziano limiti strutturali nella gestione della variabilità fisiopatologica interindividuale, soprattutto in popolazioni fragili come pazienti pediatriche, geriatriche e polimedicate, nei quali esigenze specifiche di dosaggio, deglutizione e aderenza alla terapia non risultano sempre adeguatamente soddisfatte.

Le tecnologie di stampa 3D stanno tracciando nuovi percorsi nella progettazione di forme farmaceutiche personalizzate, la cui architettura può essere calibrata sulle esigenze specifiche del paziente in termini di dosaggio, geometria strutturale e cinetica di rilascio di uno o più principi attivi (API). Una simile flessibilità formulativa promette di incrementare significativamente l'efficacia del trattamento e la successiva risposta clinica, offrendo un presidio cruciale nella gestione di patologie croniche o quadri clinici complessi che esigono regimi terapeutici flessibili.

Tuttavia, la traslazione tecnologica di queste piattaforme dai laboratori di ricerca alle linee industriali e alla pratica farmaceutica corrente non si è ancora compiuta. Il divario tra la validità concettuale dei modelli e la loro effettiva implementazione nella produzione è difatti riconducibile a vincoli stringenti che costellano l'intero ciclo di sviluppo del medicinale. In questo scenario, le maggiori limitazioni risiedono nella scarsità di polimeri ed eccipienti di grado regolatorio validati per la AM, nella suscettibilità degli API a fenomeni di degradazione chimico-fisica sotto gli stress termomeccanici di processo e nella complessità insita nel garantire rigidi standard di uniformità di contenuto e riproducibilità quantitativa tra i lotti.

Queste incertezze operative si scontrano, infine, con un panorama normativo ancora fluido e lacunoso, caratterizzato dall'assenza di linee guida armonizzate e protocolli ufficiali specificamente modellati sulle peculiarità e sulle dinamiche della AM.

Muovendo da queste premesse, il presente lavoro di tesi intende analizzare in modo critico e sistematico la stampa 3D come modello emergente nel settore farmaceutico, cercando di fare luce sulle cause che ne frenano la diffusione su larga scala. Nello specifico, l'indagine si concentra sulla progettazione di forme farmaceutiche orali solide avanzate, approfondendo gli ostacoli di natura tecnologica, formulativa, produttiva, etica e normativa.

Il fulcro analitico di questo quadro è rappresentato dal caso studio di Spritam®, il primo farmaco orale stampato in 3D approvato nel 2015 dalla Food and Drug Administration (FDA) e un *unicum* nel panorama farmaceutico dal momento che è, a oggi, il solo farmaco orale stampato in 3D ad aver completato con successo l'intero iter regolatorio.

Tale eccezionalità solleva una questione critica di primaria importanza, ovvero perché, a distanza di oltre un decennio, non si sia assistito all'approvazione e alla diffusione di altri prodotti. In quest'ottica, Spritam® emerge quale prova tangibile delle potenzialità della stampa 3D e chiaro riferimento ai limiti che, al momento, le impediscono di affermarsi pienamente come realtà consolidata nell'industria farmaceutica.

## CAPITOLO 1

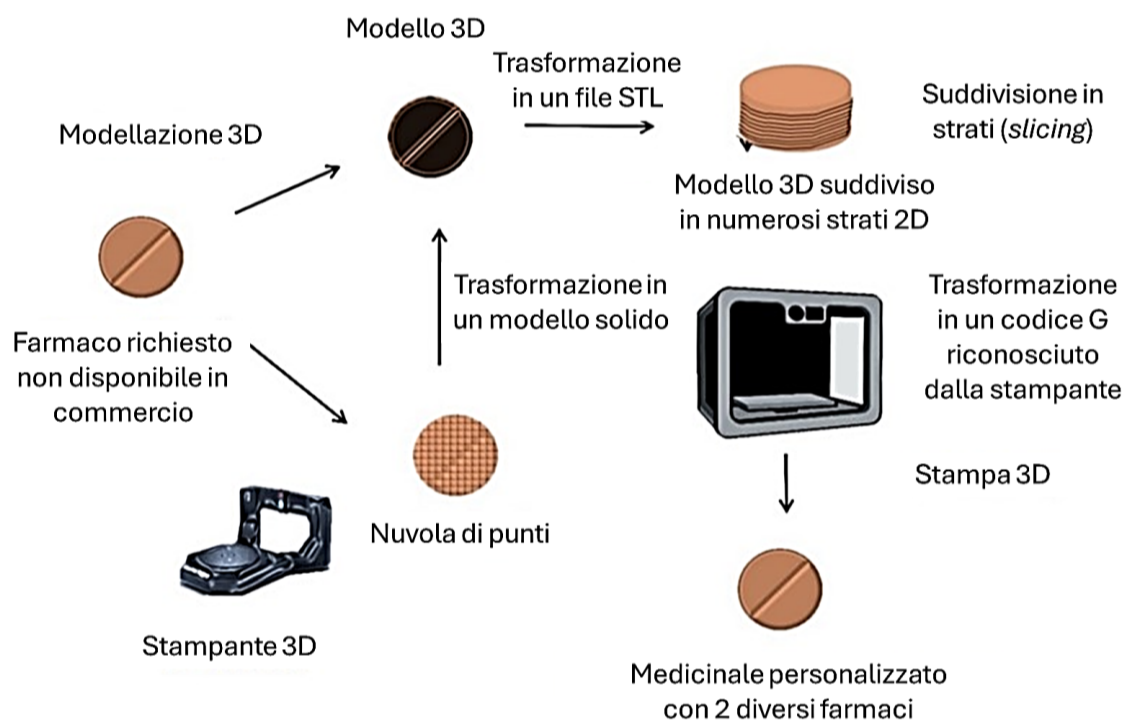
### PANORAMICA DELLA STAMPA 3D IN AMBITO FARMACEUTICO

#### 1.1 Definizione di Stampa 3D e Principi della Produzione additiva

La tecnologia di Stampa 3D, nota anche come Produzione Additiva (AM), è un processo innovativo basato sulla deposizione sequenziale di materiale, strato dopo strato (*layer-by-layer*), per realizzare oggetti tridimensionali a partire da un modello digitale di Progettazione Assistita da Computer (CAD), **Figura 1**.

Il *workflow* della stampa 3D prevede che il software CAD, contenente tutte le informazioni essenziali per la costruzione dell'oggetto, converta il modello 3D in un file STL (Standard Tessellation / Triangle Language) o in un altro formato compatibile con le stampanti.

Successivamente, il file STL viene sottoposto a *slicing*, operazione deputata alla conversione dell'oggetto in strati 2D e alla creazione delle istruzioni di stampa in codice G [1]. Questo sarà caricato sulla stampante 3D, che guida i movimenti dei componenti per ottenere il prodotto finito.



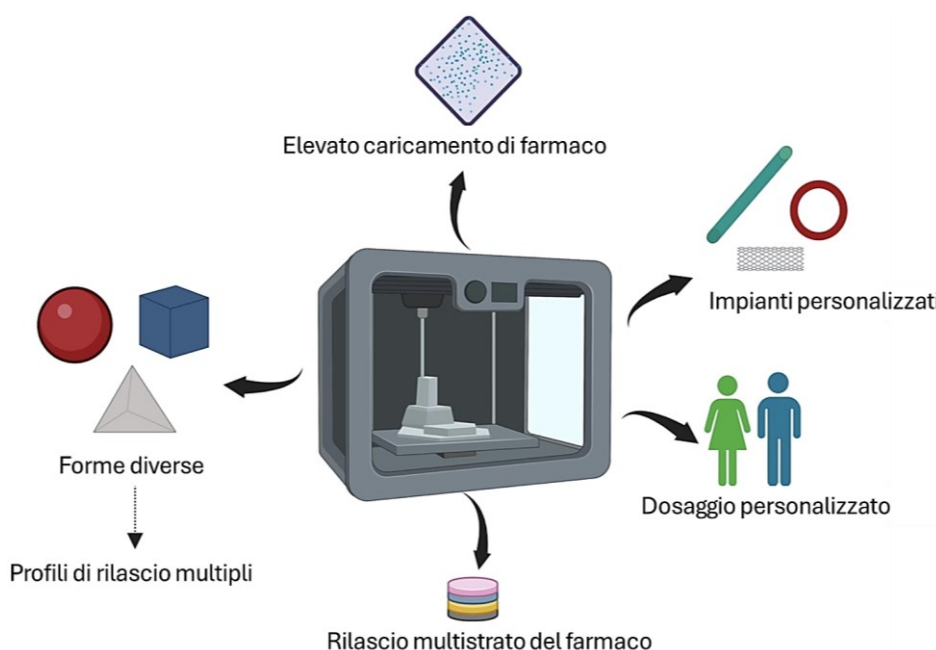
**Figura 1** - Rappresentazione schematica del processo di stampa 3D di una compressa. Immagine tratta e adattata da Lamprou et al., 2023 [2].

L'evoluzione della stampa tridimensionale (3D) ha avuto inizio negli anni '70 del XX secolo fino a raggiungere una tappa importante nel 1987 con Chuck Hull che sviluppò la Stereolitografia (SLA), prima tecnologia resa disponibile in commercio e basata sulla fotopolimerizzazione della resina liquida mediante luce ultravioletta. Alla fine degli anni '80 Scott Crump depositò un brevetto per la Modellazione a Deposizione Fusa (FDM), tecnica che utilizzava materiale termoplastico per la preparazione degli oggetti [3].

La stampa tridimensionale (3DP) rappresenta una tecnologia emergente con applicazioni in numerosi ambiti e, in particolare, nel settore della produzione farmaceutica si configura come un approccio altamente rivoluzionario. Offrendo flessibilità e adattabilità, risponde perfettamente al nuovo modello di assistenza sanitaria, sempre più proiettata verso terapie personalizzate.

Come illustrato nella **Figura 2**, la stampa 3D consente la fabbricazione di forme di dosaggio esclusive che si contraddistinguono per specifiche combinazioni di principi attivi farmaceutici (API), geometrie strutturali complesse e profili di rilascio modulabili. Tali peculiarità permettono la progettazione di sistemi terapeutici formulati *ad hoc*, in grado di far fronte alle esigenze cliniche del singolo paziente in relazione a variabili quali età, sesso, peso corporeo, funzionalità d'organo e gravità della patologia.

Questi requisiti risultano difficili, e in alcuni casi impossibili, da soddisfare mediante le tecniche di produzione farmaceutica convenzionali, basate su processi standardizzati e su larga scala, riconducibili al paradigma “one-size-fits-all” [4].



**Figura 2** - Rappresentazione delle proprietà personalizzabili che le tecnologie di stampa 3D possono offrire nei prodotti realizzati per la somministrazione di farmaci. Immagine tratta e adattata da Mathew et al., 2020 [5].

## **1.2 Classificazione delle Tecnologie di Stampa 3D per la Produzione di Medicinali Orali**

Sulla base delle Linee Guida emanate dall'*American Society for Testing and Materials (ASTM)* e dall'*International Organization for Standardization (ISO)*, i processi di produzione additiva sono distinti in sette categorie principali: Powder Bed Fusion (PBF) - **Fusione su letto di polvere**; Material Extrusion (MEX) - **Estrusione di materiale**; VAT photo-polymerization (VP) - **Fotopolimerizzazione in vasca**; Material Jetting (MJ) - **a Getto di Materiale**; Binder Jetting-3DPrinting (BJ-3DP) - **a Getto di Legante**; Sheet Lamination (SL) - **Laminazione di Fogli**; Directed Energy Deposition (DED) - **Deposizione Diretta di Energia** [6].

Questa classificazione prende in esame fattori quali il principio di funzionamento, il tipo di materiale utilizzato e il meccanismo di solidificazione del sistema trascurando aspetti critici per la produzione di forme farmaceutiche solide orali, tra cui la compatibilità con i principi attivi, la sicurezza degli eccipienti e l'idoneità del processo produttivo.

Pertanto, nel contesto della tecnologia farmaceutica è preferibile classificare le principali tecnologie di stampa 3D considerando lo stato fisico del materiale di partenza e le condizioni operative del processo, parametri che influenzano direttamente la stabilità del principio attivo e le proprietà del prodotto finale.

Nei **sistemi basati su polveri** rientrano il Binder Jetting Printing (BJ-3DP) e la Sinterizzazione Laser Selettiva (SLS). Le **tecnologie basate sull'estrusione** comprendono invece il Fused Deposition Modelling (FDM), noto anche come Modellazione a Deposizione Fusa, il Semi-Solid Extrusion (SSE), definito anche Pressure Assisted Microsyringe Extrusion (PAM), e il Direct Powder Extrusion (DPE). Infine, tra i **sistemi che utilizzano resine liquide fotopolimerizzabili** si annoverano la Stereolithography (SLA), o Stereolitografia, e l'Inkjet Printing [7].

Tra le diverse tecniche di stampa 3D analizzate, il Binder Jetting Printing (BJ-3DP) si distingue per essere l'unico esempio concreto di traduzione industriale della produzione additiva per la formulazione e fabbricazione di forme farmaceutiche solide orali.

Ne è prova la tecnologia ZipDose®, sviluppata da Aprecia Pharmaceuticals, che sfrutta un processo di stampa 3D a getto di legante per ottenere compresse con elevato contenuto di principio attivo, elevata porosità e rapida disintegrazione.

Questa piattaforma ha reso possibile la realizzazione pionieristica di Spritam®, il primo farmaco stampato in 3D approvato per uso clinico nel 2015 dalla U.S. Food and Drug Administration [8].

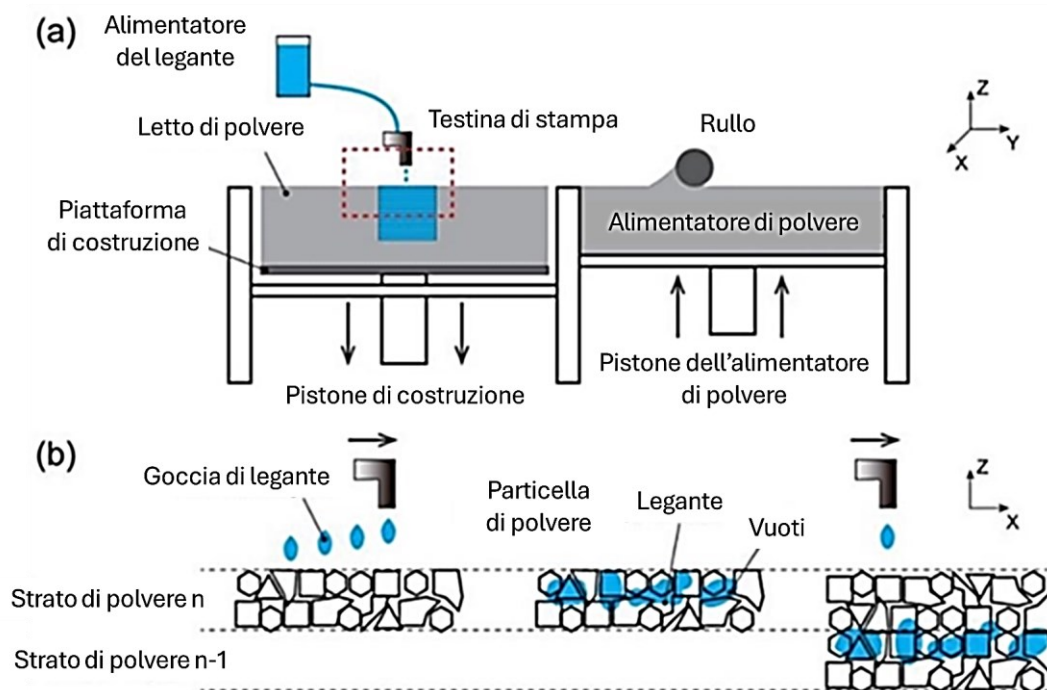
### **1.2.1 Binder Jetting Printing**

La stampa 3D a getto di legante o Powder Bed Printing (BJ-3DP) è una tecnica di produzione additiva inventata al Massachusetts Institute of Technology (MIT) e brevettata da Emanuel Sachs nel 1993.

Il sistema completo di BJ-3DP si compone di: un software di progettazione del modello, un ugello o testina di stampa, un rullo di distribuzione della polvere, una cartuccia d'inchiostro contenente il liquido di stampa, una piattaforma di alimentazione della polvere, una piattaforma di stampa e un dispositivo di raccolta della polvere, **Figura 3**.

Un sottile strato di polvere viene distribuito uniformemente sulla console della stampante tramite un rullo controllato da computer. L'ugello o testina di stampa, muovendosi lungo gli assi X-Y, deposita in modo selettivo minuscole goccioline di una soluzione legante liquida (generalmente di natura polimerica) o di farmaco sul letto di polvere a velocità specifica nelle regioni corrispondenti alla geometria desiderata. Il liquido di stampa può essere acquoso, organico o una miscela di due o più solventi organici ed è in grado di riempire lo spazio tra i materiali in polvere e legare insieme le particelle di polvere.

Dopo la stampa di ogni strato solidificato, la console si abbassa lungo l'asse Z, la piattaforma di alimentazione della polvere si solleva, il rullo di distribuzione della polvere ruota per stendere un nuovo strato di polvere e il processo di deposizione a getto si ripete fino al completamento dell'oggetto tridimensionale desiderato [9].



**Figura 3** - Schema del processo 3DP: (a) illustrazione del sistema di stampa a getto d'inchiostro 3DP, (b) ingrandimento della testina di stampa (*print head*), area indicata nel rettangolo rosso, sito in cui avviene l'interazione tra il letto di polvere e la soluzione legante. Immagine tratta e adattata da Xia et al., 2016 [10].

Laddove questo metodo sia impiegato per la produzione di forme farmaceutiche, è opportuno valutare i fattori relativi alla testina di stampa, al legante, alla polvere e ai parametri di stampa. In ambito farmaceutico, il BJ-3DP presenta caratteristiche peculiari che lo distinguono da altre tecnologie di stampa 3D, in particolare per quanto riguarda la natura dei materiali impiegati e le condizioni operative del processo.

Un aspetto rilevante è rappresentato dall'utilizzo di polveri ed eccipienti analoghi a quelli impiegati nei processi convenzionali di produzione di compresse, il che facilita l'integrazione della tecnologia nei contesti farmaceutici esistenti. Inoltre, a differenza dei sistemi basati sull'estrusione, il BJ-3DP non richiede fasi preliminari di trasformazione della materia prima, come la produzione di filamenti, rendendo il processo produttivo più semplice, veloce e diretto.

Sotto il profilo formulativo, l'efficacia del sistema risiede nella stretta interconnessione tra gli Attributi Critici dei Materiali (Critical Material Attributes, CMAs), i Parametri Critici di Processo (Critical Process Parameters, CPPs) e la loro comune ricaduta sulle caratteristiche di qualità del prodotto finale (Critical Quality Attributes, CQAs).

Sul fronte dei solidi, variabili quali la geometria e la dimensione delle particelle, con una netta preferenza per le morfologie sferiche, la distribuzione granulometrica e la densità *bulk* condizionano la stesura del letto polverulento e la definizione dei dettagli. La scorrevolezza della frazione solida si configura dunque come un prerequisito tecnologico vincolante, indispensabile sia per garantire la stesura di strati sottili e omogenei, sia per ottimizzare le successive operazioni di rimozione delle polveri esauste (*de-powdering*).

Sul versante liquido, è fondamentale effettuare un controllo reologico dal momento che la cinetica di eiezione dall'ugello e la stabilità della goccia sono governate dalle proprietà di viscosità, densità e tensione superficiale del legante. Queste grandezze chimico-fisiche, unitamente al grado di saturazione impostato, determinano i fenomeni di capillarità e bagnabilità all'interfaccia solido-liquido, pilotando l'esatto grado di compenetrazione del fluido all'interno del letto particolato.

In quest'ottica, la sintonizzazione ottimale di queste variabili di processo si configura come il vero fulcro dello sviluppo formulativo. Variabili quali il diametro dell'ugello, la velocità del rullo e le caratteristiche delle goccioline (volume, velocità di espulsione e distanza) influenzano direttamente l'uniformità di deposizione e la coesione delle stesure tra gli strati. Un controllo non adeguato di tali condizioni operative può determinare ostruzione delle testine di stampa con conseguente stampa incompleta e difetti nel prodotto finale, tra cui scarsa adesione degli strati che possono presentare spessore variabile, variazioni di dosaggio, elevato contenuto di umidità residua e ridotta integrità strutturale.

Un ulteriore elemento distintivo del Binder Jetting (BJ-3DP) riguarda le modalità di incorporazione del principio attivo (API), che può essere disperso nella miscela in polvere oppure disciolto nel legante liquido. Tale scelta dipende principalmente dalla stabilità chimico-fisica dell'API e dalla sua compatibilità con il processo di stampa. Malgrado ciò, questa flessibilità introduce anche potenziali criticità, tra cui fenomeni di degradazione, cristallizzazione o distribuzione non uniforme del farmaco, con conseguente impatto sulle prestazioni biofarmaceutiche del prodotto (es. velocità irregolare di rilascio del principio attivo).

Dal punto di vista operativo, uno dei principali vantaggi del BJ-3DP risiede nell'assenza di elevate temperature o sorgenti energetiche intense (es. laser), rendendo questa tecnologia particolarmente adatta alla lavorazione di principi attivi termolabili. Questa specifica architettura di processo sfrutta la frazione di polvere non legata come una vera e propria impalcatura naturale.

Tale fenomeno non solo azzerava il bisogno di supporti strutturali ausiliari, ma garantisce margini di flessibilità progettuale decisamente superiori rispetto alle metodiche tradizionali. Tuttavia, i prodotti ottenuti mediante BJ-3DP presentano generalmente una ridotta resistenza meccanica, motivo per cui in genere non sono prontamente disponibili all'uso ma richiedono fasi di *post-processing*, quali essiccazione controllata e rimozione della polvere non legata, necessarie per garantire stabilità, uniformità e riproducibilità.

Sebbene tali operazioni consentano anche il recupero e il riutilizzo della polvere non utilizzata, con un impatto notevole sulla perdita delle materie prime e sui costi, esse introducono ulteriori variabili di processo che possono influenzare la qualità del prodotto.

Un ultimo nodo critico risiede nella finitura superficiale dei manufatti che, a dispetto delle elevate risoluzioni nominali della tecnologia, può rivelarsi meno definita rispetto ad altri approcci additivi; la stessa accuratezza geometrica risente inevitabilmente di fenomeni spuri quali la diffusione laterale del legante e la disomogeneità nella distribuzione delle polveri. A queste complessità si somma la spiccata fragilità intrinseca delle matrici appena stampate, un vincolo tecnologico rilevante che impone spesso interventi di *post-processing* o consolidamento termico per poterne riscattare le proprietà meccaniche, conferendo resistenza e integrità fisica al sistema farmaceutico [11].

I prodotti realizzati mediante BJ-3DP si contraddistinguono per l'elevata porosità della struttura ottenuta secondo il principio della "produzione a strati e sovrapposizione strato per strato". Questa peculiarità rende possibile formulare compresse orali a rapida disgregazione e con elevato contenuto di principio attivo come Spritam®, formulazione che può incorporare fino a 1000 mg di Levetiracetam e si dissolve in bocca in 11 secondi solo con una piccola quantità di saliva.

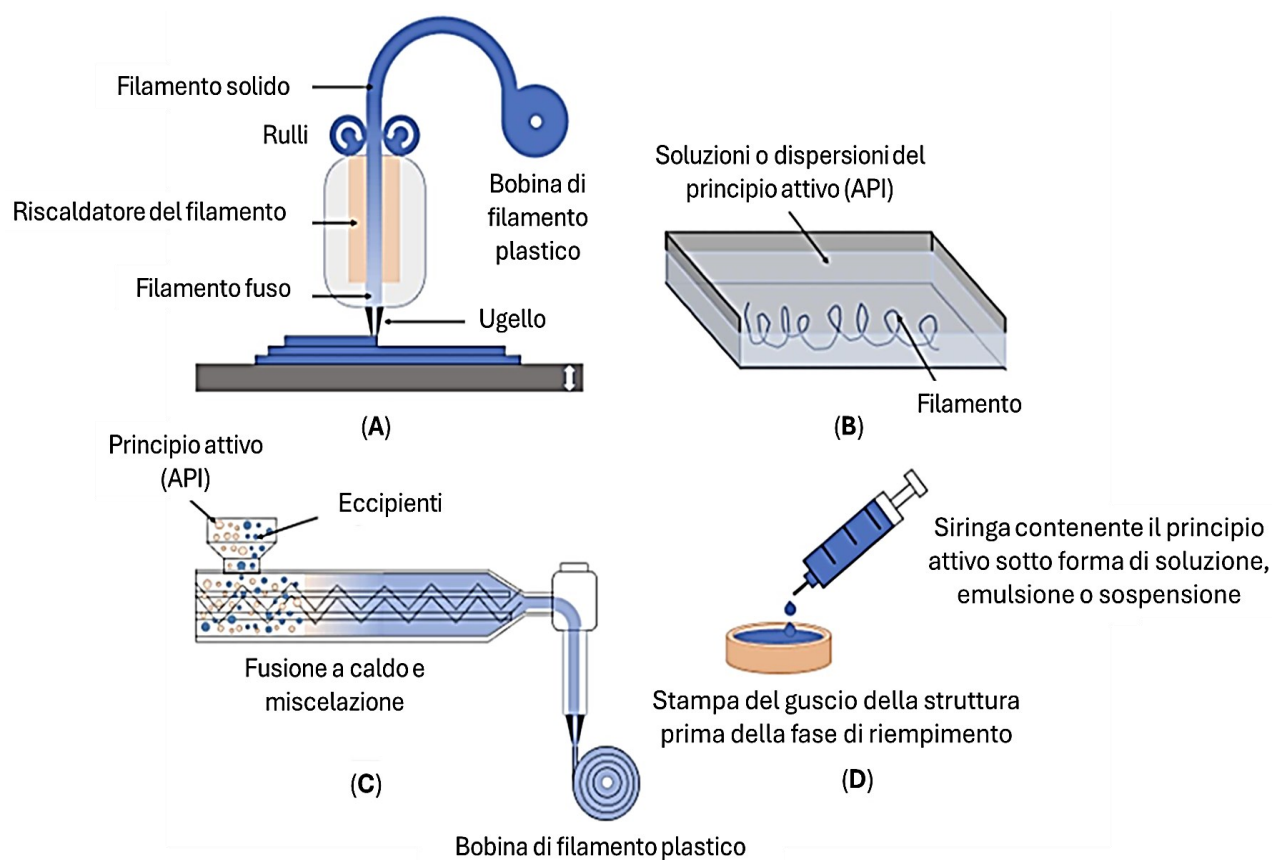
Questa tecnologia di stampa 3D consente la creazione di formulazioni a rilascio controllato, prodotti farmaceutici con struttura interna fine e precisa, forme farmaceutiche con geometrie elaborate e compresse multistrato personalizzate [12].

### **1.2.2 Fused Deposition Modelling**

Tra i sistemi di stampa 3D basati sul meccanismo di estrusione, la Modellazione a Deposizione Fusa (FDM) rappresenta uno degli approcci maggiormente studiati in ambito farmaceutico, insieme alla Semi-Solid Extrusion (SSE) e alla Direct Powder Extrusion (DPE).

Come riportato in **Figura 4 (A)**, la FDM si basa su un processo di estrusione in cui un filamento polimerico viene riscaldato fino a raggiungere uno stato fuso viscoso e successivamente depositato strato per strato su una piattaforma di stampa, secondo una geometria definita digitalmente. Il modello tridimensionale della forma farmaceutica viene inizialmente progettato mediante sistemi di Computer-Aided Design (CAD) e successivamente convertito in un file in formato STL, che viene elaborato dal software della stampante per generare una sequenza di istruzioni stratificate per la costruzione dell'oggetto.

Il filamento polimerico contenente il farmaco viene estruso da due rulli attraverso un ugello ad alta temperatura, e la testina di stampa si sposta nella direzione degli assi X-Y sotto il controllo del software. Dopo aver completato uno strato di stampa, la piattaforma di stampa scende lungo l'asse Z e risale di una distanza pari allo spessore di uno strato per procedere nuovamente con la stesura del successivo. Il materiale viene estruso strato dopo strato su una piattaforma di costruzione per poi solidificarsi a contatto con la piastra di costruzione dando luogo alla forma farmaceutica 3D.



**Figura 4** - Schema del principio operativo della tecnologia Fused Deposition Modelling (FDM) e delle principali strategie di preparazione delle forme farmaceutiche.

(A) Meccanismo di deposizione FDM tramite fusione ed estrusione di polimeri termoplastici; (B) caricamento del farmaco sul filamento polimerico mediante impregnazione per immersione; (C) *workflow* integrato di Hot-Melt Extrusion (HME) e FDM per l'estrusione diretta di filamenti medicati; (D) fabbricazione di geometrie cave destinate al successivo riempimento posologico. Sebbene tali approcci riflettano la spiccata versatilità della piattaforma FDM, emergono parallelamente i vincoli formulativi e operativi associati all'efficienza di incorporazione dell'API e alla riproducibilità del processo. Immagine tratta e adattata da Wang et al., 2023 [13].

Un elemento distintivo della FDM è rappresentato dalla necessità di preparare preventivamente filamenti contenenti il principio attivo (API), i quali devono possedere adeguate proprietà meccaniche e termiche per assicurare una corretta alimentazione nel sistema. L'incorporazione dell'API può avvenire mediante diverse strategie, tra cui l'immersione del filamento in soluzioni o sospensioni contenenti il farmaco, **Figura 4 (B)**, oppure, più comunemente, attraverso l'estrusione a caldo (Hot Melt Extrusion, HME), tecnica che consente di ottenere una dispersione solida del principio attivo all'interno della matrice polimerica, **Figura 4 (C)**.

L'accoppiamento in linea tra HME e FDM offre un'efficace risposta ingegneristica nella manifattura avanzata, poiché getta le basi per una filiera continua, altamente automatizzata e ottimizzata per l'incremento biofarmaceutico di API scarsamente idrosolubili mediante formazione di dispersioni solide amorfe. Il prezzo di questa flessibilità operativa è tuttavia rappresentato da una spiccata complessità nella progettazione della matrice polimerica e da una stratificazione delle variabili formulative.

Per assicurare un comportamento reologico compatibile con le severe sollecitazioni di taglio delle due distinte fasi estrusive, quali la formatura iniziale del filamento e la sua successiva rifusione nell'ugello della stampante, diventa indispensabile uno screening rigoroso e una calibrazione millimetrica di additivi ausiliari quali plastificanti e agenti lubrificanti. Queste molecole chiave si configurano come elementi cruciali non solo per fluidificare il fuso polimerico, ma per garantire l'estrudibilità e la stabilità meccanica del sistema multicomponente lungo l'intero ciclo di deposizione additiva.

I *Critical Process Parameters* (CPPs) della FDM includono le dimensioni e la geometria del prodotto, la densità e lo schema di riempimento, la velocità di stampa, la temperatura dell'ugello e del letto di stampa, nonché il numero di teste di estrusione. È stato infatti dimostrato che la velocità di stampa influisce direttamente sull'uniformità di massa e sulla porosità delle forme farmaceutiche.

La temperatura dell'ugello, strettamente legata alle proprietà termiche del filamento, richiede particolare attenzione: l'esposizione a calore elevato costituisce uno dei principali limiti della FDM, poiché può degradare termicamente il principio attivo, compromettendo qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto finale. Sebbene l'impiego di eccipienti mirati possa abbassare le temperature di lavoro, il processo resta fortemente vincolante per i farmaci termolabili [13].

Un ulteriore aspetto critico riguarda la contenuta capacità di carico del principio attivo nei filamenti. In particolare, i metodi basati sulla diffusione passiva del farmaco all'interno del filamento risultano poco efficienti, richiedono tempi prolungati con basse percentuali di incorporazione. Strategie alternative prevedono la realizzazione di strutture cave stampate e successivamente riempite con l'API, un approccio che offre una maggiore flessibilità nella progettazione dei sistemi di rilascio, ma rende il processo produttivo più articolato, **Figura 4 (D)**.

Nonostante tali limitazioni, la Modellazione a Deposizione Fusa (FDM) offre numerosi vantaggi, tra cui la relativa semplicità operativa, il basso costo delle apparecchiature e la possibilità di controllare in modo preciso parametri strutturali quali densità, porosità e spessore delle pareti, permettendo lo sviluppo di sistemi a rilascio immediato, controllato o pulsatile, nonché di forme multifarmaco ("*polypills*").

Rispetto alle piattaforme di Manifattura Additiva (AM) che richiedono laboriosi interventi di finitura o consolidamento, la FDM esige un numero marginale di operazioni post-stampa. Questa spiccata semplificazione a valle del processo agisce da catalizzatore sull'efficienza complessiva del ciclo produttivo, ottimizzando le tempistiche di rilascio del prodotto e contenendo, di riflesso, gli oneri finanziari associati alla fabbricazione.

La crescente disponibilità di stampanti FDM economiche, unitamente alla loro facilità d'uso, portabilità e ai minimi requisiti di manutenzione, ne favorisce l'implementazione in contesti locali o su piccola scala, quali le farmacie galeniche e ospedaliere.

In queste realtà, la possibilità di controllare agevolmente la composizione del sistema (principio attivo ed eccipienti), il design della forma farmaceutica e il dosaggio consente di rispondere in maniera più flessibile alle esigenze terapeutiche individuali, sposando pienamente i principi della medicina personalizzata.

Inoltre, la natura *on demand* della produzione mediante FDM offre potenziali vantaggi anche dal punto di vista logistico ed economico. La coincidenza tra il luogo di produzione e la distribuzione potrebbe infatti ridurre la necessità di infrastrutture complesse per lo stoccaggio e la *supply chain*, con un conseguente abbattimento dei costi associati al confezionamento, alla dispensazione e alla gestione delle scorte. In tale prospettiva, la produzione decentralizzata potrebbe contribuire a mitigare problematiche legate alla carenza di farmaci, in particolare in scenari clinici caratterizzati da ridotte alternative terapeutiche.

I vincoli strutturali e tecnologici intrinseci al sistema FDM ne condizionano l'impiego su larga scala, costringendo la tecnologia a fare i conti con precise criticità meccaniche e reologiche. Il limite più evidente risiede nell'architettura stratificata del manufatto: la deposizione strato su strato genera intrinsecamente linee di discontinuità interlaminare e marcata anisotropia. Sotto l'azione di sollecitazioni esterne (stress da taglio, flessione o compressione), queste interfacce tra i filamenti estrusi si comportano come veri e propri punti di innesco per fessurazioni o rotture, mettendo a rischio l'integrità posologica del sistema.

Parallelamente, la precisione dimensionale sconta una tolleranza più grossolana rispetto a piattaforme a fotopolimerizzazione quali la Stereolitografia (SLA). Questo deficit si traduce in difetti macroscopici di finitura e in una spiccata rugosità superficiale; un'irregolarità morfologica non solo estetica, ma capace di alterare l'area superficiale specifica esposta all'ambiente biologico, impattando direttamente sulle cinetiche di dissoluzione e disaggregazione del farmaco.

Un simile bilancio tecnologico configura la FDM non come una soluzione manifatturiera universale, bensì come uno strumento di nicchia altamente versatile, dove la snellezza operativa compensa i limiti geometrici in contesti di medicina personalizzata o nello sviluppo di micro-lotti clinici che esigono tempi rapidi di risposta.

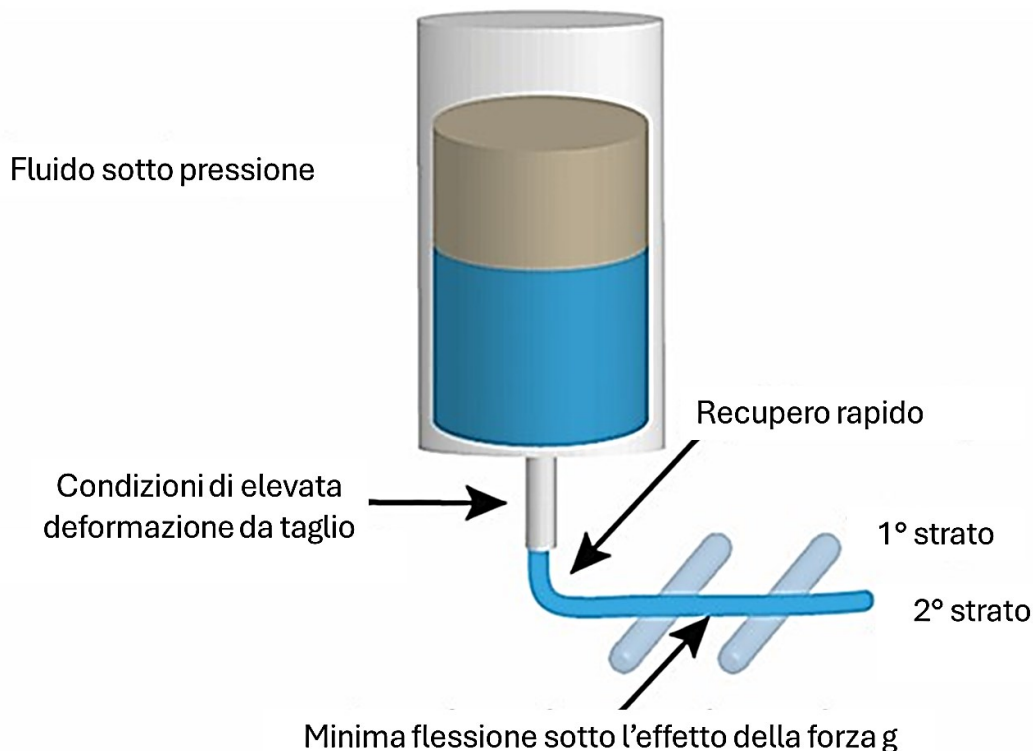
Ad ogni modo, le limitazioni legate alla qualità del prodotto, alla precisione e alle proprietà meccaniche evidenziano una distanza ancora significativa rispetto ai requisiti formulativi e regolatori richiesti per una piena integrazione nei processi produttivi farmaceutici industriali [14].

### 1.2.3 Semi-Solid Extrusion

L'Estrusione Semisolida (SSE), conosciuta anche come estrusione con microsiringa assistita da pressione (PAM), è una tecnologia di produzione additiva fondata sulla FDM, da cui si differenzia per la natura semisolida o semifusa del materiale di stampa.

Questo metodo prevede che un sistema pneumatico, meccanico o a solenoide si sposti sulla piastra di costruzione e, attraverso una siringa di dimensioni definite, estruda sequenzialmente strato dopo strato il materiale semisolido (gel o pasta) lungo una traiettoria prestabilita dal modello digitale, **Figura 5**. Questi strati vengono impilati uno sopra l'altro fino alla stampa del prodotto tridimensionale e si solidificano in seguito al raffreddamento o all'evaporazione del solvente.

Per ottenere una stampa di successo mediante la tecnologia SSE, principi attivi (API) ed eccipienti selezionati con attenzione vengono tipicamente sciolti o dispersi in rapporto ideale all'interno di una matrice in gel o in una pasta prima della stampa fino a raggiungere una viscosità e proprietà reologiche ideali.



**Figura 5** - Schema rappresentativo del processo di Semi-Solid Extrusion (SSE), basato sull'estrusione di materiali semisolidi attraverso un ugello sotto pressione, evidenziando le principali criticità reologiche che condizionano il controllo del flusso, la deposizione stratificata e la stabilità strutturale del prodotto. Immagine tratta e adattata da Seoane-Viaño et al., 2021 [15].

Il materiale contenuto nella siringa deve essere erogato attraverso un ugello di un preciso diametro a flusso costante per ottenere la deposizione continua di un filamento omogeneo. Pertanto, per generare un flusso continuo durante l'estrusione, è richiesto un comportamento pseudoplastico senza tissotropia, che si traduce con: un'elevata viscosità a riposo all'interno della siringa, una riduzione della viscosità da cui deriva una maggiore fluidità con l'applicazione di uno sforzo di taglio, e un rapido recupero della viscosità dopo il processo di stampa.

Questi requisiti prevengono la formazione di goccioline discontinue, un eccessivo riempimento e deformazione dei filamenti durante la solidificazione o addirittura l'ostruzione dell'ugello di stampa. Altri parametri importanti che entrano in gioco in questo processo di stampa sono: il diametro (preferibilmente il più piccolo disponibile) e la velocità di avanzamento dell'ugello, la posizione della testina di stampa, la velocità di estrusione, la temperatura di stampa, la distanza tra l'ugello e la piastra di costruzione [15].

Ottimizzare il materiale di partenza rappresenta un'azione imprescindibile per assicurare un'elevata fedeltà nella riproduzione del progetto CAD originale e di conseguenza la qualità del prodotto finale. A fronte delle tecniche di estrusione convenzionali, l'Estrusione Semi-solidi (SSE) si presenta come un metodo efficiente, in grado di ridurre il consumo energetico e lo spreco di materiale.

Questa tecnica richiede spesso fasi di post-elaborazione come essiccazione, polimerizzazione post-stampa sotto luce UV o raffreddamento, le quali, a seconda dello stato fisico del materiale di partenza, possono talvolta determinare restringimento, deformazione o persino il collasso della struttura. Grazie all'assenza di requisiti di alta temperatura, la SSE consente la stampa 3D di prodotti contenenti macromolecole e principi attivi farmaceutici (API) termosensibili poiché è in grado di preservarne integrità ed efficacia.

Dal punto di vista delle proprietà del prodotto, le forme ottenute mediante tale tecnica presentano generalmente una porosità intermedia rispetto a quelle realizzate tramite Binder Jetting (BJ-3DP) e FDM e una bassa risoluzione perché le testine di stampa devono essere sufficientemente grandi per gestire l'elevata viscosità dei materiali [16].

La sua bassa temperatura di stampa, l'elevata capacità di carico del farmaco e la facile sostituzione dei materiali di consumo rendono questo procedimento particolarmente versatile nella produzione farmaceutica su piccola e larga scala. Si ammette infatti lo sviluppo di varie forme di dosaggio con personalizzazione della dose, quali compresse a rilascio controllato e immediato, compresse orodispersibili, compresse gastroresistenti e compresse multicompartimento (polipillole).

Rispetto alla tecnologia FDM, la SSE ha una temperatura di stampa inferiore e utilizza un materiale semisolido adatto alla preparazione di compresse masticabili, migliorando notevolmente l'aderenza alla terapia nei pazienti pediatrici e pazienti affetti da disfagia.

Inoltre, utilizzando la SSE è stato anche possibile stampare forme farmaceutiche a base lipidica con diverse geometrie, da somministrare per via orale o rettale sotto forma di supposte, e pellicole disperdibili per via orale (ODF) [17].

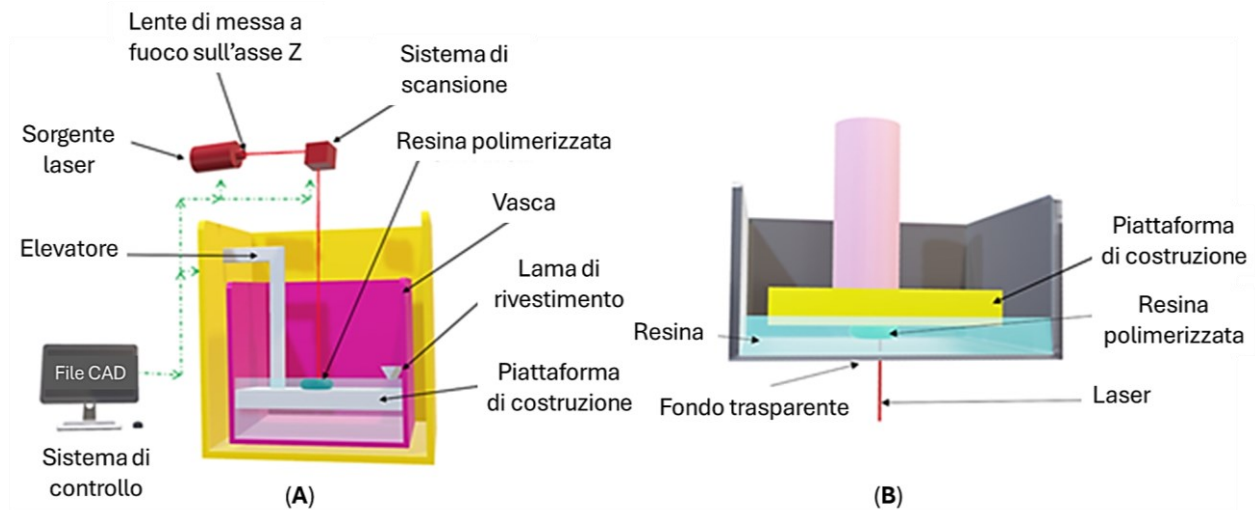
#### **1.2.4 Stereolithography**

La Stereolitografia (SLA) si configura come una delle principali tecnologie di Produzione Additiva (AM) basate sulla fotopolimerizzazione in vasca (Vat-photopolymerization). Tra le diverse declinazioni di tale approccio (DLP, CLIP e TPP), la SLA riveste un ruolo di primaria rilevanza storica e tecnologica, essendo stata la prima metodologia sviluppata, a seguito del brevetto introdotto da Charles Hull nel 1984.

Il principio operativo della SLA si fonda sull'impiego di un singolo raggio laser UV, opportunamente focalizzato e controllato da sistemi di controllo computerizzati, che induce la fotopolimerizzazione selettiva, strato per strato, di una resina liquida fotosensibile, **Figura 6**.

Tale procedimento consente la generazione di oggetti 3D caratterizzati da alta risoluzione, accuratezza dimensionale e pregevole finitura superficiale, rendendo la tecnica particolarmente idonea alla realizzazione di geometrie complesse e molto dettagliate.

Un apparato SLA è generalmente costituito da cinque componenti fondamentali: una vasca contenente la resina liquida fotopolimerizzabile, una piattaforma di costruzione mobile dotata di un elevatore per il movimento verticale, un sistema ottico deputato alla genesi e scansione del raggio laser, un dispositivo di rivestimento volto a garantire l'uniformità dello strato di resina e un'unità di controllo responsabile della gestione dei parametri di processo e delle condizioni ambientali.



**Figura 6** - Schema di un apparato per la Stereolitografia (SLA). In funzione della configurazione del sistema, si distinguono approcci operativi, “*Top-Down*” e “*Bottom-Up*”, che differiscono per l’orientamento della sorgente luminosa e della piattaforma di stampa. **(A)** mostra una configurazione “*Top-Down*”, in cui la sorgente luminosa irradia la superficie libera della resina fotopolimerizzabile dall’alto verso il basso, con progressiva immersione della piattaforma di costruzione. **(B)** descrive la configurazione “*Bottom-Up*”, caratterizzata da irraggiamento attraverso una finestra trasparente posta inferiormente alla vasca e da crescita dell’oggetto in direzione ascendente. Immagine tratta e adattata da Lakkala et al., 2023 [18].

Il processo di stampa prevede la scansione selettiva della superficie della resina da parte del raggio laser, che polimerizza una sezione trasversale bidimensionale del modello digitale. Successivamente, la piattaforma si sposta lungo l’asse verticale permettendo la deposizione di un nuovo strato di materiale, fino alla completa formazione dell’oggetto tridimensionale.

Il consolidamento strutturale del manufatto esige una fase di post-polimerizzazione (*post-curing*) termica o fotochimica, condotta generalmente tramite irraggiamento UV o a microonde. Questo passaggio è indispensabile per massimizzare il grado di reticolazione e ottimizzare la resistenza meccanica della matrice.

Sotto il profilo chimico-fisico, il processo SLA è governato da dinamiche di fotopolimerizzazione promosse da fotoiniziatori; queste molecole, eccitate da una radiazione luminosa specifica, generano specie radicaliche o cationiche altamente reattive, capaci di convertire monomeri e oligomeri liquidi in un *network* tridimensionale solido entro cui l'API rimane molecolarmente intrappolato. La cinetica di questa transizione e le proprietà finali del sistema dipendono dall'interazione sinergica tra densità di potenza della sorgente, lunghezza d'onda, tempi di esposizione e frazione massica del fotoiniziatore.

In ambito farmaceutico, questa raffinata modulazione dell'architettura interna e geometrica del solido si traduce nella capacità di governare i profili di rilascio del farmaco, svincolando la cinetica di dissoluzione dai soli limiti dettati dalla natura chimica del polimero. Questa precisione microstrutturale offre risvolti cruciali nella manifattura di medicinali su misura. Applicazioni di rilievo includono la produzione di compresse a rilascio immediato o modificato, polipillole, sistemi transdermici quali microaghi e film polimerici, scaffold per ingegneria tissutale, dispositivi medici individualizzati e a rilascio di farmaci [18].

Le prestazioni del processo SLA sono intimamente correlate al controllo dei parametri operativi, tra cui lo spessore dello strato, la profondità di penetrazione del raggio e la velocità di scansione del laser. Una regolazione non ottimale di tali criteri può determinare fenomeni di sovra-reticolazione o, viceversa, una scarsa adesione tra gli strati con conseguente polimerizzazione incompleta, compromettendo la risoluzione e le proprietà meccaniche del prodotto. Parimenti, la scelta dell'orientamento di stampa e la necessità di strutture di supporto influenzano in maniera significativa la precisione geometrica e l'efficienza complessiva del processo.

I principali punti di forza della tecnologia SLA risiedono nella fedeltà geometrica nativa e in una finitura superficiale ottimale, fattori che abilitano una spiccata libertà nella modellazione di microstrutture complesse.

Questo potenziale risolutivo deve tuttavia confrontarsi con precisi limiti operativi: la cinetica del processo impone una velocità produttiva contratta, mentre l'elevata densità di reticolazione genera fenomeni di contrazione volumetrica (*shrinkage*) durante il *post-curing* e una spiccata fragilità intrinseca delle matrici solide. A ciò si sommano le complessità logistiche e di sicurezza associate alla manipolazione e allo smaltimento dei monomeri in fase liquida.

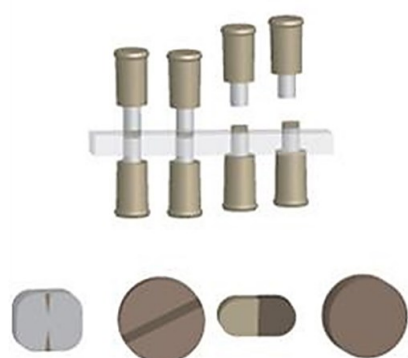
La Stereolitografia (SLA) rappresenta una tecnologia fortemente promettente nell'ambito della fabbricazione additiva applicata al settore farmaceutico, soprattutto nell'ottica emergente della medicina personalizzata. Ciononostante, l'impiego della SLA in ambito farmaceutico su scala industriale è attualmente limitato dalla ridotta disponibilità di materiali fotopolimerizzabili biocompatibili e approvati dagli enti regolatori, nonché da problematiche legate alla stabilità delle resine, alla loro potenziale tossicità e alla difficoltà di sterilizzazione. Altresì, l'esposizione alla radiazione luminosa e la presenza di specie radicaliche possono indurre fenomeni di degradazione del principio attivo, limitando l'applicabilità della tecnologia a un numero ristretto di molecole compatibili [19].

### **1.3 Vantaggi e Potenzialità della Stampa 3D vs la Produzione Convenzionale**

La stampa tridimensionale applicata alla produzione farmaceutica si configura come una tecnologia notevolmente pionieristica, in grado di superare i limiti intrinseci dei modelli tradizionali di produzione, storicamente fondati su approcci standardizzati e su larga scala. A differenza dei processi convenzionali, quali la compressione e la granulazione, la stampa 3D consente un controllo estremamente preciso sulla progettazione e sulla realizzazione delle forme farmaceutiche, aprendo la strada a un paradigma produttivo radicalmente innovativo e orientato al paziente.

In primo luogo, il tratto distintivo più rilevante della stampa 3D risiede nell'abilità di ottenere un elevato grado di personalizzazione del trattamento farmacologico, che costituisce il fulcro della cosiddetta medicina di precisione. Superando il tradizionale modello "*one-size-fits-all*", che prevede la rigida produzione di lotti uniformi, **Figura 7**, le tecnologie additive permettono di modulare con estrema accuratezza parametri fondamentali quali dose, forma, dimensione e profilo di rilascio del farmaco, adattandoli alle specifiche esigenze fisiologiche, quali età, peso corporeo, metabolismo e profilo genetico, e cliniche del singolo paziente.

## Metodo di produzione tradizionale

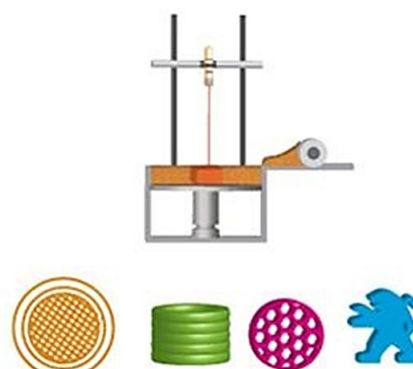


Unico dosaggio per tutti



Medicina tradizionale

## Stampanti 3D



Forme di dosaggio personalizzate



Medicina personalizzata

**Figura 7** - Confronto concettuale tra i modelli produttivi farmaceutici convenzionali e l'approccio orientato alla terapia individualizzata proprio della tecnologia di stampa tridimensionale. Immagine tratta e adattata da Elkasabgy et al., 2020 [20].

Questo *modus operandi* vince la rigidità propria della produzione convenzionale, nella quale il dosaggio standardizzato può risultare subottimale, determinando una risposta clinica insoddisfacente o l'insorgenza di effetti avversi. Tale aspetto emerge in maniera particolarmente evidente nelle popolazioni pediatriche e geriatriche, per le quali le esigenze posologiche sono altamente variabili e spesso non adeguatamente soddisfatte dalle formulazioni industriali.

Un ulteriore elemento di innovazione è costituito dalla capacità di ottenere un controllo avanzato e molto versatile delle cinetiche di rilascio del principio attivo. La progettazione di strutture geometriche complesse, caratterizzate da porosità variabile, compartimentazione interna e distribuzione non uniforme del farmaco, consente di sviluppare sistemi di rilascio sofisticati - immediati, modificati, pulsati o multifase - anche nella medesima unità posologica, difficilmente realizzabili mediante tecnologie tradizionali. Tali caratteristiche permettono di ottimizzare il profilo farmacocinetico del farmaco, migliorando significativamente l'efficacia terapeutica e minimizzando al contempo gli effetti collaterali.

In questo contesto si inserisce anche la possibilità di sviluppare polypill personalizzate, ovvero forme farmaceutiche in grado di incorporare più principi attivi con differenti profili di rilascio farmacocinetici all'interno di un'unica struttura multilayer. Tale opportunità semplifica i regimi terapeutici complessi grazie alla gestione simultanea di più condizioni patologiche, incrementando così l'aderenza al trattamento e riducendo il rischio di errori di somministrazione, soprattutto nei pazienti affetti da patologie croniche e sottoposti a politerapia [21].

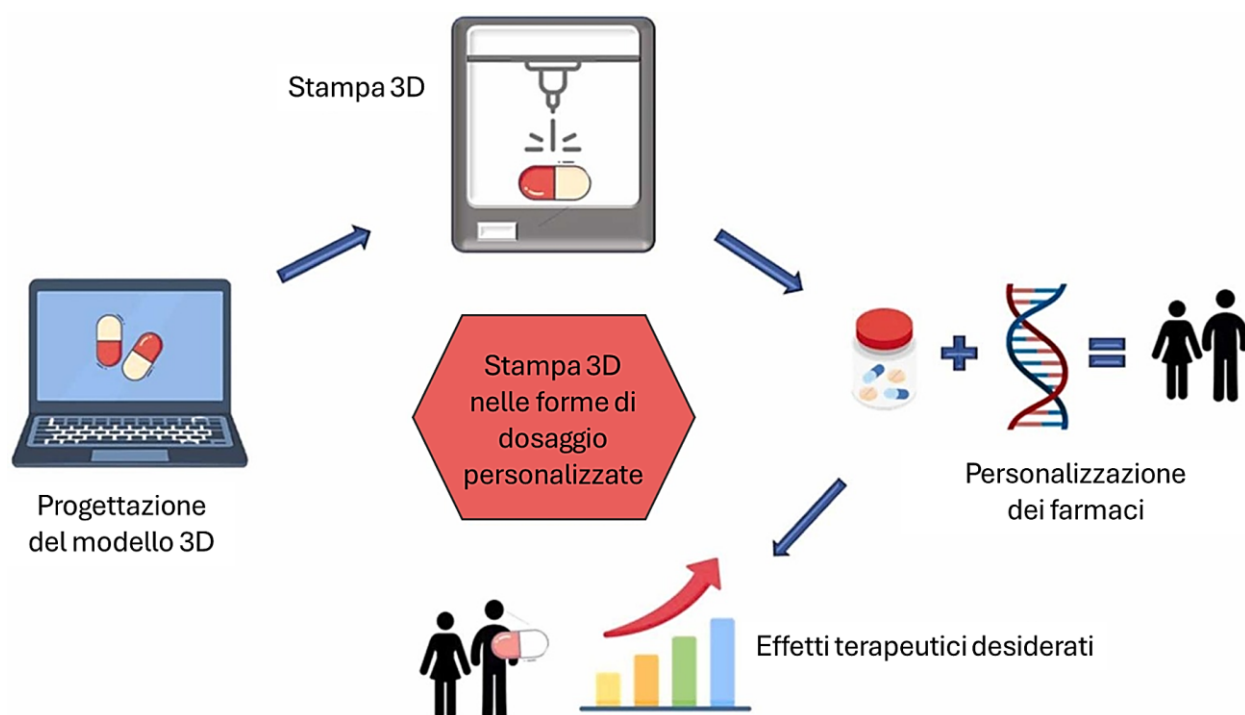
Dal punto di vista tecnologico, la stampa 3D offre una libertà progettuale senza precedenti, rendendo possibile la creazione di architetture interne ed esterne decisamente complesse - porose, compartimentate o asimmetriche - che risultano impossibili da ottenere mediante le tecniche consolidate. Questa peculiarità consente non solo di modulare il rilascio del farmaco, ma anche di intervenire su proprietà fondamentali quali galleggiabilità, disintegrazione e targeting gastrointestinale.

Sul piano produttivo, la tecnologia si distingue per la sua flessibilità e adattabilità, ammettendo sia la produzione su richiesta ("*on-demand*") sia la realizzazione di piccoli lotti o addirittura di singole unità con specifiche uniche. Tale versatilità assume particolare rilevanza nelle fasi precoci di sviluppo del farmaco, dove l'eventualità di prototipare rapidamente diverse forme farmaceutiche implica una sostanziale riduzione dei tempi e dei costi di ricerca. In una cornice in cui lo sviluppo di un nuovo farmaco può richiedere oltre un decennio e ingenti investimenti economici, questa risorsa rappresenta un asset strategico di primaria importanza.

Dal punto di vista economico e ambientale, la stampa 3D presenta potenziali vantaggi in termini di riduzione degli sprechi di materiale, intrinseca alla natura additiva del processo produttivo, nonché di ottimizzazione delle risorse e della logistica, in particolare nei contesti di produzione decentralizzata così da renderla potenzialmente accessibile a ospedali e farmacie territoriali. Tale modello potrebbe rivelarsi particolarmente prezioso in situazioni di emergenza o in contesti a risorse limitate.

Infine, come sottolineato in **Figura 8**, non trascurabile è il contributo della stampa 3D alla *patient-centric drug design*, che include il miglioramento della palatabilità, della deglutibilità e dell'accettabilità delle forme farmaceutiche, elementi determinanti per garantire l'aderenza terapeutica.

La possibilità di intervenire modificando forma, dimensione, colore e caratteristiche organolettiche del farmaco si traduce in un beneficio concreto, specialmente in ambito pediatrico, per rendere più piacevole l'esperienza del paziente e favorire la *compliance* terapeutica. Tale aspetto, spesso trascurato nei processi convenzionali, assume invece un ruolo cruciale nella pratica clinica, soprattutto per categorie vulnerabili [22].



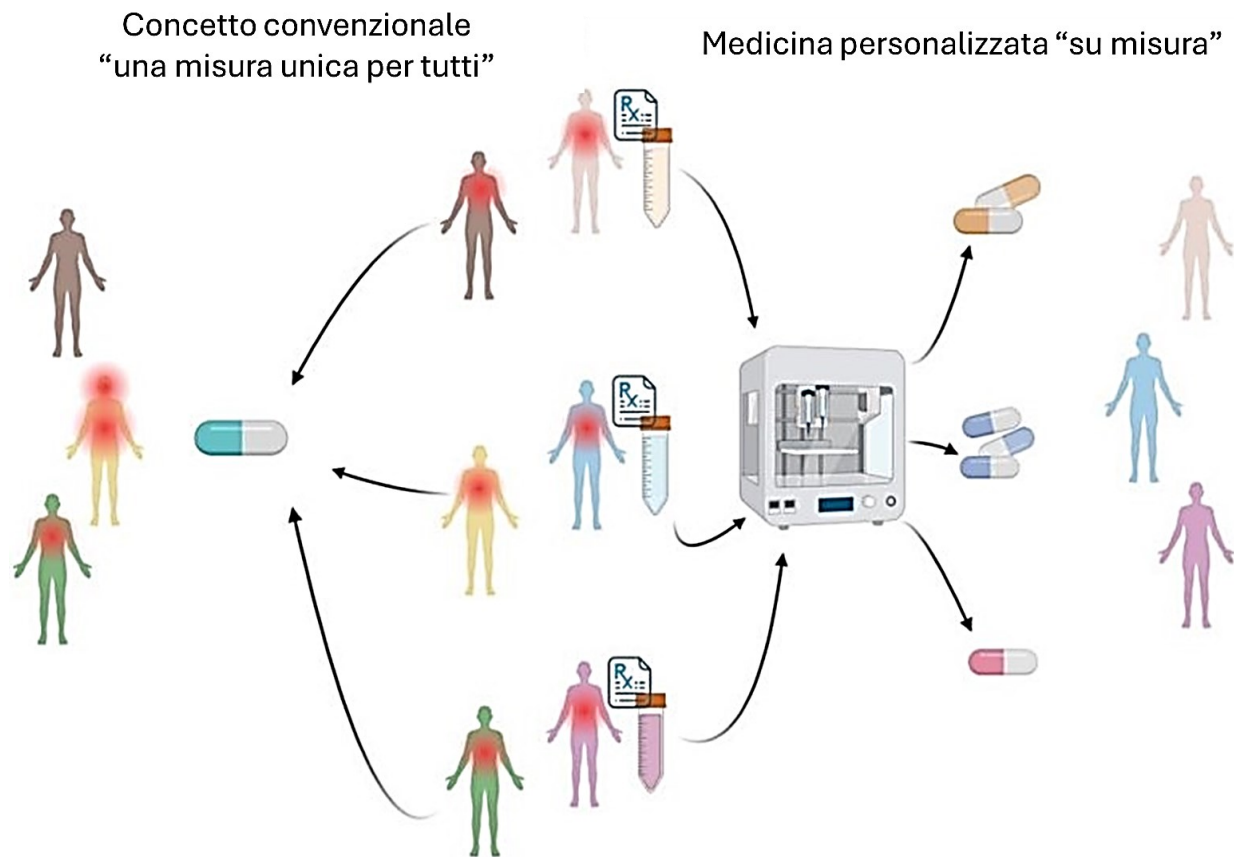
**Figura 8** - Schema del processo di sviluppo e produzione di forme farmaceutiche personalizzate mediante stampa 3D. La rappresentazione mette in luce il ruolo centrale dell'integrazione di variabili cliniche e genetiche nella progettazione digitale del modello (CAD) per ottenere medicinali formulati *ad hoc* per un determinato paziente, ottimizzando così l'effetto terapeutico desiderato. Immagine tratta e adattata da BG et al., 2023 [23].

Nel complesso, i vantaggi della stampa 3D delineano una tecnologia dirompente, capace di superare le barriere della produzione tradizionale e di proiettare il sistema farmaceutico verso un modello di medicina personalizzata.

In quest'ottica, la stampa 3D non rappresenta semplicemente un'evoluzione tecnologica, bensì una riconfigurazione concettuale del rapporto tra farmaco e paziente, in cui la forma farmaceutica perde la sua natura statica e uniformata ma diviene espressione dinamica delle esigenze del singolo.

#### 1.4 Limiti Tecnologici e Criticità Operative della Stampa 3D

Nonostante le indubbie potenzialità della stampa tridimensionale nel ridefinire i paradigmi della tecnologia farmaceutica, **Figura 9**, la sua applicazione su scala industriale rimane tuttora limitata.



**Figura 9** - Illustrazione del confronto tra il paradigma terapeutico convenzionale e il modello di medicina personalizzata basato sulla stampa 3D: nel primo caso, un'unica formulazione viene somministrata a pazienti eterogenei (*"one-size-fits-all"*), con conseguente variabilità nella risposta terapeutica; nel secondo, la produzione decentralizzata e "su misura" (*"tailor-made"*) consente di adattare la terapia alle caratteristiche individuali, migliorando l'efficacia e l'aderenza al trattamento. Immagine tratta e adattata da Roostar et al., 2025 [24].

Il passaggio da un modello teorico di medicina personalizzata a una sua concreta implementazione nella pratica industriale e clinica risulta ostacolato da una serie di limiti strutturali che ne ridimensionano, allo stato attuale, la portata innovativa.

Queste criticità emergono con particolare evidenza nel confronto con i processi produttivi tradizionali, che, sebbene caratterizzati da minore flessibilità, garantiscono alti livelli di efficienza, standardizzazione e rendimento.

Uno dei principali ostacoli industriali risiede nella complessa scalabilità dei flussi produttivi. Le attuali piattaforme di stampa 3D non intercettano i volumi delle comprimetrici rotative tradizionali: a fronte di output industriali capaci di erogare centinaia di migliaia di unità posologiche all'ora, i sistemi additivi si attestano su poche centinaia di pezzi nello stesso intervallo.

Un simile scarto confina la tecnologia a mercati orfani o alla medicina di precisione. Questo deficit di produttività si scontra con gli investimenti richiesti per i macchinari, la manutenzione specialistica e l'approvvigionamento di polimeri di grado regolatorio. Questi fattori mantengono il costo per unità significativamente più alto rispetto alle economie di scala della compressione diretta.

A queste barriere industriali, la biocompatibilità e la stabilità termica dei materiali ai requisiti regolatori restringe il ventaglio di sostanze disponibili. Variabili quali la scorrevolezza e il profilo granulometrico delle polveri condizionano la stampabilità della miscela, imponendo uno screening formulatorio laborioso.

La complessa ottimizzazione dei Parametri Critici di Processo (CPPs) e la mappatura delle interazioni chimico-fisiche tra principi attivi (API) ed eccipienti introducono quindi un elevato grado di incertezza nello sviluppo del medicinale. In alcuni casi, sono necessarie fasi preliminari di preparazione, come la produzione di filamenti o miscele specifiche, che possono aumentare la complessità operativa.

Particolarmente critiche risultano anche le problematiche legate alla riproducibilità dei lotti e al controllo qualità. La variabilità dei parametri di stampa può influenzare in modo considerevole caratteristiche imprescindibili del prodotto quali uniformità di dose, struttura e profilo di rilascio, rendendo difficile garantire standard qualitativi costanti, requisito imprescindibile in un contesto altamente normato come quello farmaceutico.

Il vero collo di bottiglia per la traslazione clinica della Manifattura Additiva (AM) risiede nell'attuale vuoto normativo. L'assenza di un *framework* regolatorio dedicato ai medicinali stampati in 3D alimenta infatti una profonda incertezza nelle procedure di registrazione, costringendo gli enti certificatori a una complessa gestione "caso per caso".

Questa marcata indeterminatezza rappresenta una delle barriere più stringenti alla commercializzazione e si riflette direttamente nel numero ancora esiguo di specialità medicinali approdate sul mercato globale.

Lo stallo approvativo, d'altronde, è lo specchio di complessità tecnologiche e limiti intrinseci di processo ancora irrisolti. Tra questi spiccano i modesti regimi di resa produttiva, non paragonabili ai volumi industriali classici, e la necessità di formare figure professionali ibride, a metà strada tra l'ingegneria, la scienza dei materiali e la galenica avanzata, indispensabili per governare l'intera filiera.

Sul piano prettamente formulativo, restano infine da validare variabili biologiche e chimico-fisiologiche tutt'altro che trascurabili: la stabilità a lungo termine e dello stato solido nei sistemi polimero-farmaco, la costanza del profilo di biodisponibilità, la cinetica di rilascio *in vivo* e il mantenimento di rigidi standard di sicurezza legati ai materiali ausiliari impiegati [25].

In virtù di tali valutazioni, risulta evidente come la stampa 3D offra prospettive di grande rilevanza in ambito farmaceutico ma le sue limitazioni strutturali ne impediscono, allo stato attuale, una piena integrazione nei modelli produttivi industriali. Questa dicotomia tra potenziale teorico ed effettiva traducibilità pratica costituisce il presupposto fondamentale per comprendere il ruolo paradigmatico di Spritam®, nonché le ragioni profonde della mancata diffusione di medicinali orali stampati in 3D.

## CAPITOLO 2

### SPRITAM®: CASO STUDIO DI INNOVAZIONE FARMACEUTICA

#### 2.1 Origine e Sviluppo del Primo Medicinale Orale Stampato in 3D

L'autorizzazione di Spritam® da parte della Food and Drug Administration (FDA) nell'agosto 2015 ha inaugurato una nuova fase nella storia della tecnologia farmaceutica, rappresentando il primo impiego ufficiale della stampa tridimensionale (3DP) nella produzione di medicinali destinati all'uso umano.

Questo evento ha assunto un rilievo che supera il mero progresso tecnologico, in quanto ha dimostrato la reale possibilità di integrare i processi di Manifattura Additiva (AM) in un settore tradizionalmente basato su modelli produttivi standardizzati e rigidamente regolamentati. Al tempo stesso, ha aperto la strada a una più ampia riflessione sull'evoluzione della produzione farmaceutica e sulle potenzialità della personalizzazione delle terapie.

Sviluppato da Aprecia Pharmaceuticals, Spritam® è una compressa orodispersibile contenente Levetiracetam, farmaco antiepilettico di seconda generazione utilizzato in qualità di “gold standard” nel trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche parziali negli adulti e nei bambini di età superiore ai quattro anni. La scelta del Levetiracetam come primo principio attivo commercializzato mediante stampa 3D è legittimata dal profilo farmacocinetico che ne facilita lo sviluppo formulativo e contribuisce a garantire una prevedibilità superiore dell'assorbimento sistemico [26].

L'interesse verso la stampa 3D farmaceutica si è intensificato rapidamente nel corso degli anni, in parallelo con la crescente attenzione verso strategie terapeutiche mirate alle specifiche esigenze del singolo. In questo contesto, le formulazioni orodispersibili hanno assunto particolare rilevanza, specialmente per le categorie di pazienti più vulnerabili (pediatrici, geriatrici e disfagici), nelle quali i disturbi della deglutizione compromettono significativamente l'aderenza al trattamento.

Spritam® si colloca esattamente in questa prospettiva. Le compresse vengono prodotte mediante tecnologia ZipDose®, un sistema di Binder Jetting (BJ-3DP) ad alta porosità che permette di ottenere forme farmaceutiche rapidamente disintegrabili anche a dosaggi elevati.

La struttura altamente porosa facilita la dispersione della compressa in bocca con una minima quantità di liquido in circa 10-11 secondi, proprietà difficilmente ottenibile attraverso i tradizionali processi di compressione diretta.

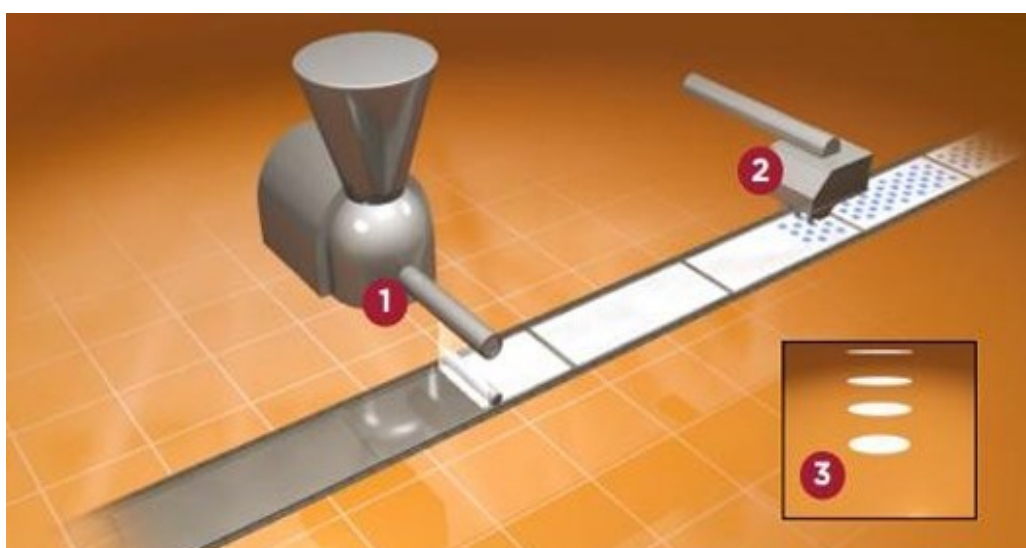
Nonostante la rapida espansione della letteratura scientifica, Spritam® rimane tuttora l'unico medicinale stampato in 3D approvato dalla FDA e dalla Commissione Europea, continuando a svolgere il ruolo di principale riferimento nel campo delle forme farmaceutiche additive [26].

## 2.2 Tecnologia ZipDose® e Principi del Binder Jetting Farmaceutico

La realizzazione di Spritam® è stata resa possibile attraverso la tecnologia proprietaria ZipDose®, sviluppata da Aprecia Pharmaceuticals e basata su un processo di Binder Jetting tridimensionale (BJ-3DP), noto anche come Drop-on-Powder (DoP) Printing.

A differenza dei metodi di compressione convenzionali, ZipDose® non utilizza punzoni o matrici, ma si fonda sulla deposizione selettiva di un fluido legante su strati successivi di polvere farmaceutica, **Figura 10**.

Il processo produttivo prevede la presenza di serbatoi separati per la polvere e per il legante, oltre a una piattaforma di costruzione sulla quale il materiale viene depositato strato per strato. La polvere viene inizialmente distribuita in un sottile film mediante un rullo, **Figura 10 (1)**; successivamente, il legante liquido viene spruzzato in maniera controllata secondo il modello digitale definito dal software di progettazione, **Figura 10 (2)**. La ripetizione sequenziale delle fasi di stesura della polvere e applicazione del legante consente la costruzione progressiva della compressa tridimensionale, **Figura 10 (3)**.



**Figura 10** - Schema del processo ZipDose®: la miscela di polveri viene depositata in strati sottili su una piattaforma (1) e consolidata mediante l'applicazione di un fluido legante (2); le fasi vengono ripetute più volte per formare compresse multilayer contenenti il principio attivo (3). Immagine tratta e adattata da Suthar et al., 2020 [27].

Dal punto di vista tecnologico, il BJ-3DP offre vantaggi considerevoli per la produzione di formulazioni orodispersibili ad alto dosaggio; in aggiunta, l'assenza di temperature di processo elevate ne estende la compatibilità con principi attivi termolabili, riducendo il rischio di degradazione chimica.

La rapida disintegrazione delle formulazioni ZipDose® è strettamente correlata alla particolare architettura porosa della matrice, che tende a destabilizzarsi rapidamente al contatto con modeste quantità di liquido. La struttura finale assume una consistenza quasi “polverulenta”, caratterizzata da una quantità di spazio vuoto significativamente superiore rispetto alle tradizionali compresse orodispersibili. La tecnologia offre anche la possibilità di imprimere simboli o loghi tridimensionali sulla superficie della compressa attraverso la disposizione controllata delle particelle di polvere durante il processo di deposizione.

Questa stessa elevata porosità costituisce, per contro, uno dei vincoli più stringenti della tecnologia ZipDose®. La ridotta resistenza meccanica delle forme farmaceutiche solide ottenute via BJ-3DP impone infatti imprescindibili trattamenti di finitura a valle della stampa, incentrata sull'essiccazione del legante e sulla rimozione accurata dei residui polverosi non legati. L'introduzione di tali passaggi non solo rende più articolato il *workflow* manifatturiero, ma rischia di riflettersi sulla precisione del dosaggio, un aspetto cruciale qualora si impieghino principi attivi a basso indice terapeutico o fortemente potenti.

Ulteriori criticità riguardano il controllo dei parametri di stampa. Nella tecnologia BJ-3DP, la precisione del processo dipende in particolare dalla dimensione delle gocce, dalla granulometria della polvere e dalla diffusione del legante all'interno del letto di stampa. Anche viscosità, tensione superficiale e comportamento di agglomerazione delle particelle influenzano notevolmente la qualità finale della formulazione [27].

### 2.3 Caratteristiche Formulative di Spritam®

L'elemento maggiormente distintivo di Spritam® risiede nella sua architettura interna fortemente porosa, **Figura 11**, ottenuta attraverso il processo di BJ-3DP. La presenza di numerosi spazi vuoti interconnessi favorisce una rapida penetrazione dell'acqua all'interno della matrice, determinando la quasi immediata perdita dell'integrità strutturale della compressa.



**Figura 11** - Rappresentazione delle compresse di Spritam® (Levetiracetam), per uso orale: 750 mg (in primo piano) e 1000 mg (sullo sfondo). Immagine tratta e adattata da *Aprecia Pharmaceuticals, LLC* [28].

Le formulazioni ZipDose® sono infatti in grado di disperdersi in bocca in circa 10-11 secondi (intervallo da 2 a 27) con una minima quantità di liquido, soddisfacendo ampiamente i criteri regolatori previsti per le compresse orodispersibili. Le definizioni normative di orodispersibilità sono tuttavia differenti: la FDA richiede tempi di disintegrazione inferiori o uguali a 30 secondi, mentre la Farmacopea Europea stabilisce un limite massimo di tre minuti.

Questa peculiarità riveste spiccata importanza clinica specialmente in determinate categorie di pazienti, per i quali la possibilità di assumere il farmaco con un piccolo sorso d'acqua, senza necessità di strumenti aggiuntivi, si configura pertanto come un importante beneficio pratico nella gestione quotidiana della terapia [29].

Parallelamente, la palatabilità costituisce una delle caratteristiche più critiche delle IDT orali, poiché il rapido rilascio del principio attivo nel cavo orale può accentuarne il sapore amaro rispetto alle forme farmaceutiche tradizionali con ripercussioni sull'accettabilità della formulazione e l'aderenza terapeutica.

Nel caso del Levetiracetam, antiepilettico di prima linea somministrato ad alte dosi e noto per il suo gusto amaro intenso, l'impiego di efficaci strategie di *taste masking* si rivela essenziale per migliorare la compliance del paziente. In questo ambito, la tecnologia alla base di Spritam® assicura un efficace mascheramento del sapore senza compromettere la disgregazione immediata della forma di dosaggio [30].

Uno degli aspetti più innovativi della piattaforma ZipDose® è inoltre la capacità di incorporare elevate quantità di principio attivo all'interno di una singola compressa. Come illustrato nella **Figura 12**, Spritam® è disponibile in dosaggi fino a 1000 mg di Levetiracetam, un risultato particolarmente significativo se si tiene presente che le tradizionali tecnologie per compresse orodispersibili mostrano marcate difficoltà nel mantenere una rapida disintegrazione a dosaggi elevati.



**Figura 12** - Presentazione delle formulazioni di Spritam® disponibili in commercio nei dosaggi da 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg, destinate alla somministrazione per via orale. Immagine tratta e adattata da “Taking SPRITAM,” [31].

Nel complesso, la formulazione ZipDose® consente il rilascio di quantità maggiori di farmaco rispetto alle tradizionali ODT (Orally Disintegrating Tablets), mantenendo tempi di dissoluzione estremamente brevi. Nondimeno, l'elevata porosità, alla base del principale vantaggio funzionale della tecnologia, coincide anche con una delle sue principali criticità. A causa della loro ridotta resistenza meccanica, le compresse risultano facilmente danneggiabili durante le fasi di manipolazione, confezionamento e trasporto.

Per tale motivo, Spritam® viene generalmente confezionato in blister monodose con cavità resistenti allo schiacciamento e sistemi di apertura a strappo, progettati per proteggere le forme farmaceutiche porose dalla rottura. Il prodotto non risulta invece adatto al confezionamento in flaconi o a trasferimenti ad alta energia tipici delle linee industriali convenzionali. Ne deriva un evidente compromesso tra rapidità di dissoluzione e robustezza strutturale, che rappresenta uno dei principali *trade-off* tecnologici della stampa 3D farmaceutica [27].

## **2.4 Bioequivalenza e Proprietà Farmacocinetiche di Spritam®**

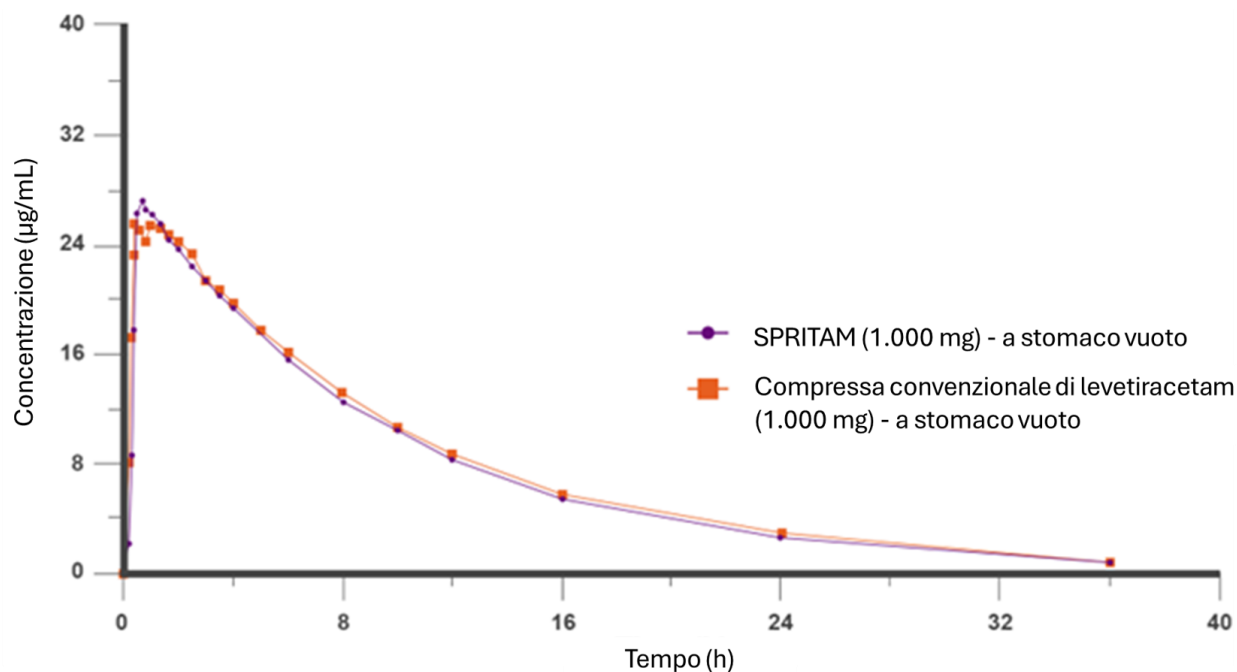
Le ottimali proprietà farmacocinetiche del Levetiracetam hanno svolto un ruolo centrale nello sviluppo e nella validazione di Spritam®. La molecola si distingue per un assorbimento orale pressoché immediato, che consente di raggiungere la massima concentrazione plasmatica nell'arco di circa un'ora dalla somministrazione, e per una biodisponibilità che si attesta intorno al 100%. A completare questo quadro di stabilità terapeutica intervengono sia il trascurabile legame con le proteine plasmatiche, sia un metabolismo epatico ridotto al minimo; due fattori determinanti nel minimizzare sia la variabilità interindividuale sia l'insorgenza di pericolose interazioni farmacologiche.

Nel complesso, il Levetiracetam si caratterizza per una spiccata sicurezza d'uso, una solida tollerabilità clinica e un'efficacia estesa a un ampio spettro antiepilettico. Circa il 93% della dose somministrata viene escreto entro 24 ore, prevalentemente in forma immodificata, mentre soltanto una piccola quota subisce trasformazione metabolica.

Gli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che le formulazioni stampate in 3D di Levetiracetam presentano parametri farmacocinetici sovrapponibili alle forme farmaceutiche convenzionali di riferimento. Secondo i criteri regolatori definiti dalla FDA, la bioequivalenza viene attestata quando gli intervalli di confidenza del 90% relativi ai rapporti delle medie geometriche di  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  e  $AUC_{(0-\infty)}$  rientrano nell'intervallo compreso tra l'80% e il 125%.

In uno studio crossover condotto su volontari sani, **Figura 13**, Spritam® somministrato con un piccolo sorso d'acqua ha mostrato velocità ed entità di assorbimento equivalenti alle tradizionali compresse di Levetiracetam a rilascio immediato (IR) in condizioni di digiuno.

Analogamente, studi sperimentali condotti su cani beagle e simulazioni virtuali mediante modelli PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling) hanno riscontrato intervalli di bioequivalenza pienamente conformi ai requisiti regolatori [32].



**Figura 13** - Confronto del profilo concentrazione-tempo tra Spritam® (Levetiracetam) e le formulazioni convenzionali di Levetiracetam a rilascio immediato, dal quale emerge una sostanziale equivalenza farmacocinetica in termini di assorbimento sistemico. Immagine tratta e adattata da Boudriau, et al., 2016 [33].

Particolarmente interessante si rivela l'integrazione della tecnologia BJ-3DP con i modelli PBPK, utilizzati per simulare la cinetica del Levetiracetam in differenti popolazioni pediatriche. Tali modelli abilitano la combinazione delle proprietà fisico-chimiche del farmaco con i parametri fisiologici del paziente al fine di prevederne il comportamento farmacocinetico e definire regimi terapeutici personalizzati.

In prospettiva futura, l'integrazione tra modellistica PBPK e piattaforme di stampa 3D potrebbe favorire la produzione di formulazioni realmente personalizzate: dopo l'inserimento delle variabili biologiche individuali, il modello PBPK potrebbe in tal modo calcolare il dosaggio necessario per raggiungere specifiche concentrazioni terapeutiche, trasmettendo successivamente i dati alla piattaforma di stampa. Rimane tuttavia un approccio prevalentemente sperimentale, che richiede ulteriori validazioni cliniche e regolatorie prima di poter essere applicato su larga scala [32].

## **2.5 Approvazione FDA: Fattori Determinanti e Limiti del Modello Spritam®**

L'autorizzazione di Spritam® non può essere interpretata esclusivamente come il risultato dell'innovazione tecnologica introdotta dalla stampa 3D. Più verosimilmente, il successo regolatorio del prodotto è derivato dalla combinazione di fattori tecnologici, clinici e strategici che hanno contribuito a ridurre il livello di rischio percepito dalle autorità regolatorie.

In primo luogo, il Levetiracetam è un principio attivo ampiamente conosciuto, con un profilo di farmacocinetica favorevole e una sicurezza clinica consolidata. Ciò ha probabilmente facilitato il processo di approvazione, poiché la principale innovazione non riguardava il farmaco in sé, ma la piattaforma produttiva utilizzata.

In secondo luogo, la tecnologia ZipDose® risponde a una reale esigenza clinica. Le formulazioni orodispersibili tradizionali faticano infatti a garantire dosaggi elevati mantenendo tempi di disintegrazione rapidi. Spritam® ha superato questa sfida, offrendo compresse altamente porose capaci di disgregarsi in tempi estremamente ridotti, persino con un carico di farmaco fino a 1000 mg.

Sebbene sia l'unico medicinale stampato in 3D approvato dalla FDA, il successo di Spritam® costituisce un'eccezione più che l'inizio di una trasformazione industriale. Se da un lato questa tecnologia ha evidenziato una reale fattibilità scientifica, dall'altro deve ancora superare i vincoli tecnici, economici e regolatori che ne frenano l'adozione su larga scala.

## **2.6 Impatto clinico-industriale e Limiti della Stampa 3D**

L'approvazione di Spritam® ha avuto un forte impatto scientifico e industriale, contribuendo ad accelerare la ricerca sulla stampa 3D farmaceutica e stimolando lo sviluppo di nuove piattaforme additive.

Il consenso regolatorio ottenuto da Spritam® ha spinto diversi gruppi di ricerca a implementare nuove tecniche di stampa 3D basati sul getto di legante (BJ-3DP) o sul getto d'inchiostro a goccia su polvere (DoP). Ispirate alla tecnologia ZipDose®, queste metodiche consentono la produzione di compresse orodispersibili personalizzate e colorate, comprese formulazioni pediatriche con design grafici dedicati e dotate di standard qualitativi equivalenti a quelle del prodotto originale di Aprecia Pharmaceuticals [34].

Sul piano clinico, l'esperienza di Spritam® ha evidenziato come le tecnologie additive possano incrementare in modo concreto l'aderenza terapeutica, migliorando la facilità di deglutizione e l'accettabilità della forma farmaceutica. La versatilità del medicinale si estende inoltre alle modalità di somministrazione, rendendone possibile l'erogazione attraverso dispositivi di nutrizione artificiale, come sondini nasogastrici o accessi accoppiati a gastrostomia.

Ciononostante, a fronte di prerogative così promettenti, il reale riscontro commerciale e industriale di questa piattaforma tecnologica ha registrato una contrazione significativa rispetto alle iniziali stime di mercato. Le attuali tecnologie additive emergono come intrinsecamente più lente rispetto ai tradizionali processi industriali, poiché fondate su un processo di deposizione progressiva del materiale, meno rapido delle convenzionali linee produttive ad alta resa.

A ciò si aggiunge la necessità di controllare rigorosamente numerose condizioni operative, tra cui proprietà reologiche delle polveri, diffusione del legante, viscosità, tensione superficiale e fenomeni di agglomerazione. La gestione dei solventi, la fragilità meccanica delle formulazioni e le problematiche di riproducibilità del prodotto finale rendono ancora complesso il trasferimento della tecnologia verso modelli produttivi industriali su larga scala [34].

Sul piano normativo, permangono tuttora numerosi punti critici in merito ai criteri di controllo e valutazione della qualità dei prodotti ottenuti mediante tecnologie di stampa tridimensionale (3DP). Benché la Food and Drug Administration (FDA) abbia autorizzato, nel 2015, le prime compresse stampate in 3D, non sono state tuttora emanate linee guida o regolamentazioni specificamente dedicate alla produzione farmaceutica.

La FDA ha precisato che i medicinali stampati in 3D devono conformarsi ai medesimi requisiti di sicurezza, efficacia e qualità previsti per i farmaci realizzati mediante processi produttivi convenzionali. L'ente regolatorio ha inoltre chiarito che la valutazione e l'autorizzazione di tali prodotti avverranno attraverso un'analisi specifica delle peculiarità tecnologiche e formulative di ciascuna specialità medicinale [27].

Per tali ragioni, i principali punti di forza della stampa 3D sembrano oggi risiedere nella realizzazione di piccoli lotti su misura e terapie individualizzate, piuttosto che nella produzione industriale standardizzata.

La Manifattura Additiva (AM) risulta quindi maggiormente compatibile con modelli operativi flessibili e decentralizzati, orientati alla personalizzazione del trattamento terapeutico.

Proprio questa apparente contraddizione costituisce uno dei nodi centrali delle tecniche di produzione additiva in ambito farmaceutico: il suo maggiore potenziale innovativo coincide con ciò che la rende meno compatibile con l'attuale paradigma industriale del farmaco.

Nonostante queste criticità, la continua evoluzione delle piattaforme additive, il consolidamento delle evidenze cliniche e il progressivo adattamento dei quadri regolatori lasciano prevedere che la stampa 3D possa assumere, nei prossimi anni, un ruolo sempre più rilevante nello sviluppo di terapie progettate per soddisfare le esigenze uniche di ogni paziente [34].

## CAPITOLO 3

### MATERIE PRIME E QUALITÀ

#### 3.1 Requisiti di Qualità dei Materiali Stampabili

Nel contesto della Manifattura Additiva (AM), l'analisi della qualità delle materie prime richiede una prospettiva specifica, orientata alla valutazione della loro capacità di garantire conformità regolatoria, riproducibilità delle prestazioni biofarmaceutiche e affidabilità delle operazioni produttive. Le caratteristiche dei materiali di partenza influenzano infatti non solo la stampabilità della formulazione, ma anche la stabilità delle fasi di lavorazione e le proprietà del prodotto finale.

Nei sistemi basati su polveri, tali aspetti dipendono in larga misura dal comportamento fisico e tecnologico delle particelle nelle diverse fasi operative, da cui derivano la robustezza del processo e il raggiungimento degli attributi qualitativi desiderati. In particolare, la capacità delle particelle di fluire e compattarsi in modo uniforme rappresenta un requisito essenziale per le applicazioni di stampa tridimensionale. Per tale ragione, l'indice di Carr è ampiamente utilizzato come parametro di riferimento per la valutazione della scorrevolezza delle polveri. Studi sperimentali su eccipienti co-processati hanno riportato valori inferiori al 10%, associati a un'eccellente fluidità e a una buona processabilità del materiale [35].

Particolare rilevanza assumono anche le proprietà reologiche delle soluzioni leganti utilizzate nel Binder Jetting (BJ-3DP). Il numero di Ohnesorge consente di descrivere il rapporto tra la viscosità, la tensione superficiale e la densità del fluido, proprietà che devono essere opportunamente bilanciate per assicurare la corretta generazione delle gocce, la loro deposizione omogenea e riproducibile e la precisione geometrica della formulazione ottenuta [36].

La corretta penetrazione della soluzione legante negli spazi interstiziali del letto di polvere risulta fondamentale per la coesione strutturale e l'uniformità del manufatto. In particolare, valori dell'angolo di contatto inferiori a 90°, indicativi di una favorevole bagnabilità della superficie solida, promuovono la diffusione del liquido all'interno della matrice polverosa [35].

Tuttavia, l'efficienza di tali interazioni non dipende unicamente dalle proprietà di bagnabilità della superficie, ma anche dalle caratteristiche morfologiche delle particelle costituenti il letto di polvere.

In questo senso, geometria e micro-rugosità superficiale, unitamente ai parametri dimensionali, influenzano in modo significativo l'interazione con il legante liquido, lo scorrimento e la successiva compattazione della fase solida durante la deposizione [9].

Coerentemente, il grado di idratazione del sistema assume una rilevanza cruciale; minime fluttuazioni nel contenuto d'acqua si ripercuotono sulla scorrevolezza delle polveri e sulla distribuzione del legante, inficiando la qualità strutturale e la stabilità chimico-fisica della formulazione finale.

Tale fenomeno è ulteriormente accentuato dalla natura igroscopica di numerosi polimeri ed eccipienti impiegati nella Manifattura Additiva (AM), che ne determina l'elevata sensibilità alle condizioni ambientali di lavorazione e stoccaggio [37].

A tali considerazioni, si affianca la necessità di assicurare l'inerzia chimica e la compatibilità fisica tra principi attivi (API) e vettori polimerici. L'eventuale insorgenza di interazioni sfavorevoli, la degradazione termica indotta dal processo di stampa o transizioni dello stato cristallino solido verso forme amorfe o polimorfi instabili dell'API, possono infatti alterare l'omogeneità della dose, compromettendo il comportamento biofarmaceutico e la sicurezza del medicinale stampato [38].

Parlare di qualità dei materiali, nel panorama della stampa 3D farmaceutica, significa andare oltre le regole tradizionali. Non è sufficiente rispettare i canoni farmaceutici tradizionali, ma bisogna assicurarsi che i materiali soddisfino i requisiti funzionali specifici legati al processo di fabbricazione additiva.

Diventa allora indispensabile un controllo con precisione le proprietà reologiche e chimico-fisiche delle materie prime, dato che minime variazioni tra i lotti possono compromettere non solo la stampabilità, ma le performance stesse del prodotto finale.

Proprio a causa di criteri così specifici, molti degli eccipienti classici non sono idonei alle tecnologie additive. Da qui nasce l'esigenza di ingegnerizzare o adattare materiali concepiti *ad hoc* per le diverse piattaforme di stampa. Di fatto, la carenza di sostanze che siano già state validate e standardizzate rappresenta oggi uno dei colli di bottiglia principali per l'effettiva industrializzazione del settore [39].

### 3.2 Standard Farmacopea Applicabili

Le principali Farmacopee internazionali, tra cui la United States Pharmacopeia (USP), la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), la Japanese Pharmacopoeia (JP) e la British Pharmacopoeia (BP), rappresentano il principale riferimento per il controllo di qualità delle materie prime e delle forme farmaceutiche, definendo specifiche relative a identità, purezza, uniformità di contenuto, dissoluzione, disintegrazione, friabilità e stabilità [40].

Sebbene le formulazioni ottenute mediante stampa 3D debbano soddisfare i medesimi requisiti fondamentali previsti per i prodotti convenzionali, gli standard farmacopeici attualmente disponibili sono stati elaborati sulla base di processi produttivi tradizionali e non considerano in maniera esplicita le peculiarità della AM.

In tale contesto, uno dei principali limiti del quadro normativo riguarda l'assenza di monografie specificamente dedicate ai medicinali stampati in 3D. Di conseguenza, la loro valutazione avviene generalmente mediante l'applicazione o l'adattamento di metodi sviluppati per forme farmaceutiche tradizionali. Tale approccio, pur consentendo la verifica dei principali attributi di qualità del prodotto, può non essere sufficiente a descrivere in modo esaustivo la complessità strutturale e funzionale delle formulazioni realizzate mediante le tecnologie di stampa 3D [3].

Nel caso delle formulazioni orodispersibili prodotte mediante Binder Jetting (BJ-3DP), ad esempio, l'elevata porosità favorisce una rapida disintegrazione, ma può al contempo ridurre la resistenza meccanica e la capacità della compressa di mantenere la propria integrità durante le operazioni di manipolazione. Ne consegue che parametri consolidati nella valutazione delle forme solide, come durezza e friabilità, potrebbero non rispecchiare completamente il reale comportamento biofarmaceutico del prodotto [36].

Anche la verifica dell'uniformità di contenuto costituisce un aspetto importante nella stampa 3D. La deposizione strato su strato e la possibile distribuzione non omogenea dell'API all'interno della matrice richiedono controlli estremamente accurati per preservare precisione posologica e riproducibilità. Analogamente, la presenza di strutture interne complesse e porosità controllata può determinare profili di dissoluzione e disintegrazione significativamente differenti rispetto a quelli osservati nelle formulazioni convenzionali, rendendo talvolta inadeguata l'applicazione diretta dei metodi standardizzati riportati in Farmacopea [41].

A causa dell'attuale vuoto normativo, la valutazione e il controllo della qualità nelle forme farmaceutiche ottenute tramite stampa 3D richiedono un approccio critico e multidimensionale. Per garantire la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale, è fondamentale tracciare in modo sistematico la caratterizzazione e il controllo qualità in tre fasi chiave: la formulazione del materiale di partenza (*feedstock*), il processo di stampa e la forma dosata finale [42].

Diverse tecniche impiegate nella valutazione delle forme farmaceutiche convenzionali sono state adattate con successo ai prodotti stampati in 3D. Tra queste, la calorimetria a scansione differenziale (DSC) e la diffrazione di raggi X su polveri (XRD) sono state utilizzate per l'analisi dello stato solido, mentre la termogravimetria è impiegata per valutare la stabilità termica. Inoltre, vengono eseguiti test di durezza e friabilità, oltre agli studi di dissoluzione in vitro. Tuttavia, l'evoluzione del settore ha portato all'introduzione di tecniche d'avanguardia per l'analisi strutturale e il dosaggio del principio attivo, quali la spettroscopia Raman, la spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR) e la microtomografia computerizzata a raggi X (X $\mu$ CT) [42].

In una prospettiva di controllo qualità moderno e personalizzato, la spettroscopia NIR si distingue come uno strumento non distruttivo e innovativo, perfetto per un controllo in linea (in-line) subito dopo il completamento del processo, consentendo una verifica rapida del contenuto di farmaco. Infine, è importante sottolineare che i test fisici tradizionali, come la determinazione del peso medio e delle dimensioni geometriche, rimangono parametri essenziali per monitorare l'accuratezza e la riproducibilità del processo di stampa, assicurando l'uniformità del contenuto tra le diverse unità del lotto [42].

Ulteriori difficoltà riguardano la qualificazione dei materiali impiegati. Molti polimeri utilizzati nei processi additivi derivano infatti da settori diversi da quello farmaceutico e non dispongono sempre di monografie dedicate in Farmacopea o di dati completi relativi a sicurezza e stabilità, con possibili ripercussioni sull'iter di validazione e approvazione regolatoria [43].

La mancanza di linee guida armonizzate riflette il divario ancora esistente tra il rapido sviluppo delle tecnologie di stampa 3D e la più lenta evoluzione del quadro normativo. In prospettiva, sarà necessario sviluppare criteri specifici in grado di integrare i tradizionali attributi di qualità farmaceutica con le esigenze proprie della AM, favorendo così un equilibrio tra innovazione tecnologica, affidabilità della produzione e sicurezza del paziente [44].

### 3.3 Controllo Qualità: Batch-to-Batch Reproducibility

La riproducibilità produttiva rappresenta una delle sfide chiave della stampa 3D farmaceutica e un requisito fondamentale per la sua futura applicazione su scala industriale. Diversamente dalle tecnologie convenzionali, caratterizzate da processi altamente standardizzati, la Manifattura Additiva (AM) si basa sull'interazione di numerose variabili relative ai materiali, ai parametri operativi e alle condizioni ambientali. La costanza qualitativa del prodotto finito subisce così il peso di una forte vulnerabilità: anche minimi scostamenti nei parametri di processo rischiano di compromettere gli standard di riproducibilità.

All'origine di tale complessità vi è la logica stessa della AM, che procede per deposizione sequenziale di strati sovrapposti. In un simile contesto, fluttuazioni impercettibili nella granulometria delle polveri, nella loro fluidità o nel tasso di umidità residua bastano ad alterare la regolarità del filamento (o dello strato), la distribuzione uniforme del legante e, di riflesso, l'accuratezza della dose.

In ambito farmaceutico, dove la riproducibilità tra lotti costituisce un requisito imprescindibile per tutelare la continuità terapeutica e la sicurezza del medicinale, tale sensibilità assume un'importanza particolarmente rilevante, poiché la stretta interdipendenza tra materiali, parametri di processo e architettura finale del prodotto può influire direttamente sulle sue caratteristiche qualitative e funzionali [41].

La variabilità delle materie prime incide in modo determinante. Il comportamento del materiale in fase di stampa è governato in modo diretto da variabili quali la granulometria, la morfologia particellare, il tasso di umidità, la densità apparente e le proprietà di flusso. Fluttuazioni di questi parametri tra un lotto e l'altro rischiano infatti di alterare sia la coesione tra gli strati sia la dinamica di distribuzione del legante, traducendosi in difetti strutturali sul prodotto finito.

Tale rigore analitico diventa ancora più stringente nel Binder Jetting (BJ-3DP), una tecnologia in cui mantenere un letto di polvere perfettamente stabile è la *condizione sine qua non* per garantire il rispetto del dosaggio l'uniformità del contenuto. Alterazioni delle proprietà di scorrimento delle polveri possono causare deposizioni irregolari, fenomeni di segregazione particellare e difetti strutturali, mentre modifiche della viscosità o della distribuzione del legante possono impattare sulla porosità, sulla resistenza meccanica e sui tempi di disintegrazione della forma farmaceutica.

I parametri di processo quali temperatura, velocità di stampa, spessore degli strati, pressione di estrusione ed energia applicata devono essere mantenuti entro limiti rigorosamente definiti per assicurare la riproducibilità operativa e la consistenza qualitativa del prodotto [35].

Rispetto ai metodi consolidati, la modalità produttiva della stampa 3D attraverso una costruzione sequenziale in strati favorisce l'accumulo di microvariazioni e la comparsa di disomogeneità locali non sempre individuabili con i tradizionali controlli. Ne deriva una maggiore dipendenza della qualità finale dalla capacità di monitorare e controllare accuratamente ogni fase del processo.

L'importanza di questo aspetto si accentua nelle formulazioni a elevata porosità o caratterizzate da geometrie complesse, dove anche lievi differenze microstrutturali possono incidere in modo significativo sui profili di dissoluzione e sul rilascio del principio attivo (API). In tali sistemi, la stabilità e uniformità dell'architettura interna rappresentano condizioni necessarie per garantire prestazioni riproducibili e costanti [45].

Particolare attenzione deve essere inoltre rivolta al controllo dell'uniformità di contenuto, soprattutto nelle formulazioni a elevato *drug loading* o nei sistemi multifarmaco. Eventuali eterogeneità nella distribuzione dell'API possono compromettere la precisione del dosaggio e interferire sulla biodisponibilità e sull'efficacia terapeutica, con implicazioni clinicamente rilevanti nel caso di medicinali a basso indice terapeutico [3].

Per affrontare queste criticità, la ricerca si sta orientando verso l'integrazione di strumenti di Process Analytical Technology (PAT) e di sistemi di monitoraggio *in-line*, finalizzati al controllo in tempo reale dei parametri critici di processo e delle caratteristiche del prodotto stampato. Tali approcci si configurano come una delle strategie più promettenti per incrementare l'affidabilità della AM. Nonostante i progressi compiuti, la standardizzazione della riproducibilità tra lotti continua, tuttavia, a costituire uno dei principali ostacoli alla piena diffusione industriale della stampa 3D farmaceutica [46].

### **3.4 Problemi di Fornitura e Certificazione delle Materie Prime**

La difficoltà di reperire materie prime adeguatamente certificate limita fortemente l'adozione della stampa 3D farmaceutica su scala industriale. Le tecnologie additive richiedono materiali dotati di proprietà tecnologiche altamente specifiche, non sempre compatibili con gli eccipienti di impiego tradizionale nell'industria farmaceutica.

A differenza della produzione convenzionale, la quale vanta un ampio numero di eccipienti supportati da monografie di Farmacopea e da una lunga esperienza applicativa, la Manifattura Additiva (AM) necessita di materiali caratterizzati da requisiti particolarmente stringenti. Infatti, proprietà quali fluidità delle polveri, comportamento termoplastico, viscosità, distribuzione granulometrica e stabilità termica influenzano direttamente l'affidabilità del processo e la qualità del prodotto ottenuto [38].

La limitata disponibilità di materiali progettati appositamente per la stampa 3D nel settore farmaceutico determina una significativa dipendenza da polimeri originariamente sviluppati per usi industriali o biomedicali. In numerosi casi, tali sostanze non dispongono di certificazioni farmaceutiche complete né di dati sufficientemente consolidati relativi a sicurezza, tossicità e stabilità nel lungo periodo. Questa condizione rende più complessi i processi di qualificazione e validazione delle materie prime e rallenta il trasferimento delle tecnologie additive verso applicazioni industriali su larga scala [43].

Un ulteriore elemento di criticità riguarda la continuità dell'approvvigionamento. La riproducibilità della stampa 3D e le caratteristiche del medicinale finale dipendono a doppio filo dalla costanza qualitativa dei materiali, dove persino modeste variazioni fisiche o reologiche possono alterare l'intero processo.

Il mercato di tali materie prime, tuttavia, sconta ancora una forte frammentazione e una disponibilità limitata, fattori che frenano la standardizzazione e la stabilità della filiera di fornitura. Da ciò deriva che gran parte dei materiali attualmente impiegati nella AM non nasce da specifiche progettuali pensate per il settore farmaceutico; ne consegue una frequente carenza di dati esaustivi su aspetti critici quali il profilo delle impurità, i contaminanti residui, la stabilità a lungo termine e la variabilità inter-lotto.

A causa dell'assenza di linee guida armonizzate ed elaborate *ad hoc* per la stampa 3D, la valutazione della conformità si sposta inevitabilmente su un approccio "caso per caso", dilatando i tempi dello sviluppo normativo e i relativi costi. Le medesime incertezze gravano poi sugli elementi secondari del processo, come plastificanti, additivi e solventi. L'eventuale permanenza di residui tossici o l'impiego di materiali non del tutto caratterizzati dal punto di vista della sicurezza introduce un elemento di imprevedibilità qualitativa e rischi per la sicurezza, richiedendo controlli e screening analitici di estrema precisione [47].

Sul piano prettamente industriale, l'insieme di queste barriere impatta in modo diretto, riducendo la sostenibilità economica e la competitività delle tecnologie di stampa 3D.

La ridotta disponibilità di materiali certificati e la conseguente necessità di procedure di qualificazione e controllo più complesse determinano un aumento dei costi produttivi e una crescente dipendenza da fornitori altamente specializzati [48].

Alla luce di tali considerazioni, la disponibilità di materie prime opportunamente qualificate, standardizzate e certificate rappresenta ancora oggi uno dei principali presupposti per l'effettiva industrializzazione della AM. In tale prospettiva, lo sviluppo di filiere di approvvigionamento più strutturate, di standard qualitativi armonizzati e di materiali progettati specificamente per le diverse piattaforme di stampa 3D costituisce un passaggio indispensabile. Un avanzamento in questa direzione potrà essere raggiunto solo attraverso una più stretta collaborazione tra industria farmaceutica, produttori di materiali e autorità regolatorie [49].

## CAPITOLO 4

### SFIDE DI FORMULAZIONE

#### 4.1 Scelta degli Eccipienti Compatibili con la Stampa 3D

La selezione degli eccipienti si configura come uno degli aspetti più critici nello sviluppo di forme farmaceutiche ottenute mediante stampa 3D. La Manifattura Additiva (AM) richiede materiali capaci non soltanto di garantire qualità, sicurezza ed efficacia terapeutica, ma anche di possedere proprietà tecnologiche compatibili con il processo di stampa impiegato.

Nelle tecniche Powder-Based, come il Binder Jetting (BJ-3DP), assumono particolare importanza fluidità, distribuzione granulometrica e capacità di formazione di un letto di polvere uniforme. Al contrario, nei processi basati su estrusione, quali Fused Deposition Modelling (FDM) e Hot-Melt Extrusion (HME), i materiali devono possedere un adeguato comportamento termoplastico e viscosità compatibile con le condizioni operative. In entrambi i casi, anche minime variazioni delle caratteristiche fisico-chimiche degli eccipienti possono influenzare le proprietà del prodotto finale, la riproducibilità del processo e la stabilità della formulazione nel tempo [38].

Nel panorama della stampa 3D farmaceutica, i polimeri si configurano come la classe di eccipienti d'elezione, una centralità che discende direttamente dalla loro versatilità macromolecolare e dall'attitudine a governare la cinetica di rilascio e la stabilità del principio attivo. Macromolecole ampiamente investigate come il polivinilalcol (PVA), l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) e l'idrossipropilcellulosa (HPC) intervengono in modo determinante nel calibrare la stampabilità del sistema, la tenuta meccanica dell'architettura solida e il profilo di dissoluzione.

Quando l'approccio costruttivo si fonda sull'estrusione termica, il comportamento reologico di queste lunghe catene viene ulteriormente rifinito mediante l'inclusione di plastificanti come il polietilenglicole (PEG) o il sorbitolo; l'inserimento di tali eccipienti abbassa la viscosità del fuso, garantendo una flessibilità strutturale che previene fenomeni di rottura o instabilità durante l'estrusione.

Nelle preparazioni orodispersibili, i superdisintegranti quali crospovidone, croscarmellosa sodica e sodio amido glicolato sono essenziali per favorire la rapida penetrazione dei fluidi biologici e la pronta disgregazione della matrice dopo la somministrazione.

Oltre alle prestazioni tecnologiche, gli eccipienti influenzano in modo determinante anche l'accettabilità del medicinale e l'aderenza terapeutica. Gli attributi organolettici quali il gusto, la consistenza e la percezione al palato si rivelano fattori chiave, soprattutto nei prodotti destinati a pazienti pediatrici e geriatrici. Pertanto, eccipienti quali mannitolo, sorbitolo, lattosio e xilitolo sono ampiamente utilizzati per le loro proprietà dolcificanti e per la capacità di migliorare la sensazione orale e il profilo di dissoluzione del prodotto, rendendo l'assunzione del farmaco più gradevole e favorendo così la compliance del paziente [40].

Per soddisfare simultaneamente questi requisiti, gli eccipienti co-processati hanno attirato crescente attenzione per la loro attitudine a riunire in un unico materiale diverse funzionalità tecnologiche. Questa combinazione permette di ottimizzare contemporaneamente parametri fondamentali, quali fluidità, comprimibilità, densità apparente e capacità disgregante, difficilmente raggiungibili mediante l'utilizzo di eccipienti tradizionali impiegati singolarmente. Nel caso delle forme farmaceutiche orodispersibili, questi componenti devono inoltre garantire una rapida disintegrazione, una sufficiente robustezza meccanica e adeguate caratteristiche organolettiche [35].

La compatibilità API-eccipienti costituisce tuttavia una delle principali difficoltà formulative. Temperature elevate, presenza di solventi e sollecitazioni meccaniche possono favorire degradazione del principio attivo, alterazioni dello stato cristallino o interazioni indesiderate con i polimeri utilizzati. Tale problematica risulta particolarmente rilevante nei processi FDM e HME, nei quali molti principi attivi termolabili possono andare incontro a instabilità chimica durante la lavorazione [38].

Lo scenario della stampa 3D ridefinisce profondamente lo *status* degli eccipienti, che perdono la veste classica di elementi inerti o ausiliari del veicolo formulativo per diventare veri e propri determinanti tecnologici, capaci di decretare la buona riuscita della stampa, la solidità strutturale e la stessa performance terapeutica del sistema.

Di conseguenza, il processo di selezione delle materie prime deve perciò poggiare su un approccio olistico: l'idoneità rispetto ai parametri operativi della macchina va necessariamente integrata con un esame rigoroso dei criteri legati alla stabilità chimico-fisica e al comportamento *in vivo* del materiale, quali il profilo biofarmaceutico, la tollerabilità biologica e la gradevolezza dell'assunzione.

In quest'ottica, la stampa 3D richiede un approccio formulativo in cui proprietà dei materiali, tecnologia di stampa e prestazioni del prodotto finale sono strettamente interconnessi.

#### **4.2 Drug Loading e Dose Elevata**

Tra i principali vantaggi teorici attribuiti alla stampa 3D farmaceutica vi è la possibilità di modulare con precisione il contenuto di principio attivo (API) della singola forma farmaceutica, favorendo lo sviluppo di terapie personalizzate e dosaggi adattabili alle esigenze cliniche del paziente.

Questo aspetto assume particolare rilevanza nelle preparazioni orodispersibili, nelle quali le tecnologie convenzionali presentano spesso limiti nel coniugare un elevato dosaggio e un breve tempo di disintegrazione.

Il caso di Spritam® si profila come l'esempio più significativo di questa potenzialità: grazie alla tecnologia ZipDose®, è stato possibile ottenere compresse contenenti fino a 1000 mg di Levetiracetam mantenendo una rapida dissoluzione orale. Questo risultato deriva dalla struttura altamente porosa ottenuta mediante Binder Jetting (BJ-3DP), che favorisce la penetrazione dei fluidi biologici e la veloce disgregazione della matrice.

A fronte delle indubbie potenzialità della Manifattura Additiva (AM), la massimizzazione del carico di principio attivo (*drug loading*) rimane uno dei nodi formulativi di più complessa risoluzione. Uno sbilanciamento nel rapporto tra API ed eccipienti rischia infatti di alterare drasticamente la risposta tecnologica della miscela.

Parametri critici quali la scorrevolezza del letto di polvere, la viscosità del fuso e le proprietà tensioattive di bagnabilità subiscono variazioni repentine, capaci di innescare fenomeni di segregazione delle polveri e demiscelazione dei componenti che compromettono l'omogeneità chimico-fisica dell'intero lotto.

Poiché l'architettura dei sistemi *layer-by-layer* richiede una costanza distributiva assoluta del principio attivo nella massa polimerica, la gestione di questi fenomeni è cruciale per preservare la solidità meccanica del solido e la costanza degli standard qualitativi [36].

Nel caso del BJ-3DP, queste criticità appaiono ulteriormente accentuate dalla necessità di mantenere un letto di polvere uniforme e dotato di un'adeguata rete di spazi interparticellari.

Sebbene un elevato grado di porosità sia essenziale per ottenere una repentina disintegrazione, essa può limitare la quantità di sostanza attiva incorporabile e compromettere la resistenza meccanica della forma farmaceutica, aumentandone la fragilità durante le fasi di stoccaggio. Di conseguenza, l'ottimizzazione del *drug loading* richiede un attento bilanciamento tra capacità di carico, proprietà di processo e prestazioni del prodotto finale [12].

Questi limiti formulativi si accentuano nel caso di API caratterizzati da scarsa comprimibilità, elevata densità, comportamento igroscopico o limitata solubilità. In tali condizioni, l'esigenza di assicurare simultaneamente alto dosaggio, adeguata integrità strutturale e rapida dissoluzione si configura come particolarmente impegnativa dal punto di vista formulativo e tecnologico [47].

La gestione del *drug loading* evidenzia uno dei principali compromessi formulativi della stampa 3D: all'aumentare delle opportunità di personalizzazione terapeutica e del dosaggio incorporabile corrisponde spesso un incremento della complessità produttiva, rendendo più difficile garantire robustezza e standardizzazione del processo.

#### **4.3 Stabilità Chimica e Fisica del Principio Attivo e Igroscopicità**

La stabilità chimica e fisica del principio attivo rappresenta uno dei vincoli più rilevanti nello sviluppo di medicinali ottenuti mediante stampa 3D. I processi additivi espongono i componenti a condizioni operative spesso severe: picchi termici elevati, interazione con solventi, variazioni di umidità e stress meccanici lineari possono compromettere l'integrità chimica e la stabilità molecolare di numerosi API.

Tali criticità emergono con forza nelle piattaforme basate sulla fusione e sull'estrusione termica. È il caso della Fused Deposition Modelling (FDM), e del propedeutico processo di Hot-Melt Extrusion (HME) necessario alla produzione di filamenti, contesti in cui l'API è esposto a rischi concreti di termodegradazione, fenomeni ossidativi o transizioni polimorfiche indesiderate dello stato cristallino. Anche l'amorfizzazione della sostanza attiva, pur migliorando la velocità di dissoluzione e la biodisponibilità, introduce instabilità termodinamica e possibile ricristallizzazione durante le fasi successive alla lavorazione [38].

Nel Binder Jetting (BJ-3DP), le temperature operative sono generalmente inferiori, ma persistono criticità legate all'interazione dell'API con solventi e umidità.

La struttura estremamente porosa delle forme farmaceutiche realizzate tramite BJ-3DP aumenta la superficie esposta all'ambiente esterno, rendendo il prodotto maggiormente vulnerabile a fenomeni di degradazione chimica e instabilità fisica.

L'igroscopicità costituisce un fattore delicato nella stampa 3D. Numerosi polimeri ed eccipienti impiegati nei processi additivi possiedono elevata affinità per l'umidità ambientale, con conseguenze sulle proprietà reologiche e meccaniche della formulazione. L'assorbimento di acqua può influenzare fluidità delle polveri, adesione tra gli strati, tempi di disintegrazione, velocità di dissoluzione e rilascio del farmaco. Nei sistemi molto porosi, tale fenomeno risulta ulteriormente amplificata dalla maggiore superficie specifica esposta all'ambiente [47].

Anche le interazioni API-eccipienti rivestono un ruolo determinante. Alcuni polimeri, infatti, possono modificare la stabilità chimica, il comportamento termico e lo stato fisico del principio attivo, con effetti sia sull'efficienza del processo di stampa sia sulla conservazione delle proprietà del farmaco durante l'intero ciclo di vita del prodotto [39].

Le problematiche di stabilità mostrano chiaramente che la stampa 3D richiede un attento equilibrio tra esigenze formulative, proprietà dei materiali e condizioni operative. Le stesse caratteristiche che conferiscono alle preparazioni ottenute con approcci additivi elevata flessibilità progettuale possono comprometterne robustezza e stabilità nel lungo termine.

#### **4.4 Problematiche di Solubilità e Biodisponibilità**

Benché le tecnologie additive consentano di modulare microstruttura e porosità della forma farmaceutica, insieme a dosaggio e distribuzione del principio attivo all'interno della stessa, il reale impatto biofarmaceutico dipende dall'interazione tra proprietà del principio attivo (API), tra cui solubilità e biodisponibilità, caratteristiche della matrice e parametri di processo.

Tecnologie quali Binder Jetting (BJ-3DP) e Powder Bed Fusion (PBF) permettono di ottenere sistemi formulativi molto porosi e con un'elevata superficie specifica, favorendo la rapida penetrazione dei fluidi biologici e l'aumento della velocità di dissoluzione. Queste caratteristiche si rivelano estremamente vantaggiose nelle formulazioni orodispersibili e a rilascio immediato, nelle quali la rapida bagnabilità e velocità di dissoluzione rappresentano requisiti essenziali per assicurare l'efficacia terapeutica e l'accettabilità da parte del paziente.

Nel BJ-3DP, l'architettura porosa della matrice facilita una rapida imbibizione della compressa e accelera la perdita di integrità strutturale del sistema, incrementando la velocità di rilascio dell'API.

Questa peculiarità ha contribuito in modo significativo al successo formulativo di Spritam®, evidenziando come la stampa 3D possa superare alcune limitazioni delle tecnologie convenzionali nella realizzazione di compresse orodispersibili ad alto dosaggio [39].

La Manifattura Additiva (AM) consente inoltre di modulare densità, geometria e profilo di rilascio del farmaco, offrendo nuove prospettive per l'ottimizzazione della biodisponibilità. Tuttavia, un più accurato controllo della superficie esposta ai fluidi biologici, pur migliorando la dissoluzione, non si traduce necessariamente in un maggiore assorbimento sistemico, soprattutto nel caso di API scarsamente solubili o con limitata permeabilità intestinale.

La correlazione tra disintegrazione, dissoluzione e assorbimento sistemico si configura come un fenomeno multifattoriale, governato non solo dalle variabili fisiologiche e dalle caratteristiche formulative, ma anche dalla microstruttura stessa della matrice. Una distribuzione non uniforme dell'API, variazioni della porosità o modificazioni dello stato cristallino possono determinare profili di rilascio difficilmente prevedibili e aumentare la variabilità biofarmaceutica tra differenti lotti produttivi [35].

La formazione di stati amorfi del principio attivo, talvolta favorita dalle tecnologie additive, può incrementare solubilità e velocità di dissoluzione; tuttavia, la ridotta stabilità termodinamica rispetto alla forma cristallina può indurre fenomeni di ricristallizzazione durante conservazione e stoccaggio, compromettendo la costanza delle prestazioni biofarmaceutiche nel tempo.

Anche solventi, umidità residua e componenti della matrice possono influenzare notevolmente il comportamento della forma farmaceutica in vivo. Le interazioni con polimeri e agenti disgreganti possono modificare i tempi di disintegrazione e le cinetiche di rilascio del farmaco, mentre variazioni della porosità o della distribuzione del legante all'interno della matrice possono influenzare la penetrazione dei fluidi biologici e la dissoluzione dell'API [38].

Più che una soluzione di immediata applicabilità per superare i limiti di biodisponibilità, la stampa 3D va intesa come uno strumento abilitante che esige uno sviluppo formulativo *ad hoc*.

Solo attraverso una calibrazione rigorosa della matrice e dei parametri di processo diventa possibile convertire la flessibilità geometrico-strutturale della stampa 3D in un reale e tangibile beneficio clinico per il paziente.

#### **4.5 Confronto con Forme Farmaceutiche Convenzionali**

I margini di libertà geometrica e progettuale aperti dalla Manifattura Additiva (AM) risultano pressoché preclusi alle metodologie di fabbricazione convenzionali. Questa versatilità strutturale deve tuttavia confrontarsi con nodi critici ancora irrisolti, riconducibili principalmente alla robustezza e alla riproducibilità del processo, nonché alle complessità insite nel suo trasferimento su scala industriale. Tecnologie consolidate, quali compressione diretta e granulazione, costituiscono sistemi fortemente standardizzati, caratterizzati da elevata produttività, costi relativamente contenuti e consolidata riproducibilità qualitativa, risultando altamente efficienti per la produzione su larga scala, **Figura 14** [50].

La stampa 3D privilegia, al contrario, la personalizzazione formulativa e la complessità strutturale. Potendo calibrare simultaneamente il dosaggio, l'architettura geometrica e il grado di porosità della matrice, la AM dà origine a forme farmaceutiche sartoriali. Questa flessibilità formulatoria risponde alle esigenze della medicina di precisione, offrendo soluzioni terapeutiche mirate per le fasce di pazienti più vulnerabili o per la gestione di regimi posologici complessi.

Tra i risvolti tecnologici di maggior rilievo spicca la realizzazione di compresse multicomponente (*polypills*), strutture capaci di ospitare diversi principi attivi e combinare cinetiche di rilascio tra loro indipendenti all'interno di un unico sistema terapeutico. Tali approcci potrebbero semplificare la gestione terapeutica, favorire l'aderenza al trattamento e promuovere una maggiore personalizzazione della terapia [50].

I prodotti ottenuti mediante stampa 3D presentano anche una ridotta robustezza meccanica e una minore integrità strutturale, oltre a una marcata sensibilità all'umidità, fattori che ne limitano ancora la completa applicazione nell'industria farmaceutica.



**Figura 14** - Confronto tra il processo tradizionale di produzione delle forme farmaceutiche solide, che comprende le fasi di granulazione, miscelazione, compressione e rivestimento, e la stampa 3D, che consente di ottenere il prodotto finale attraverso un processo più diretto e personalizzabile. Immagine tratta e adattata da Serrano et al., 2023 [50].

Un significativo divario separa ancora le tecnologie additive dalla manifattura farmaceutica convenzionale, specialmente sotto il profilo produttivo e regolatorio. La produzione *layer-by-layer* è infatti caratterizzata da velocità inferiori, maggiore complessità operativa e costi più elevati, richiedendo apparecchiature specializzate e un controllo accurato dei parametri di processo. Questi aspetti rappresentano ancora un ostacolo alla piena scalabilità industriale delle tecnologie additive [47].

A complicare questo scenario la mancanza di linee guida armonizzate su scala globale e l'obbligo di procedere a valutazioni *ad hoc* (caso per caso) evidenziano lo scarto nei livelli di standardizzazione che la AM deve colmare. Questo panorama normativo ancora fluido e in via di definizione contrasta nettamente con il consolidato *background* delle produzioni tradizionali.

I medicinali realizzati su linee convenzionali godono infatti di protocolli registrativi maturi, flussi di validazione codificati e metodologie di convalida collaudate in decenni di pratica industriale, capaci di blindare la riproducibilità e l'affidabilità del prodotto finito secondo standard elevati.

Nonostante tali limitazioni, sarebbe riduttivo considerare la stampa 3D come una semplice alternativa meno efficiente ai metodi tradizionali. Il suo valore fondamentale risiede infatti nella capacità di realizzare geometrie complesse e dosaggi su misura, difficilmente ottenibili mediante i processi convenzionali.

In quest'ottica, la AM non appare destinata a sostituire integralmente le tecnologie consolidate, bensì a integrarsi con esse in specifici ambiti clinici, dove la flessibilità progettuale e la personalizzazione terapeutica possano tradursi in un concreto beneficio per il paziente [39].

## CAPITOLO 5

### MANUFACTURING E SCALABILITY

#### 5.1 Validazione del Processo e GMP per la Stampa 3D

L'avvento della stampa 3D in ambito farmaceutico segna un'evoluzione che va oltre l'innovazione tecnologica del processo produttivo, ridefinendo in modo sostanziale le modalità di progettazione, controllo e validazione dei medicinali. Se la produzione convenzionale si basa su standard consolidati e processi lineari, la Manifattura Additiva (AM) introduce una complessa rete di variabili interdipendenti che influenzano ogni fase della produzione.

Per tale ragione, i protocolli tradizionali, sviluppati per processi standardizzati, continui e a elevata ripetibilità, risultano inadeguati a gestire la complessità della stampa tridimensionale (3DP), rendendo necessario l'adozione di un nuovo paradigma per il controllo della qualità.

Nei sistemi produttivi convenzionali, la fabbricazione di una compressa si articola in una sequenza di operazioni ben definite - miscelazione, granulazione, compressione e rivestimento - la cui esecuzione è ampiamente prevedibile una volta identificati e controllati i principali parametri operativi. Al contrario, la stampa 3D realizza ogni unità posologica mediante una costruzione strato su strato, in cui il prodotto acquisisce progressivamente la propria struttura attraverso la deposizione controllata del materiale. Di conseguenza, anche modeste variazioni delle condizioni di processo possono ripercuotersi simultaneamente su molteplici proprietà della forma farmaceutica, influenzandone non solo le caratteristiche meccaniche, ma anche le prestazioni biofarmaceutiche [47].

Una simile complessità discende in modo diretto dalle logiche intrinseche alla AM. Ciascuna tecnologia di stampa è infatti governata da un set specifico di variabili operative, il cui controllo rigoroso è l'unico presupposto per garantire la riproducibilità del medicinale finito.

Nella Fused Deposition Modelling (FDM), ad esempio, la precisione geometrica della forma solida e la tenuta dell'adesione tra gli strati dipendono strettamente da un delicato equilibrio termomeccanico. In questo senso, la temperatura dell'ugello estrudente, la velocità del flusso, lo spessore del *layer* e i tempi di raffreddamento cessano di essere semplici impostazioni per diventare veri e propri vettori della qualità del farmaco.

Analogamente, nei processi di Binder Jetting (BJ-3DP) assumono un ruolo determinante parametri quali la distribuzione granulometrica del letto di polvere, la saturazione del liquido legante e le modalità di deposizione delle gocce. Ne consegue che la qualità del medicinale non dipende esclusivamente dalla sua formulazione, ma dal corretto bilanciamento tra le proprietà dei materiali, le prestazioni dell'apparecchiatura e i fattori che governano il processo [41].

Alla luce di queste considerazioni, negli ultimi anni la ricerca ha progressivamente rivolto la propria attenzione all'applicazione dei principi del Quality by Design (QbD), introdotti dalle Linee Guida dell'International Council for Harmonisation (ICH). Il tradizionale modello di Quality by Testing (QbT) si concentra prevalentemente sulla verifica della conformità del prodotto finito tramite analisi effettuate al termine della produzione.

Diversamente, il QbD prevede che la qualità venga definita sin dalle prime fasi dello sviluppo attraverso l'identificazione a priori di tutti quei fattori che potrebbero influenzare le specifiche del medicinale. Questo cambiamento di prospettiva acquista un'importanza significativa nel contesto della stampa 3D, dove una semplice verifica del prodotto finale non è sufficiente a garantire la solidità dell'intero processo produttivo [46].

Elemento centrale dell'approccio QbD è l'identificazione dei Critical Quality Attributes (CQAs), ovvero quei requisiti chimico-fisici e tecnologici del prodotto che devono rimanere entro limiti prestabiliti affinché il medicinale possa raggiungere il profilo di qualità desiderato.

Per le formulazioni stampate in 3D, tali parametri comprendono il contenuto di principio attivo (API), l'uniformità delle unità di dosaggio, la porosità della struttura, le dimensioni geometriche, la resistenza meccanica, il tempo di disintegrazione e il profilo di dissoluzione. Tuttavia, la definizione dei CQAs deve necessariamente essere accompagnata dall'individuazione dei Critical Material Attributes (CMAs) e dei Critical Process Parameters (CPPs).

In quest'ottica, la fase di sviluppo del processo riveste un'importanza strategica. Non si tratta solo di verificare, a posteriori, la conformità del medicinale, ma di definire un intervallo operativo entro il quale le variazioni dei CPPs non compromettono gli CQAs del prodotto. Per una tecnologia altamente flessibile come la stampa 3D, tale impostazione permette di modulare le condizioni operative in funzione di geometrie e formulazioni differenti, preservando la qualità del medicinale [51].

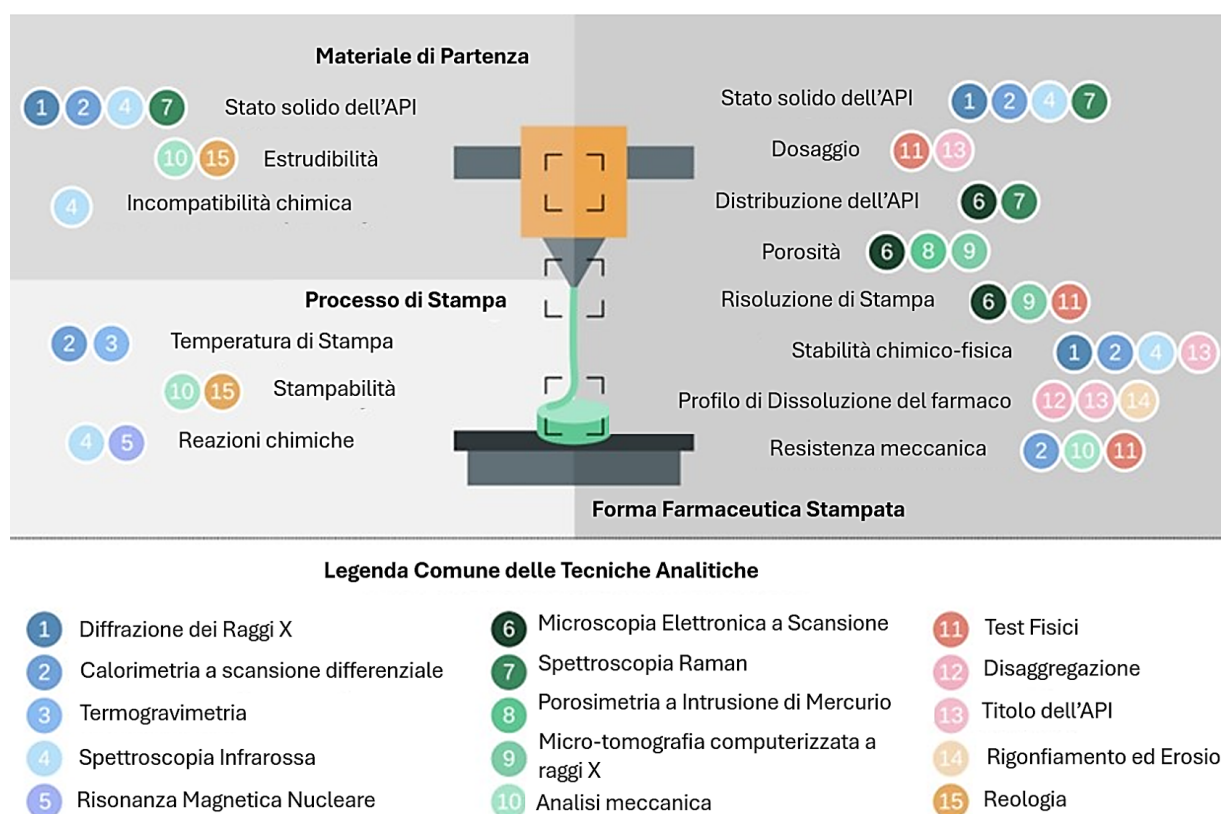
Un ulteriore elemento distintivo della Manifattura Additiva (AM) risiede nella profonda sinergia tra il processo fisico e il flusso digitale. A differenza della compressione convenzionale, in cui la forma della compressa è determinata da uno stampo meccanico, nella stampa 3D ogni unità è creata a partire da un modello tridimensionale digitale, successivamente convertito in istruzioni operative mediante il software di *slicing*. In questo modo, il file di progettazione CAD diventa un componente importante del ciclo produttivo, contribuendo direttamente alla definizione delle caratteristiche del prodotto finale [52].

Questa peculiarità amplia il concetto stesso di validazione, che non può più limitarsi esclusivamente ai materiali e alle apparecchiature, ma deve includere anche l'affidabilità dei sistemi informatici impiegati nella progettazione e nella gestione della stampa [53].

L'evoluzione verso un sistema dinamico di controllo ha promosso l'adozione delle Process Analytical Technologies (PAT), oggi riconosciute come un elemento chiave nell'assicurazione della qualità dei processi della AM. Le PAT comprendono un insieme di tecniche analitiche che consentono di monitorare, in tempo reale o quasi, i CQAs e i CPPs durante la fabbricazione, **Figura 15** [51].

A seconda della tecnologia adottata, queste verifiche possono essere effettuate *offline*, *at-line*, *online* oppure *in-line*, selezionando la modalità più idonea alle caratteristiche del processo e alle esigenze produttive. Il monitoraggio continuo dei dati di processo permette di verificare il corretto funzionamento del sistema e di rilevare tempestivamente eventuali deviazioni, favorendo l'attuazione di interventi correttivi.

Tra le tecniche d'elezione spiccano la spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR), la spettroscopia Raman e, più recentemente, l'*imaging* iperspettrale. Rispetto ai metodi analitici convenzionali, generalmente distruttivi e basati su analisi cromatografiche, queste possono essere integrate direttamente nella linea di produzione, abilitando la valutazione continua della distribuzione del principio attivo, dell'omogeneità della matrice e delle proprietà strutturali della forma farmaceutica solida [42].



**Figura 15** - Panoramica degli Attributi Critici di Qualità (CQAs) e dei Parametri di Processo (CPPs) nella produzione di forme farmaceutiche mediante stampa 3D, con le principali tecniche analitiche impiegate per la loro caratterizzazione lungo l'intero processo produttivo. Immagine tratta e adattata da Deon M. et al., 2022 [42].

L'integrazione delle PAT trova così il suo naturale compimento nel Real-Time Release Testing (RTRT), massima espressione della filosofia QbD. Alla base dell'RTRT vi è l'idea di garantire la conformità del medicinale "in corsa", attraverso una vigilanza costante del processo che consenta di ridurre o del tutto superare i classici test sul prodotto finito.

In quest'ottica, il rilascio del lotto smette di dipendere dalle verifiche post-produzione; diventa invece cruciale dimostrare come l'intero ciclo manifatturiero si sia mantenuto entro parametri preventivamente validati e monitorati in tempo reale [41].

Un simile cambio di paradigma trova terreno fertile proprio nella stampa 3D, un ambito in cui la produzione si sintonizza spesso su piccoli lotti o, al limite, su singole forme farmaceutiche create su misura per il paziente. In tali scenari, i consolidati controlli di qualità sul prodotto finito presentano limiti applicativi evidenti.

Molti saggi previsti dalle Farmacopee, quali uniformità di contenuto, uniformità delle unità di dosaggio e determinazione del principio attivo con HPLC (High-Performance Liquid Chromatography), richiedono infatti la distruzione del campione analizzato [46].

Se questo *modus operandi* è pienamente sostenibile nella produzione industriale di grandi lotti, esso risulta difficilmente conciliabile con una manifattura personalizzata, dove il numero di unità disponibili può essere molto esiguo. Pertanto, la necessità di sviluppare metodologie analitiche non distruttive non rappresenta solo un'opportunità tecnologica, ma anche un requisito essenziale per rendere concretamente applicabile la produzione additiva in ambito farmaceutico [52].

Accanto agli aspetti analitici, la validazione del processo richiede un'attenta gestione delle apparecchiature. Le tecnologie di stampa 3D si distinguono per esigenze di manutenzione e calibrazione che impongono procedure dedicate per ogni piattaforma produttiva. Parametri quali la pressione di estrusione, la velocità di alimentazione dei materiali, l'accuratezza dei sistemi di deposizione e la precisione dei movimenti devono essere periodicamente verificati al fine di assicurare prestazioni costanti nel tempo ed evitare variabilità tra le diverse unità prodotte [41].

Ulteriori criticità emergono quando la stampa 3D viene inserita all'interno di un sistema produttivo conforme alle Good Manufacturing Practices (GMP). Contrariamente a quanto potrebbe sembrare, le attuali GMP non costituiscono un ostacolo all'adozione della Manifattura Additiva (AM); tuttavia, la loro applicazione richiede un adeguamento ai requisiti propri di questa tecnologia.

In particolare, diventa imprescindibile stabilire protocolli destinati alla gestione delle materie prime e degli intermedi di lavorazione, alla qualificazione degli operatori, alla convalida dei processi di pulizia, al controllo delle modifiche di processo e alla verifica continua dello stato di controllo della produzione. In tale prospettiva, la stampa 3D non introduce nuovi principi regolatori, ma esige una diversa interpretazione e applicazione dei requisiti esistenti, adattandoli a un modello produttivo caratterizzato da maggiore flessibilità, personalizzazione e digitalizzazione.

La peculiarità della stampa 3D risiede nella centralità assunta dalla componente informatica. La produzione è guidata in ogni fase da un flusso digitale, motivo per cui la validazione deve focalizzarsi sulla sicurezza informatica e favorire il tracciamento rigoroso delle versioni dei file, la trasparenza sulle modifiche ai parametri di stampa e la protezione dei dati sensibili di lavorazione [54].

In questo quadro generale, strumenti quali QbD, PAT e RTTR non si configurano come semplici innovazioni tecnologiche, ma elementi fondamentali per garantire il controllo del processo e la qualità del prodotto in un contesto produttivo profondamente diverso da quello tradizionale. La capacità di integrare efficacemente tali strategie rappresenterà un fattore chiave per il trasferimento della stampa 3D dalla ricerca sperimentale alla produzione industriale [46].

## **5.2 Riproducibilità e Uniformità dei Lotti**

Tra i principi cardine della produzione farmaceutica figura la riproducibilità, presupposto indispensabile per assicurare la costanza delle caratteristiche qualitative dei medicinali, da cui dipendono sia la loro sicurezza sia la loro efficacia. Nella produzione tradizionale, tale requisito è soddisfatto tramite processi altamente standardizzati, progettati per generare grandi lotti di unità di dosaggio identiche.

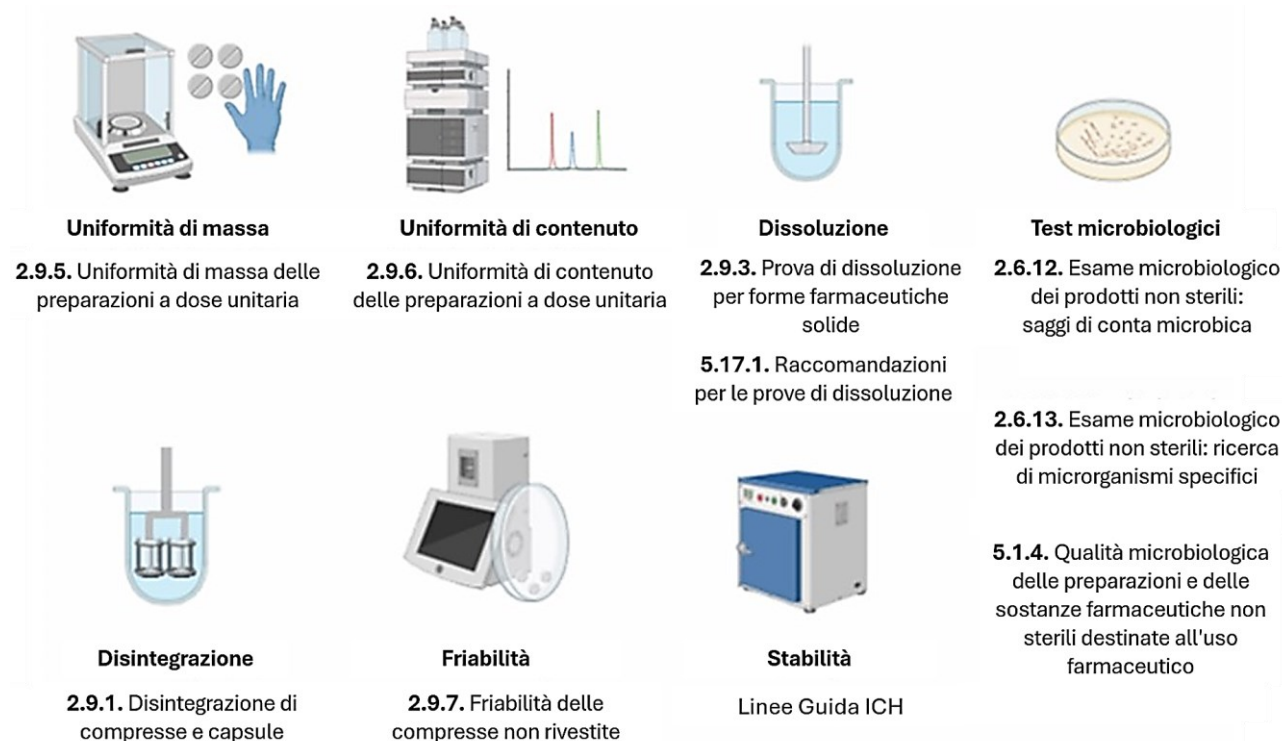
Poter modellare le forme farmaceutiche sulle reali necessità del singolo paziente impone, con la stampa 3D, una profonda rivisitazione dei concetti tradizionali di riproducibilità e uniformità di lotto. Nella Manifattura Additiva (AM) si assiste infatti a un cambio di paradigma: l'attenzione si sposta dalla replicazione seriale di migliaia di unità identiche alla capacità di garantire che ogni singola dose - pur personalizzata nella geometria, nel dosaggio o nella composizione - sia il risultato di un processo capillarmente controllato e pienamente conforme agli Attributi Critici di Qualità (CQAs) validati a monte [42].

A tal fine, è necessario che l'intero processo produttivo sia attentamente ottimizzato e validato. Oltre alla caratterizzazione della formulazione, devono essere analizzati gli aspetti fisico-chimici dell'inchiostro farmaceutico o del materiale di stampa, la stabilità del processo, le prestazioni della stampante e le caratteristiche del prodotto finito mediante prove *in vitro*, quali test di dissoluzione, analisi meccaniche e organolettiche.

Un altro elemento di complessità riguarda la ridefinizione del concetto stesso di lotto. Nei processi convenzionali, un lotto è generalmente costituito da un numero elevato di forme farmaceutiche realizzate nelle stesse condizioni operative, su cui vengono effettuati controlli statistici basati su campioni rappresentativi. Al contrario, la stampa 3D si presta a produzioni su piccola scala, fino alla fabbricazione di singole unità personalizzate nei modelli *point-of-care*.

In tale scenario, l'applicazione dei tradizionali approcci di campionamento risulta difficilmente applicabile, poiché il prelievo e l'analisi distruttiva di una quota significativa delle dosi prodotte potrebbero comprometterne la loro disponibilità per il paziente [55].

Rimangono comunque imprescindibili i controlli previsti dalla Farmacopea Europea per le forme di dosaggio solide, quali uniformità di massa, uniformità di contenuto, friabilità, disintegrazione, dissoluzione e qualità microbiologica, **Figura 16**. Tuttavia, l'esecuzione di test distruttivi su piccoli lotti o su preparazioni individualizzate può comportare la produzione di quantità supplementari destinate esclusivamente alle analisi di controllo, con un inevitabile incremento dei tempi e dei costi di produzione [52].



**Figura 16** - Principali saggi di controllo qualità applicabili alle forme farmaceutiche solide secondo la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) e le Linee Guida ICH. Immagine tratta e adattata da Parramon-Teixido C. J. et al., 2025 [55].

Questa situazione ha favorito l'integrazione di metodiche analitiche non distruttive direttamente nel processo di stampa. Sensori di pressione per esaminare il comportamento reologico dei materiali, sistemi di spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR) per la valutazione dell'uniformità di contenuto e bilance integrate per il controllo automatico della massa, sono strumenti capaci di verificare in tempo reale la conformità del prodotto senza comprometterne l'integrità.

Tali tecnologie non sostituiscono completamente i test di riferimento richiesti dalla Farmacopea ma implementano il monitoraggio del processo e riducono la dipendenza dalle analisi distruttive consolidate, rendendo più sostenibile la produzione di piccoli lotti.

La riproducibilità deve inoltre essere valutata nel tempo, considerando la stabilità del medicinale lungo tutto il periodo di conservazione. Le forme farmaceutiche ottenute con la stampa 3D devono essere sottoposte agli studi di stabilità previsti dalle Linee Guida ICH, al fine di verificare l'eventuale influenza delle condizioni di temperatura, umidità, luce e confezionamento sulle loro proprietà qualitative [56].

La valutazione della stabilità assume particolare rilievo nelle tecnologie che prevedono l'impiego di temperature elevate, come la Fused Deposition Modelling (FDM), nelle quali il principio attivo può essere esposto a stress termici in grado di modificarne la stabilità chimica o lo stato solido. In tali casi, l'esecuzione di indagini termooanalitiche diventa uno strumento utile per identificare eventuali fenomeni di degradazione o la formazione di impurità durante la produzione [57].

Accanto alle problematiche legate alla stabilità del prodotto, la stampa 3D solleva ulteriori interrogativi in merito al rapporto tra la riproducibilità del processo e la bioequivalenza. La dimostrazione di quest'ultima è essenziale nella produzione farmaceutica convenzionale per attestare l'equivalenza terapeutica di un medicinale rispetto al prodotto di riferimento.

Nell'ambito della stampa 3D personalizzata, le formulazioni sono sviluppate per rispondere alle esigenze cliniche del singolo paziente e non presentano un corrispondente medicinale commerciale con caratteristiche sovrapponibili.

Pertanto, la qualità e le prestazioni biofarmaceutiche del prodotto devono essere supportate da un insieme integrato di evidenze, che comprendono dati di sviluppo farmaceutico, studi di dissoluzione, validazione del processo e monitoraggio continuo della produzione, invece di basarsi su un confronto diretto con una formulazione standardizzata [55].

In questo nuovo paradigma produttivo, la priorità non è più l'uniformità assoluta del prodotto, bensì la capacità di garantire la riproducibilità del processo produttivo assicurando che ogni medicinale, indipendentemente dal grado di personalizzazione, venga realizzato secondo criteri di qualità rigorosi e costanti.

Quest'evoluzione riflette il passaggio da una logica di produzione di massa a un modello di manifattura flessibile e personalizzata, nel quale la variabilità del prodotto non costituisce un difetto ma una proprietà intrinseca del processo.

### **5.3 Sfide nella Produzione su Larga Scala**

Sebbene la stampa 3D abbia dimostrato la capacità di generare forme farmaceutiche caratterizzate da elevata precisione e notevole libertà progettuale, la sua applicazione industriale rappresenta tuttora una delle principali sfide per il settore farmaceutico.

Numerosi studi hanno evidenziato la fattibilità della Manifattura Additiva (AM) nella produzione di medicinali personalizzati e di formulazioni innovative; ciononostante, la sua attuazione su scala industriale richiede il superamento di criticità tecnologiche, organizzative ed economiche che coinvolgono l'intero sistema produttivo e vanno ben oltre la semplice ottimizzazione del processo di stampa [58].

A differenza delle tecnologie tradizionali, che assicurano una produzione continua e su larga scala, la stampa 3D si basa su un processo di fabbricazione additiva in cui ciascuna unità posologica viene costruita progressivamente, strato dopo strato. Questa caratteristica costituisce il suo principale punto di forza in termini di personalizzazione, ma allo stesso tempo uno dei suoi limiti più evidenti quando l'obiettivo è rispondere alle necessità produttive dell'industria farmaceutica.

Il tempo necessario alla realizzazione di ciascuna forma farmaceutica rimane significativamente superiore rispetto ai processi di compressione convenzionali, in cui è possibile produrre migliaia di compresse in pochi minuti grazie a linee altamente automatizzate [59].

La questione della produttività non può essere ridotta esclusivamente alla velocità di stampa. L'ostacolo principale risiede nella capacità di mantenere costanti le prestazioni del processo durante produzioni prolungate, garantendo al contempo l'accuratezza del dosaggio, l'uniformità delle proprietà meccaniche e la riproducibilità del comportamento biofarmaceutico.

In quest'ottica, la sfida dello *scaling-up* non consiste semplicemente nell'aumentare il numero di unità prodotte, ma nel trasferire il processo a livello industriale preservando gli stessi standard qualitativi [44].

Negli ultimi anni sono stati compiuti importanti progressi verso l'industrializzazione della stampa 3D in ambito farmaceutico. Il caso più emblematico è quello di Aprecia Pharmaceuticals, che nel 2015 ha ottenuto l'approvazione del primo medicinale realizzato mediante stampa 3D, Spritam®, prodotto con la tecnologia ZipDose®. Già in quella fase, l'azienda disponeva di una linea produttiva conforme alle Good Manufacturing Practices (GMP), progettata per una capacità di circa 100.000 compresse al giorno.

Tuttavia, questo risultato ha confermato come il raggiungimento della fattibilità tecnica e industriale non costituisca di per sé una garanzia di successo commerciale. Infatti, dopo il lancio di Spritam®, Aprecia ha progressivamente ridefinito il proprio modello di business, concentrandosi sulla concessione in licenza della tecnologia ad altre aziende farmaceutiche piuttosto che sulla commercializzazione diretta di nuovi medicinali [13, 60].

Un approccio differente è stato adottato da Triastek, un'azienda cinese che ha sviluppato una piattaforma di produzione continua basata sulla tecnologia Melt Extrusion Deposition (MED). Diversamente dai primi sistemi di stampa 3D, dove le varie fasi del processo produttivo erano generalmente separate, la soluzione proposta integra in un'unica linea continua la miscelazione dei materiali, l'estrusione, la formazione della compressa e il controllo di qualità.

Secondo quanto dichiarato dall'azienda, l'impianto è stato concepito per supportare capacità annue dell'ordine di decine di milioni di compresse e ha favorito l'avvio di collaborazioni con importanti aziende farmaceutiche, mirate alla creazione di formulazioni a rilascio modificato e di sistemi avanzati di *drug delivery*.

Nonostante questi risultati testimonino un crescente livello di maturità della tecnologia, il numero ancora esiguo di prodotti che hanno raggiunto le fasi avanzate dello studio clinico indica che l'industrializzazione della stampa 3D si trova in una fase iniziale [13, 60].

Queste esperienze suggeriscono che la produzione su larga scala nella Manifattura Additiva (AM) non può essere interpretata come una semplice trasposizione dei modelli industriali convenzionali. Al contrario, la stampa 3D farmaceutica sta evolvendo secondo due direttrici complementari, ciascuna orientata a differenti esigenze produttive, cliniche e regolatorie.

Da un lato, alcune aziende stanno investendo nella realizzazione di linee produttive ad alta capacità destinate alla produzione centralizzata di medicinali innovativi; dall'altro, numerosi gruppi di ricerca e imprese stanno studiando sistemi di produzione decentralizzata, in cui la stampa 3D viene impiegata direttamente presso ospedali e farmacie ospedaliere per la preparazione di terapie su misura [56].

La prospettiva della produzione decentralizzata modifica profondamente il concetto stesso di scalabilità. Tradizionalmente, aumentare la scala produttiva significa incrementare il numero di unità realizzate in un unico stabilimento.

Nel contesto della medicina personalizzata, il paradigma dello *scaling-up* potrebbe essere progressivamente affiancato da quello dello *scaling-out*, che si basa su una rete di siti produttivi di piccole dimensioni distribuiti sul territorio e coordinati attraverso procedure standardizzate e sistemi digitali condivisi. Questa configurazione non si propone di aumentare la capacità produttiva di una singola stampante, ma di garantire che i sistemi installati in sedi diverse producano medicinali equivalenti, nel rispetto dei medesimi standard di qualità, sicurezza ed efficacia [56].

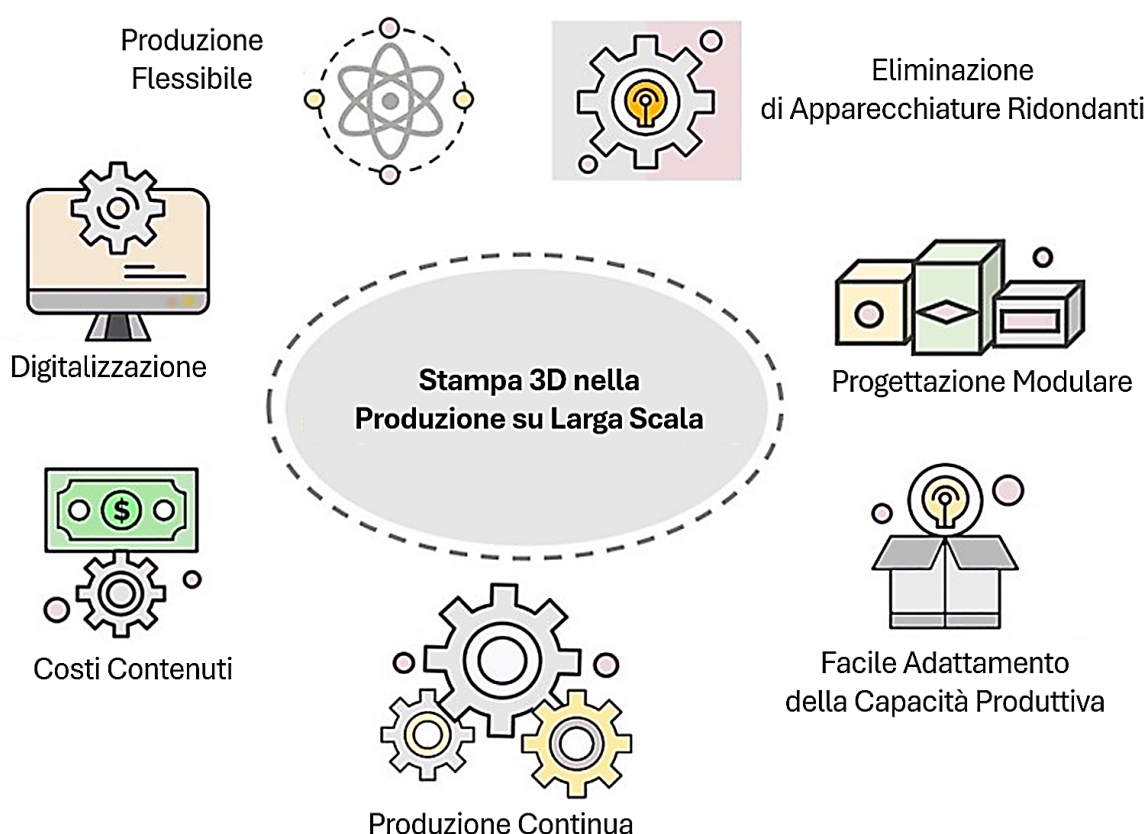
Produrre medicinali mediante stampa 3D richiede il contributo di competenze provenienti da ambiti disciplinari differenti, tra cui scienza dei materiali, ingegneria meccanica, automazione, informatica e analisi dei dati. L'inevitabile digitalizzazione del processo produttivo rende necessaria una stretta cooperazione tra queste professionalità, conferendo alla AM una natura fortemente interdisciplinare [13, 53].

Proprio questa complessità rappresenta uno dei principali fattori che hanno rallentato il trasferimento della tecnologia dalla ricerca alla pratica industriale, spiegando perché, a fronte di oltre vent'anni di sviluppo, il numero di medicinali stampati in 3D commercializzati sia ancora estremamente limitato.

Contestualmente, la ricerca industriale sta promuovendo lo sviluppo di piattaforme di produzione sempre più automatizzate, in cui la preparazione dei materiali, il processo di stampa e il controllo qualità siano integrati all'interno di un flusso produttivo continuo.

L'automazione, infatti, permette di ridurre la variabilità associata alle operazioni manuali, migliorare l'efficienza produttiva e favorire la standardizzazione delle procedure, aspetti indispensabili per una futura diffusione della tecnologia su larga scala, **Figura 17** [59].

Nel panorama della produzione farmaceutica, la AM è destinata a svolgere un ruolo complementare rispetto alle linee produttive convenzionali, integrandosi con quest'ultime e offrendo vantaggi specifici in contesti caratterizzati da elevate esigenze di personalizzazione terapeutica, complessità formulativa e necessità di rilascio modificato.



**Figura 17** - Rappresentazione schematica dei principali vantaggi associati all'impiego della stampa 3D nella produzione farmaceutica su larga scala. Immagine tratta e adattata da Timothy T. et al., 2022 [59].

#### 5.4 Confronto con Tablet Pressing Convenzionale

Il *tablet pressing* costituisce ancora oggi il metodo di riferimento per la produzione industriale di forme farmaceutiche solide. Grazie a processi altamente automatizzati, consente di realizzare centinaia di migliaia di compresse in tempi estremamente rapidi, assicurando così elevata produttività, uniformità del prodotto e costi di produzione contenuti.

Questa tecnologia è il risultato di decenni di ottimizzazione industriale e dispone di procedure consolidate per il controllo del processo, la validazione e il rilascio dei lotti, aspetti che hanno favorito la sua diffusione nella produzione di medicinali destinati al mercato globale [50].

La stampa 3D, invece, non si basa sulla compressione simultanea di una miscela di polveri all'interno di uno stampo, ma sulla costruzione progressiva della forma di dosaggio seguendo un modello digitale predefinito. Questa modalità di produzione offre una flessibilità progettuale difficile da ottenere con le tecnologie convenzionali, permettendo di modificare rapidamente dose, geometria, struttura interna e profilo di rilascio senza dover sostituire matrici, punzoni o altri componenti meccanici [48].

Questa divergenza si riflette anche nel ruolo che le due tecnologie rivestono all'interno del sistema produttivo. La compressione tradizionale è stata sviluppata per massimizzare l'efficienza nella produzione di medicinali standardizzati destinati a un numero elevato di pazienti, mentre la stampa 3D trova la propria applicazione ideale nei contesti in cui la personalizzazione costituisce un reale valore aggiunto. Grazie alla Manifattura Additiva (AM), è possibile realizzare formulazioni pediatriche o geriatriche, dosaggi non disponibili in commercio, medicinali orfani, associazioni personalizzate di principi attivi o sistemi di rilascio particolarmente complessi, ambiti nei quali il *tablet pressing* può risultare meno versatile [45].

Le differenze tra i due approcci emergono anche nella fase di progettazione della forma farmaceutica. Nella compressione convenzionale, la formulazione è generalmente ottimizzata per garantire la stabilità del prodotto e la riproducibilità del processo, mantenendo pressoché invariata la geometria della compressa. Al contrario, nella stampa 3D la forma farmaceutica diventa una vera e propria variabile progettuale.

La distribuzione del materiale, la porosità interna e l'architettura tridimensionale possono essere modificate per modulare il comportamento biofarmaceutico del medicinale senza alterare la composizione della formulazione.

Di conseguenza, la progettazione del prodotto non riguarda più solo la selezione dei principi attivi e degli eccipienti, ma coinvolge anche aspetti tipici dell'ingegneria dei materiali e della progettazione assistita da computer [62].

Dal punto di vista industriale, la compressione possiede un vantaggio ineguagliabile in termini di produttività. Le moderne presse rotative sono in grado di produrre migliaia di compresse al minuto con livelli estremamente elevati di precisione e riproducibilità, mentre la stampa 3D richiede tempi di produzione più lunghi, poiché ogni unità posologica è costruita individualmente. Questa differenza non rappresenta semplicemente un limite tecnologico, ma riflette la diversa finalità delle due piattaforme produttive [56].

Anche le strategie di controllo della qualità differiscono in modo sostanziale. Nella produzione convenzionale, la qualità di un intero lotto viene verificata tramite procedure consolidate basate sul campionamento statistico di unità selezionate. La AM, invece, prevede strategie di monitoraggio continuo, in cui la qualità è costruita e certificata durante tutto il processo di fabbricazione di ciascuna forma farmaceutica [48].

Un ulteriore elemento distintivo riguarda la flessibilità produttiva. Nelle linee di produzione tradizionali, l'introduzione di una nuova formulazione o di un diverso dosaggio può richiedere modifiche significative alle attrezzature, alle procedure di produzione e alla documentazione di validazione. Di contro, nella stampa 3D molte di queste variazioni possono essere effettuate intervenendo unicamente sul modello digitale o sui parametri di stampa, il che consente di ridurre i tempi necessari per sviluppo di nuove forme farmaceutiche.

Questa caratteristica potrebbe risultare particolarmente vantaggiosa nella produzione di medicinali destinati a piccoli gruppi di pazienti o nel trattamento delle malattie rare, dove la limitata domanda rende spesso poco conveniente l'impiego delle linee produttive industriali [45].

Nonostante le potenzialità offerte, le evidenze attualmente disponibili non supportano l'ipotesi di una completa sostituzione della compressione convenzionale con la stampa 3D. Le due tecnologie rispondono infatti a differenti esigenze produttive e risultano, per molti aspetti, complementari.

La produzione di medicinali destinati al largo consumo continuerà verosimilmente ad affidarsi ai processi tradizionali, che garantiscono livelli di produttività e sostenibilità economica difficilmente raggiungibili mediante il modello additivo. Quest'ultimo appare promettente in contesti di nicchia, per i quali la capacità di adattare il prodotto ai bisogni terapeutici individuali rappresenta un beneficio clinico concreto, tale da giustificare i maggiori costi produttivi [48].

La relazione tra la Manifattura Additiva (AM) e la comprimitura tradizionale (*tablet pressing*) va letta, in questa prospettiva, sotto il segno della complementarità. Lungi dal voler rimpiazzare i consolidati processi industriali in serie, la AM si propone piuttosto di estenderne gli orizzonti applicativi. Il vero punto di svolta di questa tecnologia risiede nella capacità di coniugare una produzione flessibile e fortemente personalizzata con il rispetto dei severi parametri di qualità imposti dal settore farmaceutico.

### **5.5 Costi Industriali e Sostenibilità Economica della Produzione**

La sostenibilità economica assume un ruolo centrale nell'adozione della stampa 3D in ambito farmaceutico. Pur avendo già dimostrato il proprio potenziale nella realizzazione di forme farmaceutiche innovative e personalizzate, la diffusione della Manifattura Additiva (AM) su larga scala sarà strettamente legata allo sviluppo di modelli produttivi in grado di coniugare affidabilità tecnologica e convenienza economica.

In questo contesto, la valutazione dei costi non può limitarsi al semplice confronto con i processi tradizionali, ma deve considerare l'intero ciclo di vita del medicinale, a partire dalla produzione, distribuzione, gestione delle scorte fino all'impatto sull'assistenza sanitaria [63].

Nella realtà industriale consolidata, l'elevato grado di automazione e le economie di scala consentono di abbattere notevolmente il costo unitario del prodotto. Se la fabbricazione di macrolotti consente di ottimizzare le spese fisse (ripartendo gli oneri di personale, strutture, protocolli operativi e controlli qualità su milioni di compresse), il *tablet pressing* si conferma lo standard più competitivo i farmaci ad alto volume di mercato.

Sul fronte opposto, la AM sconta una produttività decisamente più limitata. A pesare sulla stampa 3D sono soprattutto gli investimenti iniziali per i macchinari, i costi vivi delle materie prime dedicate, gli interventi di manutenzione e le competenze richieste per la gestione dell'intero *workflow* digitale. Se considerata unicamente in termini di produzione di massa, essa risulta pertanto meno competitiva rispetto alle tecnologie convenzionali ma nel lungo periodo il suo impiego può essere vantaggioso [63].

Infatti, la sostenibilità economica della AM dovrebbe essere valutata non solo sulla base dell'efficienza e dei costi di produzione, ma anche del valore clinico generato dalla personalizzazione e dal miglioramento dell'appropriatezza della terapia [64].

In tali circostanze, la produzione *on demand* consente di produrre esclusivamente le dosi realmente necessarie, evitando eccedenze produttive e riducendo il rischio di sprechi associati alla gestione delle scorte e alla scadenza dei medicinali [48].

Il controllo estremamente preciso della deposizione dei materiali consente inoltre di limitare l'impiego di principi attivi ed eccipienti alle quantità strettamente necessarie per ciascuna preparazione, contribuendo alla riduzione degli sprechi di materiali e dei costi associati allo sviluppo e alla produzione [65].

Anche la struttura della filiera produttiva farmaceutica potrebbe essere profondamente modificata dall'introduzione della AM. L'attuale modello industriale è fondato sulla produzione centralizzata, seguita dalla distribuzione dei medicinali attraverso una complessa rete logistica che include trasporto, magazzini e gestione delle scorte.

La stampa 3D apre la strada a un modello di produzione decentralizzata, nella quale ospedali, farmacie ospedaliere e di comunità o altre strutture sanitarie avrebbero l'opportunità di realizzare i medicinali direttamente presso il punto di cura, partendo da file digitali e materiali standardizzati. Questo approccio consentirebbe di ridurre l'impatto economico associato allo stoccaggio e alla distribuzione [54].

In prospettiva, un archivio digitale contenente i modelli validati di diverse formulazioni potrebbe favorire la produzione del medicinale direttamente presso il punto di cura, riducendo la dipendenza dalla logistica tradizionale e rendendo più rapida la disponibilità della terapia, soprattutto per le preparazioni a bassa richiesta o altamente individuali. Tale modello risulterebbe particolarmente vantaggioso in contesti caratterizzati da limitata accessibilità ai medicinali, quali aree remote, zone colpite da emergenze umanitarie o strutture sanitarie isolate, nelle quali la rapidità di approvvigionamento è spesso cruciale [66].

Accanto ai potenziali benefici economici, la produzione decentralizzata richiede investimenti iniziali consistenti per la creazione di infrastrutture digitali sicure, la qualificazione delle apparecchiature, la formazione del personale e lo sviluppo di procedure dedicate per il controllo qualità. A queste voci di spesa si aggiungono gli oneri economici legati alla gestione dei dati, alla protezione della proprietà intellettuale e alla sicurezza nella trasmissione dei file digitali [57].

Alla luce di tali considerazioni, la reale sostenibilità della Manifattura Additiva (AM) non può essere valutata esclusivamente sulla base delle risorse economiche associate alla tecnologia e alla produzione della singola unità posologica, ma deve considerare il rapporto tra l'impegno economico richiesto e il valore terapeutico generato dalla personalizzazione del trattamento.

La possibilità di adattare dose, forma farmaceutica e schema terapeutico al singolo paziente può determinare una maggiore aderenza al trattamento, ridurre gli errori di somministrazione e limitare gli sprechi dovuti a dosaggi non ottimali. Sebbene tali benefici siano difficilmente quantificabili utilizzando i tradizionali indicatori di costo industriale, è probabile che contribuiscano a una diminuzione complessiva del consumo di risorse sanitarie, migliorando così l'efficienza del sistema assistenziale nel suo insieme [60].

## CAPITOLO 6

### REGULATORY & COMPLIANCE

#### 6.1 Stato Attuale della Normativa FDA, EMA e ICH

L'applicazione della stampa 3D alla produzione farmaceutica ha modificato profondamente il panorama tecnologico del settore, introducendo nuove opportunità per lo sviluppo di terapie personalizzate, ma al contempo ha messo in luce importanti criticità sul piano normativo.

Rispetto ai processi produttivi convenzionali, caratterizzati da procedure consolidate, elevata riproducibilità operativa e sistemi autorizzativi ormai ampiamente definiti, la Manifattura Additiva (AM) si basa su un modello produttivo più flessibile e dinamico. L'integrazione di strumenti digitali e la capacità di modulare le forme farmaceutiche in funzione delle necessità terapeutiche individuali non trovano ancora piena corrispondenza negli attuali schemi regolatori. Pertanto, la definizione di un quadro normativo adeguato costituisce una delle principali condizioni necessarie affinché questa tecnologia possa progredire dalla fase sperimentale verso una piena integrazione nella pratica assistenziale e industriale [39].

Le disposizioni che regolano la produzione dei medicinali sono state elaborate assumendo come riferimento processi produttivi altamente standardizzati e controllati, nei quali ogni fase della fabbricazione è rigidamente definita e facilmente replicabile. In tale modello, gli attributi di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale sono strettamente legati alla produzione di grandi lotti omogenei, ottenuti attraverso protocolli definiti e certificati.

La stampa 3D introduce un nuovo paradigma produttivo, che consente la creazione di medicinali su misura, garantendo comunque il rispetto dei requisiti qualitativi previsti. Questa evoluzione sottolinea la necessità di riconsiderare alcuni strumenti regolatori esistenti che, pur rimanendo coerenti con i principi fondamentali della qualità farmaceutica, richiedono una reinterpretazione che tenga conto delle peculiarità della AM [58].

La complessità insita nella stampa 3D emerge quando si considerano i molteplici fattori che concorrono a determinare la qualità del manufatto finale. L'attenzione normativa si estende dunque oltre il prodotto finito, abbracciando l'intero ciclo produttivo e tutte le componenti fisiche e digitali che ne regolano l'esecuzione [39].

Nonostante il rapido progresso della ricerca scientifica e il crescente interesse dell'industria farmaceutica verso modelli terapeutici personalizzati, non esiste ancora una cornice normativa internazionale esclusivamente dedicata ai medicinali realizzati tramite stampa 3D. Le principali autorità regolatorie, tra cui la Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMA), hanno riconosciuto il potenziale della AM e hanno avviato iniziative volte a favorirne lo sviluppo; tuttavia, le Linee Guida attualmente disponibili si concentrano prevalentemente sugli aspetti generali della produzione additiva oppure fanno riferimento ai dispositivi medici [67].

L'assenza di criteri normativi condivisi genera una condizione di incertezza che coinvolge sia le aziende farmaceutiche sia le autorità competenti in materia. Per tale motivo, ogni nuovo prodotto stampato in 3D deve seguire un lungo iter autorizzativo caratterizzato da valutazioni specifiche, con conseguenze dirette sui tempi di sviluppo, sui costi associati alla registrazione e sulla prevedibilità del processo normativo.

Se l'adozione di criteri di valutazione individuali appare giustificabile nella fase pionieristica di una tecnologia, il prolungarsi di una simile prassi rischia di frenarne il salto di scala industriale, disincentivando gli investimenti necessari al trasferimento tecnologico nel comparto farmaceutico [11].

Un'efficace evoluzione regolatoria non richiede la stesura di regole *ex novo*, quanto piuttosto la rimodulazione di metodologie già radicate nel controllo qualità. Il Quality by Design (QbD) rappresenta, in tal senso, lo strumento d'elezione per decodificare le variabili della stampa 3D. Questo approccio, fondato sulla comprensione scientifica e sul *risk management*, supera la logica dei controlli condotti unicamente a valle della produzione.

Attraverso la pianificazione del TPP (Target Product Profile) e il monitoraggio integrato di Critical Material Attributes (CMAs), dei Critical Process Parameters (CPPs) e dei Critical Quality Attributes (CQAs), il QbD presidia il processo manifatturiero dall'interno. Una simile architettura di controllo risponde perfettamente alle logiche dell'AM, dove la qualità del farmaco è il risultato finale di una fitta rete di variabili dinamiche [11].

La vasta gamma di tecnologie di stampa 3D disponibili rende evidente l'impossibilità di definire un insieme unico di requisiti applicabile indistintamente a tutte.

Ciascuna piattaforma produttiva presenta infatti peculiarità in termini di materiali impiegati, modalità di deposizione, parametri operativi e criticità legate al controllo del processo, che possono influenzare direttamente gli attributi qualitativi del medicinale. Ne deriva che la valutazione della qualità deve avvenire considerando gli elementi distintivi della tecnologia adottata e svilupparsi secondo una strategia normativa che comprenda i meccanismi che governano ciascun processo produttivo [65].

Questa natura multifattoriale della AM ha favorito, negli ultimi anni, l'affermazione di un possibile modello regolatorio di tipo modulare, nel quale i diversi componenti della produzione additiva - materiali di partenza, processo di stampa, apparecchiature, sistemi software e procedure di controllo qualità - siano analizzati secondo requisiti specifici coordinati tra loro.

Un approccio regolatorio così strutturato permetterebbe di aggiornare i singoli moduli normativi di pari passo con l'evoluzione delle tecniche di stampa 3D, senza tuttavia compromettere l'armonizzazione su scala internazionale. Alla base di questa proposta vi è la certezza che la velocità dell'innovazione tecnologica, soprattutto nel campo della AM, mal si concilia con strumenti di controllo rigidi o scarsamente flessibili [11].

La sfida regolatoria posta dalla stampa 3D farmaceutica non riguarda tanto la dimostrazione della sua fattibilità come tecnologia produttiva, già ampiamente documentata dalla letteratura scientifica, quanto piuttosto la formulazione di criteri condivisi che garantiscano uniformemente il rispetto degli standard qualitativi richiesti a tutela della salute pubblica [67].

## **6.2 Gap Regolatori per Medicinali 3D-printed**

Nonostante sia ormai ampiamente riconosciuta la necessità di un assetto regolatorio armonizzato, la disciplina dei medicinali ottenuti mediante stampa 3D rimane tuttora incompleta e caratterizzata da significative aree di incertezza. Di conseguenza, la valutazione di questi prodotti continua a fondarsi su principi sviluppati per i sistemi di produzione convenzionali, improntati a un'elevata standardizzazione e alla produzione su larga scala.

Anche se questa impostazione garantisce il rispetto dei consolidati requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia, essa non affronta in modo sistematico diversi aspetti peculiari della Manifattura Additiva (AM) [49].

Le lacune normative interessano vari livelli della catena produttiva, dalla gestione delle materie prime fino alla verifica del prodotto finale. Elementi cruciali come la qualificazione delle apparecchiature, la validazione dei software utilizzati per la progettazione delle forme farmaceutiche, la tracciabilità dei file digitali, nonché la definizione dei Parametri Critici di Processo (CPPs), non dispongono ancora di criteri uniformi specificamente sviluppati per i medicinali stampati in 3D.

In questo modello produttivo, la qualità del risultato non dipende esclusivamente dalla composizione della formulazione e dal processo di fabbricazione, ma è determinata da un equilibrio complesso di molteplici variabili tecnologiche: il modello digitale impiegato per la stampa, le caratteristiche del materiale di partenza, le condizioni operative della macchina e le eventuali fasi di *post-processing* [49].

La personalizzazione costituisce un ulteriore punto di discontinuità rispetto ai modelli autorizzativi esistenti. Storicamente, il sistema di regolamentazione dei medicinali è stato costruito attorno alla produzione di unità equivalenti appartenenti allo stesso lotto, realizzate attraverso processi riproducibili e destinate a un'ampia popolazione di pazienti. Nel contesto della AM, il concetto stesso di lotto può assumere un significato diverso, poiché ogni unità prodotta potrebbe essere modificata sulla base del profilo clinico individuale [68].

Tale possibilità solleva interrogativi non soltanto sui criteri di rilascio del prodotto, ma anche sull'attribuzione delle responsabilità lungo il processo produttivo, oltre alla determinazione dei requisiti necessari per approvare modelli decentralizzati, come quelli ipotizzati per ospedali e farmacie ospedaliere [53].

Questi dubbi diventano particolarmente evidenti quando si confronta il percorso normativo dei medicinali con quello dei dispositivi medici stampati in 3D. In quest'ultimo ambito, infatti, l'impiego della AM ha registrato una diffusione maggiore, facilitata dalla capacità di creare prodotti fortemente personalizzati quali protesi, impianti ortopedici, dispositivi odontoiatrici e modelli anatomici destinati alla pianificazione chirurgica [65].

La diversità dei prodotti e l'evoluzione delle tecnologie hanno permesso alle autorità competenti di acquisire un'esperienza regolatoria più ampia, traducendola gradualmente in documenti di indirizzo dettagliati, che stabiliscono criteri specifici per la progettazione, la produzione e il controllo di qualità dei dispositivi medici ottenuti mediante la stampa 3D [21].

Un riferimento significativo è rappresentato dalla Food and Drug Administration (FDA), la quale nel 2017 ha pubblicato una guida sui dispositivi medici prodotti attraverso la AM. Questo documento esplora numerosi aspetti della filiera produttiva, a partire dalla progettazione del dispositivo, la caratterizzazione dei materiali, la validazione del processo produttivo, le prove meccaniche fino alle procedure di verifica e accettazione del prodotto finale [69].

Inoltre, la guida prende in considerazione scenari in cui la produzione può avvenire direttamente all'interno di strutture sanitarie, sottolineando la necessità di definire criteri adeguati anche per modelli produttivi decentralizzati [40].

Successivamente, la FDA ha promosso ulteriori occasioni di confronto pubblico per aggiornare le indicazioni disponibili, riconoscendo così la rapida progressione delle tecnologie additive. Malgrado questi progressi, non è stato ancora elaborato un documento equivalente dedicato alla produzione di medicinali stampati in 3D [70].

Anche in Europa, persiste una situazione caratterizzata dall'assenza di una disciplina specifica per le forme farmaceutiche prodotte tramite AM. L'European Medicines Agency (EMA) ha riconosciuto il potenziale della stampa 3D nell'ambito della medicina personalizzata, ma i produttori devono attualmente attenersi ai principi generali della legislazione farmaceutica vigente e alle Good Manufacturing Practices (GMP), adattandoli di volta in volta alle peculiarità dei singoli processi produttivi [70].

Una situazione analoga riguarda le apparecchiature utilizzate nella stampa 3D, per le quali rimangono in vigore gli obblighi di valutazione del rischio stabiliti dalla Direttiva Macchine 2006/42/CE, che regola gli standard di salute e sicurezza delle macchine industriali, incluse le stampanti [71].

Il diverso grado di avanzamento normativo tra dispositivi medici e medicinali non può essere attribuito esclusivamente alla maggiore diffusione della stampa 3D nel primo settore. Le differenze intrinseche tra le due categorie di prodotti richiedono, infatti, livelli di controllo diversi nelle fasi di sviluppo e produzione.

Nel caso dei medicinali, qualsiasi modifica della formulazione o del processo produttivo può alterare direttamente proprietà fondamentali quali la biodisponibilità, la stabilità, il profilo di rilascio con conseguente impatto sulle prestazioni cliniche del prodotto ottenuto. Per questo motivo, la regolamentazione della stampa 3D in ambito farmaceutico richiede un livello di controllo più elevato rispetto a quello generalmente richiesto per i dispositivi medici, rendendo più complessa l'elaborazione di criteri autorizzativi condivisi [72].

Accanto agli aspetti direttamente legati alla qualità farmaceutica e alla validazione dei processi, l'avanzamento tecnologico della stampa 3D porterà inevitabilmente all'attenzione delle autorità regolatorie ulteriori questioni connesse alla trasformazione digitale della produzione. L'integrazione con sistemi di gestione informatizzata dei dati, l'impiego di piattaforme software avanzate e la possibilità di trasferire informazioni relative alla progettazione delle forme farmaceutiche attraverso reti digitali pongono nuove sfide in materia di sicurezza informatica, protezione dei dati e affidabilità dei sistemi utilizzati [72].

Allo stesso modo, fattori come la sostenibilità ambientale dei processi produttivi, la gestione dei materiali di scarto, la possibilità di riciclo e il contenimento dei costi delle attrezzature, potrebbero acquisire un'importanza crescente nell'elaborazione dei futuri standard di valutazione. Sebbene tali aspetti non siano oggi considerati requisiti normativi specifici per i medicinali stampati in 3D, la loro rilevanza è destinata ad aumentare con la progressiva transizione della tecnologia verso applicazioni cliniche e industriali [40].

L'esperienza maturata nel campo dei dispositivi medici suggerisce che l'assenza di un quadro normativo destinato ai medicinali sia solo una fase transitoria legata alla natura relativamente recente di questa tecnologia nel contesto farmaceutico.

L'obiettivo principale non è, infatti, quello di creare un sistema completamente separato dalla normativa esistente, bensì di trovare soluzioni per conciliare i principi consolidati della qualità farmaceutica con le caratteristiche uniche della AM.

La definizione di criteri applicabili a materiali, apparecchiature, software, parametri di processo e strategie di controllo costituisce un passaggio fondamentale per garantire una valutazione coerente dei medicinali prodotti mediante stampa 3D [21].

L'evoluzione della disciplina regolatoria dipenderà quindi dalla capacità di bilanciare due esigenze apparentemente contrastanti: da un lato preservare il livello di affidabilità richiesto nella produzione farmaceutica, dall'altro evitare che modelli normativi troppo rigidi limitino il potenziale innovativo della tecnologia e la sua integrazione all'interno dei sistemi sanitari [21].

### **6.3 Sfide per l'Approvazione di Nuovi Prodotti oltre Spritam®**

L'approvazione di Spritam® (Levetiracetam) da parte della Food and Drug Administration (FDA) nel 2015 ha segnato un traguardo significativo nello sviluppo della stampa 3D applicata al settore farmaceutico.

Per la prima volta, una formulazione ottenuta tramite Manifattura Additiva (AM) ha superato con successo l'iter di autorizzazione, dimostrando che tale tecnologia può soddisfare gli stessi requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia previsti per i prodotti realizzati attraverso i metodi di produzione convenzionali.

In quel momento si ipotizzava che l'ingresso di Spritam® avrebbe incentivato una rapida diffusione di medicinali stampati in 3D anche in altri scenari terapeutici. Tuttavia, a distanza di circa un decennio, queste aspettative non si sono ancora concretizzate e il prodotto sviluppato da Aprelia Pharmaceuticals rimane l'unico ad aver ricevuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) [68].

Questa apparente contraddizione non riflette un rallentamento dell'innovazione scientifica; al contrario, la ricerca accademica dedicata alla AM è cresciuta costantemente, con molteplici studi che hanno dimostrato la possibilità di sviluppare forme farmaceutiche sempre più sofisticate.

Queste includono dosaggi personalizzati, sistemi multi-compartmentali, profili di rilascio modulabili e combinazioni di più principi attivi all'interno della stessa unità posologica (*polypills*). Il divario tra l'intensa attività di ricerca e il limitato numero di prodotti autorizzati evidenzia dunque che le principali difficoltà risiedono nel complesso percorso necessario per trasformare un prototipo sperimentale in un medicinale commercializzabile [68].

Il caso di Spritam® offre un esempio concreto di tale dinamica. Il traguardo regolatorio del medicinale non va ascritto soltanto all'adozione della tecnologia ZipDose®, ma risiede anche nella profonda conoscenza che la comunità clinica già possedeva riguardo al principio attivo, il cui profilo di sicurezza ed efficacia era ormai ampiamente consolidato.

Poiché l'innovazione si concentrava sull'architettura della forma farmaceutica e sulle modalità di fabbricazione, è stato possibile aggirare molti dei rischi e delle incognite che ordinariamente accompagnano l'immissione sul mercato di nuovi composti terapeutici.

Le future applicazioni della stampa 3D, orientate a formulazioni altamente personalizzate, polipillole o sistemi a rilascio complesso, presentano invece un livello di variabilità significativamente superiore, rendendo più articolata la dimostrazione della qualità del prodotto e della riproducibilità del processo [67].

A differenza della produzione tradizionale, in cui il controllo qualità si basa su processi ampiamente standardizzati e consolidati, la AM introduce numerose variabili che possono influenzare le caratteristiche finali del medicinale.

Parametri di stampa, proprietà dei materiali, condizioni ambientali e configurazione delle apparecchiature influenzano attributi critici quali uniformità di contenuto, accuratezza del dosaggio, resistenza meccanica e comportamento di dissoluzione. Assicurare che tali attributi qualitativi rimangano costanti non solo durante lo sviluppo, ma anche nella produzione su scala industriale o decentralizzata, rappresenta una delle principali sfide ancora da affrontare [72].

A complicare il quadro interviene la scarsa casistica regolatoria su scala internazionale. Mancando un volume significativo di specialità medicinali già autorizzate, definire standard condivisi diventa complesso; ciò si riflette sulla validazione dei processi, sulla qualificazione dei macchinari, sulla gestione delle varianti produttive e sulla dimostrazione dell'equivalenza tra lotti fabbricati in tempi o siti diversi.

Di conseguenza, ogni nuovo progetto impone un confronto serrato e personalizzato con le autorità competenti, con un inevitabile aggravio in termini di costi, tempi e incognite lungo il percorso di sviluppo industriale. Questa situazione può configurarsi come un importante elemento di cautela per le aziende farmaceutiche, chiamate a investire in piattaforme produttive ancora prive di riferimenti normativi pienamente consolidati [48].

Le analisi di carattere economico e organizzativo contribuiscono a spiegare l'esiguo numero di prodotti attualmente presenti sul mercato. L'implementazione della stampa 3D richiede investimenti sostanziali in infrastrutture, formazione del personale, sistemi digitali e procedure di controllo esclusive, il cui rapporto costo-beneficio risulta vantaggioso in determinate condizioni cliniche. In effetti, per molte formulazioni di largo consumo, prodotte in milioni di unità con linee industriali altamente ottimizzate, i metodi tradizionali continuano a garantire livelli di efficienza che la AM fatica a eguagliare [25].

Valutate nel loro insieme, queste criticità suggeriscono che Spritam® non debba essere considerato come un caso isolato né come un limite intrinseco della stampa 3D farmaceutica, bensì come una dimostrazione concreta della possibilità di integrare tale tecnologia nel quadro normativo vigente.

Il passaggio da una singola autorizzazione a un portafoglio più ampio di medicinali ottenuti mediante stampa 3D dipenderà dalla capacità di superare le attuali incertezze scientifiche, produttive e normative, promuovendo un dialogo sempre più stretto tra ricerca, industria e autorità di riferimento.

#### **6.4 Proposte e Trend Regolatori Futuri**

La maturazione della stampa 3D in ambito farmaceutico dipenderà sempre meno dall'introduzione di nuove tecnologie di fabbricazione e sempre più dalla capacità di costruire e consolidare una cornice regolatoria e organizzativa che ne renda possibile l'impiego clinico affidabile, riproducibile e sostenibile.

Le iniziative promosse dalle principali autorità regolatorie testimoniano una progressiva ridefinizione dell'approccio normativo. FDA, EMA e MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) hanno avviato programmi dedicati all'innovazione normativa, riconoscendo che i modelli convenzionali di valutazione potrebbero non essere pienamente adeguati a tecnologie che presentano un alto grado di flessibilità produttiva e una crescente integrazione con strumenti digitali [57].

Considerata tale evoluzione, l'orizzonte normativo non punta alla creazione di un quadro normativo isolato e indipendente per i medicinali stampati in 3D. La vera sfida regolatoria risiede nell'estendere e declinare i capisaldi della qualità farmaceutica alle dinamiche della AM.

In questa chiave, pilastri metodologici come il *risk management*, la tracciabilità dei dati digitali, la validazione costante dei flussi e il monitoraggio in tempo reale della linea produttiva passeranno dall'essere semplici opzioni a veri e propri cardini dell'esame tecnico-regolatorio. Un contributo determinante potrà derivare dall'integrazione della AM con le tecnologie di digitalizzazione avanzata.

L'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale (AI), dei sistemi di *machine learning* e delle piattaforme di monitoraggio continuo permetterà di analizzare enormi volumi di dati di processo, individuare precocemente eventuali deviazioni e ottimizzare i parametri operativi. Inseriti all'interno di strategie riconosciute come il Quality by Design (QbD) e il Process Analytical Technology (PAT), questi strumenti potranno migliorare il controllo della qualità attraverso approcci sempre più predittivi, rafforzare l'affidabilità dei processi e favorire la dimostrazione della loro riproducibilità anche in contesti produttivi decentralizzati [73].

Parallelamente, si sta delineando una graduale trasformazione nell'organizzazione della produzione farmaceutica. Sebbene il modello industriale continui a essere il riferimento per la realizzazione dei medicinali destinati alla distribuzione su larga scala, la stampa 3D potrebbe trovare una collocazione stabile negli ambiti in cui la personalizzazione della terapia costituisce un reale valore aggiunto [54].

Questa prospettiva è coerente con gli scenari recentemente proposti in letteratura, nei quali la produzione mediante stampa 3D viene progressivamente trasferita verso strutture sanitarie già dotate di competenze nella preparazione galenica. Tra le diverse ipotesi considerate, le farmacie ospedaliere si profilano oggi l'ambiente più favorevole per questa evoluzione, grazie alla presenza di competenze specialistiche, laboratori attrezzati e sistemi di gestione della qualità già ben strutturati.

In un'ottica più ampia, anche le farmacie di comunità potrebbero essere coinvolte nella preparazione di specifiche categorie di medicinali personalizzati, a condizione che tale sviluppo sia supportato da rigorosi criteri di accreditamento, programmi formativi dedicati e procedure standardizzate di controllo [65].

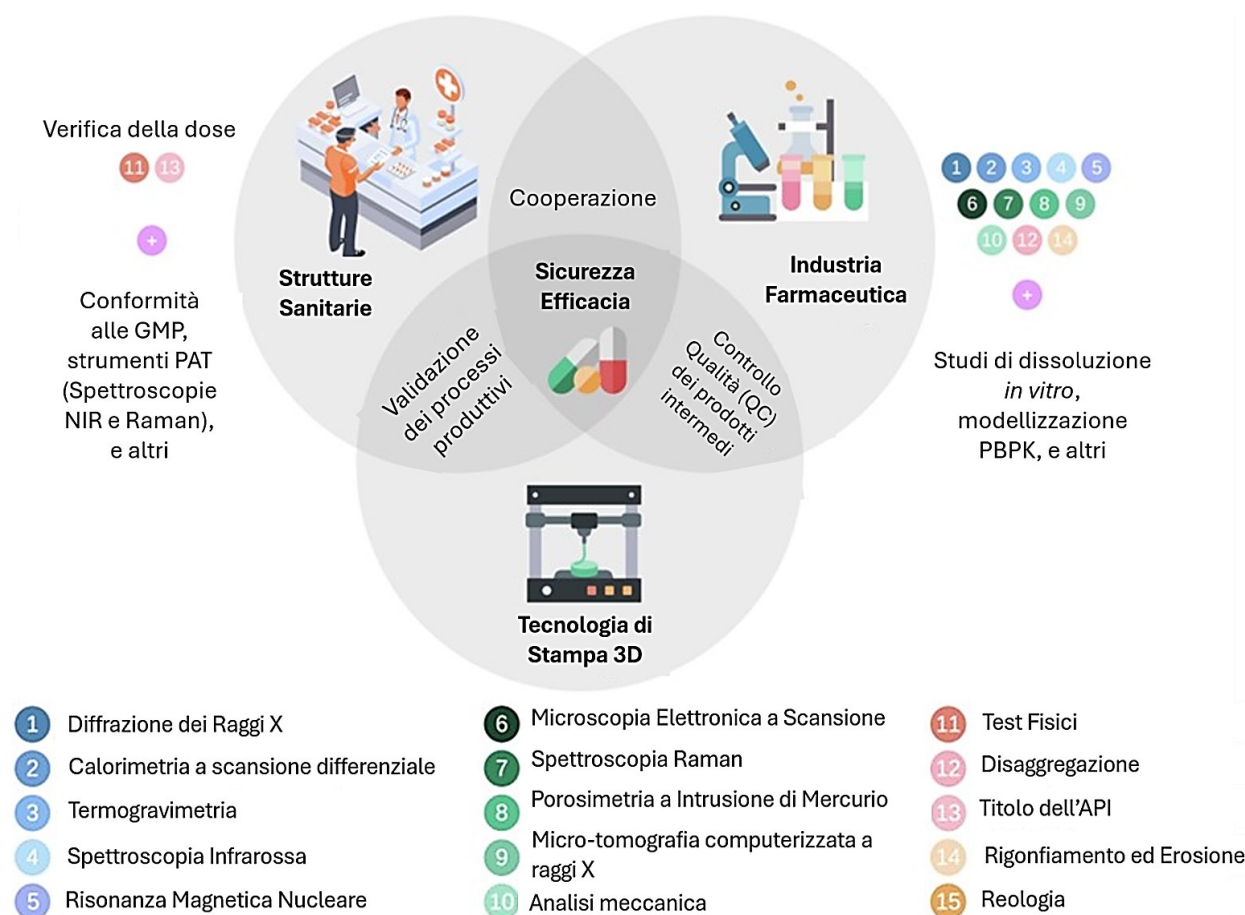
L'affermazione di questo modello richiederà inevitabilmente anche una ridefinizione delle competenze professionali. L'impiego della stampa 3D non comporta soltanto l'uso di nuove apparecchiature, ma necessita di professionisti sanitari in grado di comprendere l'intero ciclo di vita del medicinale, dalla progettazione digitale alla verifica della qualità finale.

Il farmacista sarà chiamato ad assumere un ruolo sempre più focalizzato sulla gestione del processo produttivo, integrando conoscenze di tecnologia farmaceutica, sistemi digitali, gestione del rischio e requisiti normativi. Questa trasformazione renderà imprescindibile un aggiornamento dei curricula universitari e della formazione continua, affinché le competenze specialistiche possano evolvere in sintonia con l'innovazione tecnologica [71].

L'adozione della AM richiederà inoltre una cooperazione sempre più stretta tra autorità regolatorie, industria farmaceutica, università e centri di ricerca. La condivisione di dati sperimentali, metodologie di validazione e standard tecnici potrà favorire una maggiore armonizzazione internazionale, riducendo le differenze che esistono tra i diversi sistemi regolatori e accelerando il trasferimento delle innovazioni dalla ricerca alla pratica clinica.

In tale scenario, il confronto multidisciplinare rappresenta non solo uno strumento di supporto allo sviluppo normativo, ma costituisce una condizione essenziale per assicurare che l'evoluzione tecnologica proceda di pari passo con la tutela della salute pubblica, **Figura 18** [60].

La vera sfida dei prossimi anni non consisterà tanto nell'introduzione di nuove modalità produttive, quanto nella costruzione di un ecosistema regolatorio, organizzativo e tecnologico capace di tradurre il potenziale della AM in una realtà consolidata nel settore farmaceutico, garantendo il pieno rispetto degli standard di qualità, sicurezza ed efficacia richiesti per tutti i medicinali. Solo così la stampa 3D potrà affermarsi come un complemento ai processi produttivi tradizionali e contribuire concretamente all'evoluzione di un modello di assistenza sanitaria sempre più personalizzato e realmente incentrato sui bisogni del paziente [49].



**Figura 18** - Rappresentazione schematica dell'interconnessione tra strutture sanitarie, industria farmaceutica e tecnologia di stampa 3D nella produzione di medicinali personalizzati. La cooperazione tra questi tre ambiti consente di garantire sicurezza ed efficacia del prodotto attraverso la validazione dei processi produttivi, il controllo qualità e l'impiego di tecniche analitiche per la verifica della dose, la conformità alle GMP e gli studi di dissoluzione *in vitro*. Immagine tratta e adattata da Deon M. et al., 2022 [42].

## CONCLUSIONE E PROSPETTIVE FUTURE

La stampa tridimensionale (3DP) ha progressivamente ridefinito il modo di concepire la produzione farmaceutica, evolvendo da tecnologia di interesse prevalentemente sperimentale a potenziale strumento per l'attuazione della medicina personalizzata.

Il presente lavoro di tesi ha messo in luce come il valore della Manifattura Additiva (AM) non risieda soltanto nella possibilità di realizzare forme farmaceutiche caratterizzate da geometrie complesse, associazione di principi attivi e profili di rilascio modulabili, ma soprattutto nella capacità di progettare medicinali sempre più aderenti alle esigenze cliniche del singolo paziente. Tale prospettiva riflette un cambiamento più ampio nel paradigma dell'assistenza sanitaria, che privilegia strategie terapeutiche individuali rispetto all'applicazione indistinta di protocolli standardizzati.

L'evoluzione della ricerca dimostra inoltre come le principali criticità non riguardino più la fattibilità tecnologica dei processi di stampa, ormai ampiamente documentata, ma il loro trasferimento alla pratica farmaceutica. La definizione di standard qualitativi condivisi, la validazione dei processi, il consolidamento delle evidenze cliniche, la sostenibilità economica e l'armonizzazione del quadro normativo rappresentano oggi i presupposti indispensabili per una diffusione sicura ed efficace di queste tecnologie. In tale contesto, Spritam® ha dimostrato che l'approvazione regolatoria è possibile; trasformare tale esperienza in un modello riproducibile su larga scala costituisce ora la sfida più significativa.

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che, almeno nel prossimo futuro, la AM non sia destinata a sostituire la produzione industriale convenzionale, la cui elevata efficienza rimarrà essenziale per garantire elevati volumi produttivi. Il suo impiego sarà invece riservato agli ambiti in cui la personalizzazione della terapia possa tradursi in un beneficio clinico concreto, dapprima all'interno di realtà altamente specializzate, quali le farmacie ospedaliere e i centri di riferimento, per poi evolvere verso modelli di produzione decentralizzata sempre più prossimi al paziente.

In una fase successiva, la Farmacia di comunità potrebbe utilizzare la produzione additiva, o AM, anche nel proprio laboratorio galenico. Il farmacista potrebbe così formulare medicinali su misura, lavorando in sinergia con il medico prescrittore e gli altri professionisti sanitari.

L'utilizzo di strumenti digitali avanzati e sistemi di monitoraggio in tempo reale aiuterà a migliorare il controllo e l'affidabilità della produzione. Questo permetterà di implementare modelli di gestione della qualità basati sulla conoscenza approfondita di tutte le fasi del processo produttivo dei medicinali, oltre a verificarne la qualità finale. Tale prospettiva richiederà anche una ridefinizione del ruolo del farmacista, chiamato a conciliare competenze di tecnologia farmaceutica, digitalizzazione, controllo qualità e legislazione, assumendo un profilo professionale sempre più interdisciplinare.

Alla luce di queste considerazioni, emerge chiaramente che il principale contributo della stampa 3D non risiede esclusivamente nell'introduzione di una nuova tecnologia produttiva, bensì nella promozione di una diversa concezione del medicinale. È probabilmente questa la direzione verso cui la farmacia del futuro sarà chiamata a evolvere: una disciplina capace di coniugare innovazione, qualità e personalizzazione, mantenendo sempre il paziente al centro di ogni scelta terapeutica.

In quest'ottica, il vero indicatore del successo della Manifattura Additiva (AM) sarà la sua capacità di offrire trattamenti sempre più appropriati, sicuri e realmente individualizzati, più che il numero di stampanti installate o di farmaci autorizzati.

Se la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise e la pratica clinica continueranno a progredire in modo coordinato e concreto, questa tecnologia potrà integrarsi efficacemente con i modelli produttivi tradizionali, ampliando le opportunità terapeutiche e traducendo in realtà il principio cardine della medicina personalizzata: adattare il medicinale alle esigenze del paziente, e non viceversa.

## BIBLIOGRAFIA & SITOGRAFIA

- [1] Tarek Kassem, Tanoy Sarkar, Trieu Nguyen, Dipongkor Saha, Fakhrul Ahsan, “3D Printing in Solid Dosage Forms and Organ-on-Chip Applications”, *Biosensors* 2022, 12(4), 186. <https://doi.org/10.3390/bios12040186>
- [2] Lamprou Dimitrios, *Emerging Drug Delivery and Biomedical Engineering Technologies: Transforming Therapy* 2023, Edited by Dimitrios Lamprou, Queens University Belfast, School of Pharmacy.
- [3] Brambilla, C.R.M.; Okafor-Muo, O.L.; Hassanin, H.; ElShaer, A., “3DP Printing of Oral Solid Formulations: A Systematic Review”, *Pharmaceutics* 2021, 13 (3), 358. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030358>
- [4] Ildikó Bácskay, Zoltán Ujhelyi, Pálma Fehér 2 and Petra Arany, “The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review”, *Pharmaceutics* 2022, 14(7), 1312. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>
- [5] Karen Al-Litania, Tariq Alia, Pamela Robles Martinez, Asma Buanza, “3D printed implantable drug delivery devices for women’s health: Formulation challenges and regulatory perspective”, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2023, Volume 198, 114859. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114859>
- [6] Salmi Mika, “Additive Manufacturing Processes in Medical Applications”, *Materials* 2021, 14(1), 191. <https://doi.org/10.3390/ma14010191>
- [7] Saleh-Bey-Kinj, Z.; Heller, Y.; Socratous, G.; Christodoulou, P., “3D Printing in Oral Drug Delivery: Technologies, Clinical Applications and Future Perspectives in Precision Medicine”, *Pharmaceutics* 2025, 18, 973. <https://doi.org/10.3390/ph18070973>
- [8] Wang, S., Liang, E., Han, X., Zhang, H., Li, C., Li, M., Yu, P., Wang, Z., Gao, X., & Zheng, A., “The Exploration of Ink Formulations in Binder Jet 3D Printing Drugs”, *3D printing and additive manufacturing* (2024), 11(4), e1606–e1615. <https://doi.org/10.1089/3dp.2023.0031>

- [9] Chen, X.; Wang, S.; Wu, J.; Duan, S.; Wang, X.; Hong, X.; Han, X.; Li, C.; Kang, D.; Wang, Z.; et al., “The Application and Challenge of Binder Jet 3D Printing Technology in Pharmaceutical Manufacturing”, *Pharmaceutics* 2022, 14 (12), 2589. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122589>
- [10] Xia Ming, Sanjayan Jay, “Method of formulating geopolymer for 3D printing for construction applications”, *Materials & Design* 2016, 110, 382-390. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2016.07.136>
- [11] Alzhrani, R.F., Fitaihi, R.A., Majrashi, M.A. et al., “Toward a harmonized regulatory framework for 3D-printed pharmaceutical products: the role of critical feedstock materials and process parameters”. *Drug Delivery and Translational Research*. 2025, 15, 4501–4518. <https://doi.org/10.1007/s13346-025-01966-x>
- [12] Wang Y., Genina N., Müllertz A., Rantanen J., “Binder jetting 3D printing in fabricating pharmaceutical solid products for precision medicine”, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2024, 134(3):325-332. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13974>
- [13] Wang, S.; Chen, X.; Han, X.; Hong, X.; Li, X.; Zhang, H.; Li, M.; Wang, Z.; Zheng, A., “A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future”, *Pharmaceutics* 2023, 15, 416. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>
- [14] Yasin, H.; Al-Tabakha, M.M.A.; Chan, S.Y., “Fabrication of Polypill Pharmaceutical Dosage Forms Using Fused Deposition Modeling 3D Printing: A Systematic Review”, *Pharmaceutics* 2024, 16, 1285. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16101285>
- [15] Seoane-Viaño, I., Januskaite, P., Alvarez-Lorenzo, C., Basit, A. W., & Goyanes, A., “Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges”, *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* 2021, 332, 367–389. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>
- [16] Zhang, B., Belton, P., Teoh, X. Y., Gleadall, A., Bibb, R., & Qi, S., “An investigation into the effects of ink formulations of semi-solid extrusion 3D printing on the performance of printed solid dosage forms”, *Journal of materials chemistry B* 2023, 12(1), 131–144. <https://doi.org/10.1039/d3tb01868g>

- [17] Karalia, D.; Siamidi, A.; Karalis, V.; Vlachou, M., “3D-Printed Oral Dosage Forms: Mechanical Properties, Computational Approaches and Applications”, *Pharmaceutics* 2021, 13(9), 1401. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091401>
- [18] Lakkala, P., Munnangi, S.R., Bandari, S., & Repka, M., “Additive manufacturing technologies with emphasis on stereolithography 3D printing in pharmaceutical and medical applications: A review”, *International Journal of Pharmaceutics: X* 2023, Jan 3;5:100159. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100159>
- [19] Mhmood, T. R., & Al-Karkhi, N. K., “A Review of the Stereo lithography 3D Printing Process and the Effect of Parameters on Quality”, *Al-Khwarizmi Engineering Journal* 2023, 19(2), 82-94. <https://doi.org/10.22153/kej.2023.04.003>
- [20] Nermeen A. Elkasabgy, Azza A. Mahmoud, Amr Maged, “3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems”, *International Journal of Pharmaceutics* 2020, Volume 588, 119732, ISSN 0378-5173. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>
- [21] Pathak K., Saikia R., Das A., Das D., Islam MA., Pramanik P., et al., “3D printing in biomedicine: advancing personalized care through additive manufacturing”, *Exploration of Medicine* 2023; 4:1135–67. <https://doi.org/10.37349/emed.2023.00200>
- [22] Morales-Córdoba M. A., Alpízar-Miranda D. F., Mora-Román J. J., Carazo-Berrocal G., Morales-Fallas J., and Madrigal-Redondo G., “Implementation of Three-Dimensional Drug Printing for Personalized Medicine: Techniques, Current Research, and Challenges”, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 2023, Volume 10, Issue 2, 74-86. <http://www.ejbps.com/>
- [23] BG, P. K., Mehrotra, S., Marques, S. M., Kumar, L., & Verma, R., “3D printing in personalized medicines: A focus on applications of the technology”, *Materials Today Communications* 2023, 35, Article 105875. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.105875>
- [24] Roostar, K., Meos, A., Laidmäe, I., Aruväli, J., Räikkönen, H., Peltonen, L., Airaksinen, S., Topelius, N. S., Heinämäki, J., & Paaver, U., “Towards a Customized Oral Drug Therapy for Pediatric Applications: Chewable Propranolol Gel Tablets Printed by an Automated Extrusion-Based Material Deposition Method”, *Pharmaceutics* 2025, 17(7), 881. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070881>

- [25] Urbaite, G., “3D Printing and Additive Manufacturing: Revolutionizing the Production Process”, *Luminis Applied Science and Engineering* 2024, 1(1), 73-83. <https://doi.org/10.69760/lumin.202400001>
- [26] Hong, X.; Han, X.; Li, X.; Li, J.; Wang, Z.; Zheng, A. “Binder Jet 3D Printing of Compound LEV-PN Dispersible Tablets: An Innovative Approach for Fabricating Drug Systems with Multicompartmental Structures”. *Pharmaceutics* 2021, 13(11), 1780; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111780>
- [27] Suthar, D., Bhat, M.R., & Nayak, K., “3D Printing Zip-dose technology in pharmaceutical: A review article”. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, Volume 8, Issue 5 Sep-Oct 2023, pp: 471-477, [www.ijprajournal.com](http://www.ijprajournal.com), ISSN: 2249-7781, DOI: 10.35629/7781-0805471477
- [28] “Additive Manufacturing: 3D-Printed Pills” March 20, 2020, <https://aprecia.com/resources/additive-manufacturing-3d-printed-pills/>, ultima consultazione il 16/05/2026.
- [29] Tranová, T.; Pyteraf, J.; Kurek, M.; Jamróz, W.; Brniak, W.; Spálovská, D.; Loskot, J.; Jurkiewicz, K.; Grelska, J.; Kramarczyk, D.; et al., “Fused Deposition Modeling as a Possible Approach for the Preparation of Orodispersible Tablets”. *Pharmaceutics* 2022, 15(1), 69; <https://doi.org/10.3390/ph15010069>
- [30] Wang, Z., Li, J., Hong, X. et al. “Taste Masking Study Based on an Electronic Tongue: the Formulation Design of 3D Printed Levetiracetam Instant-Dissolving Tablets”. *Pharmaceutical Research* 2021, Volume 38, 831–842. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03041-9>
- [31] “Taking SPRITAM,” <https://spritamhcp.com/taking-spritam/>, ultima consultazione il 16/05/2026.
- [32] Li, X.; Liang, E.; Hong, X.; Han, X.; Li, C.; Wang, Y.; Wang, Z.; Zheng, A. “In Vitro and In Vivo Bioequivalence Study of 3D-Printed Instant-Dissolving Levetiracetam Tablets and Subsequent Personalized Dosing for Chinese Children Based on Physiological Pharmacokinetic Modeling”. *Pharmaceutics* 2022, 14(1), 20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010020>

- [33] Boudriau S. et al., “Comparative bioavailability of a fast-melt formulation of levetiracetam fabricated using 3D printing technology”, *Drugs R D*, 2016. <https://spritamhcp.com/hcp/about-spritam/bioavailability-and-pk/>
- [34] Petrinca, K.; Németh, Z.; Csóka, I.; Ambrus, R.; Jójárt-Laczkovich, O., “Three-Dimensionally Printed Paediatric Medicines: Formulation, Process, and Regulatory Considerations”. *Pharmaceutics* 2026, 18(1),2. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010002>
- [35] Ochoa E., Morelli L., Salvioni L., Giustra M., De Santes B., Spena F., Barbieri L., Garbujo S., Viganò M., Novati B., Tomaino G., Moutaharrik S., Prosperi D., Palugan L., Colombo M., “Co-processed materials testing as excipients to produce Orally Disintegrating Tablets (ODT) using binder jet 3D-printing technology”. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2024, Volume 194, Pages 85-94, ISSN 0939-6411, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.11.023>.
- [36] Kreft, K.; Lavrič, Z.; Stanić, T.; Perhavec, P.; Dreu, R., “Influence of the Binder Jetting Process Parameters and Binder Liquid Composition on the Relevant Attributes of 3D-Printed Tablets”. *Pharmaceutics* 2022, 14(8), 1568. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081568>
- [37] P. Carou-Senra, L. Rodríguez-Pombo, A. Awad, A. W. Basit, C. Alvarez-Lorenzo, A. Goyanes, “Inkjet Printing of Pharmaceuticals”. *Advanced Materials* 2024, 36, 2309164. <https://doi.org/10.1002/adma.202309164>
- [38] Muehlenfeld, C.; Duffy, P.; Yang, F.; Zermeño Pérez, D.; El-Saleh, F.; Durig, T., “Excipients in Pharmaceutical Additive Manufacturing: A Comprehensive Exploration of Polymeric Material Selection for Enhanced 3D Printing”. *Pharmaceutics* 2024, 16(3), 317. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030317>
- [39] Tobias, A., Felix Christofer, M.A., Roy, O.L., & Seidlitz, A., “3D printing of pharmaceutical dosage forms: Recent advances and applications”. *Advanced drug delivery reviews*, Volume 217, February 2025, 115504. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115504>
- [40] Bernatoniene, J.; Stabrauskiene, J.; Kazlauskaite, J.A.; Bernatonyte, U.; Kopustinskiene, D.M., “The Future of Medicine: How 3D Printing Is Transforming Pharmaceuticals”. *Pharmaceutics* 2025, 17(3), 390. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030390>

- [41] Tejaswini KAGITA, Seetharam GUDE, Sravan Kumar ABBURI, Ashok DEVARAKONDA, Sravya MADDINENI, "Advancing 3D printing for personalized pediatric medicines: quality, safety, and Good Manufacturing Practice compliance", *Translational and Regulatory Sciences* 2025, Volume 7, Issue 2, Pages 63-81. <https://doi.org/10.33611/trs.2025-005>
- [42] Deon M., Santos J., Fontana de Andrade D., Beck R., "A critical review of traditional and advanced characterisation tools to drive formulators towards the rational development of 3D printed oral dosage forms", *International Journal of Pharmaceutics* 2022, Volume 628, 122293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122293>
- [43] Arefin, A.M.E.; Khatri, N.R.; Kulkarni, N.; Egan, P.F., "Polymer 3D Printing Review: Materials, Process, and Design Strategies for Medical Applications". *Polymers* 2021, 13(9), 1499. <https://doi.org/10.3390/polym13091499>
- [44] Ianno, V.; Vurpillot, S.; Prillieux, S.; Espeau, P., "Pediatric Formulations Developed by Extrusion-Based 3D Printing: From Past Discoveries to Future Prospects". *Pharmaceutics* 2024, 16(4), 441. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040441>
- [45] Milliken R. L., Quinten T., Andersen S. K., Lamprou Dimitrios A., "Application of 3D printing in early phase development of pharmaceutical solid dosage forms", *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 653, 2024, 123902, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123902>.
- [46] Jørgensen A. K., Jun Jie Ong, Parhizkar M., Goyanes A., Basit Abdul W., "Advancing non-destructive analysis of 3D printed medicines", *Trends in Pharmacological Sciences*, June 2023, Vol. 44, No. 6 <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.03.006>
- [47] Awad, A., Goyanes, A., Basit, A. W., Zidan, A. S., Xu, C., Li, W., Narayan, R. J., and Chen, R. K. (December 1, 2022). "A Review of State-of-the-Art on Enabling Additive Manufacturing Processes for Precision Medicine." *ASME. Journal of Manufacturing Science and Engineering*. January 2023; 145(1): 010802. <https://doi.org/10.1115/1.4056199>
- [48] Vidiyala, N.; Sunkishala, P.; Mandati, P.; Parupathi, P.; Nyavanandi, D., "Integrating 3D Printing and Additive Manufacturing into Personalized Medicine for Pharmaceuticals: Opportunities, Limitations, and Future Perspectives". *Scientia Pharmaceutica* 2025, 93(4), 61. <https://doi.org/10.3390/scipharm93040061>

- [49] Kapoor D. U., Pareek A., Uniyal P., Prajapati B. G., Thanawuth K., and Sriamornsak P., “Innovative applications of 3D printing in personalized medicine and complex drug delivery systems”. *iScience* Volume 28, Issue 10, 113505, October 17, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113505>
- [50] Serrano, D.R.; Kara, A.; Yuste, I.; Luciano, F.C.; Ongoren, B.; Anaya, B.J.; Molina, G.; Diez, L.; Ramirez, B.I.; Ramirez, I.O.; et al., “3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals”. *Pharmaceutics* 2023, 15(2), 313. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020313>
- [51] Joshi, D., Shukla, P., & Choudhary, N. K., “Enhancing Pharmaceutical 3D Printing through Quality-by-Design (QbD): Challenges, Strategies, and Regulatory Insights”. *International Journal of Newgen Research in Pharmacy & Healthcare* 2025, 3(1), 158–168. <https://doi.org/10.61554/ijnrph.v3i1.2025.137>
- [52] Quodbach, J., Bogdahn, M., Breitzkreutz, J. et al., “Quality of FDM 3D Printed Medicines for Pediatrics: Considerations for Formulation Development, Filament Extrusion, Printing Process and Printer Design”, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2022, 56, 910–928. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00354-0>
- [53] Pettersson, A. B. V., Ballardini, R. M., Mimler, M., Li, P., Salmi, M., Minssen, T., Gibson, I., & Mäkitie, A., “Core Legal Challenges for Medical 3D Printing in the EU”, *Healthcare* 2024, 12(11), 1114. <https://doi.org/10.3390/healthcare12111114>
- [54] Kreft, K., Fanous, M. & Möckel, V., “The potential of three-dimensional printing for pediatric oral solid dosage forms”. *Acta Pharmaceutica* 2024, 74(2), 229–248. <https://doi.org/10.2478/acph-2024-0012>
- [55] Parramon-Teixido, C.J., Rodríguez-Pombo, L., Basit, A.W. et al., “A framework for conducting clinical trials involving 3D printing of medicines at the point-of-care”. *Drug Delivery and Translational Research* 2025, 15, 3078–3097. <https://doi.org/10.1007/s13346-025-01868-y>
- [56] Ritchie G., Flank S., “Legal and Regulatory Perspectives on 3D Printing: Drug Compounding Applications”, *Pharmaceutical Technology*, December 2024, Volume 48, Issue 12, Pages: 22–25. [https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmtech/039622c7650b39a87e95c1423bd8c90dcc7dea63.pdf/PT1224\\_022-025\\_PeerReview%20\(web%20watermark\).pdf](https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/pharmtech/039622c7650b39a87e95c1423bd8c90dcc7dea63.pdf/PT1224_022-025_PeerReview%20(web%20watermark).pdf)

- [57] Gatt E., Bartolo N. S., Azzopardi L., “A systematic review of 3D Printing of pharmaceutical drug products: Barriers and Enablers”, *SSRN* 2026. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.6571428>
- [58] Lima, L. G., Lima, E. C., Viçosa, A. L., & Silva, L. C., “3D printing of medicines: benefits of personalization, regulatory challenges, and perspectives for healthcare optimization”. *Journal of Hospital Pharmacy and Health Services* 2024, 15(2), e1176. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2024.152.1176>
- [59] Timothy Tracy, Lei Wu, Xin Liu, Senping Cheng, Xiaoling Li, “3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry”, *International Journal of Pharmaceutics* 2023, Volume 631, 122480, ISSN 0378-5173. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122480>
- [60] Tegegne, Aychew Mekuriaw, Ayenew, Kassahun Dires, Selam, Muluken Nigatu, “Review on Recent Advance of 3DP-Based Pediatric Drug Formulations”, *BioMed Research International* 2024, 4875984, 24 pages. <https://doi.org/10.1155/2024/4875984>
- [61] Iria Seoane-Viaño I., Xiaoyan Xu, Jun Jie Ong, Ahmed Teyeb, Simon Gaisford, André Campos-Álvarez, Anja Stulz, Carmen Marcuta, Lilia Kraschew, Wolfgang Mohr, Abdul W. Basit, Alvaro Goyanes, “A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines”, *International Journal of Pharmaceutics: X* 2023, Volume 5, 100184, ISSN 2590-1567. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100184>
- [62] Koyel Sen, Tanu Mehta, Sameera Sansare, Leila Sharifi, Anson W.K. Ma, Bodhisattwa Chaudhuri, “Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process – A review”, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2021, Volume 177, 113943, ISSN 0169-409X. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113943>
- [63] Zhou, L., Miller, J., Vezza, J., Mayster, M., Raffay, M., Justice, Q., Al Tamimi, Z., Hansotte, G., Sunkara, L. D., & Bernat, J., “Additive Manufacturing: A Comprehensive Review”. *Sensors* 2024, 24(9), 2668”. <https://doi.org/10.3390/s24092668>
- [64] Beer N., Hegger I., Kaae S., De Bruin M. L., Genina N., Alves T. L., Hoeber J., Källemark Sporrang S., “Scenarios for 3D printing of personalized medicines - A case study”, *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy* 2021, Volume 4, 100073, ISSN 2667-2766, <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2021.100073>.

- [65] Auriemma, G., Tommasino, C., Falcone, G., Esposito, T., Sardo, C., & Aquino, R. P., “Additive Manufacturing Strategies for Personalized Drug Delivery Systems and Medical Devices: Fused Filament Fabrication and Semi Solid Extrusion”. *Molecules* 2022, 27(9), 2784. <https://doi.org/10.3390/molecules27092784>
- [66] Haisheng Peng, Bo Han, Tianjian Tong, Xin Jin, Yanbo Peng, Meitong Guo, Bian Li, Jiaxin Ding, Qingfei Kong and Qun Wang, “3D printing processes in precise drug delivery for personalized medicine”, *Biofabrication* 2024, 16, 032001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad3a14>
- [67] Mohammed S. Algahtani, “Public perspectives on 3D printed medications: Insight for formulation design and regulatory development”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2025, Volume 212, 107181, ISSN 0928-0987, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107181>.
- [68] Mahesha Keerikkadu, Sathvik Chennamsetty, Akshay Shetty, Vamshi Krishna Tippavajhala, Mahalaxmi Rathnanand, “3D-printed polypills for personalized medicine and precision oral drug delivery in pharmaceutical practice: A review”, *International Journal of Pharmaceutics: X* 2026, Volume 11, 100474, ISSN 2590-1567, <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2025.100474>.
- [69] Ahmad, J., Garg, A., Mustafa, G., Mohammed, A. A., & Ahmad, M. Z., “3D Printing Technology as a Promising Tool to Design Nanomedicine-Based Solid Dosage Forms: Contemporary Research and Future Scope”. *Pharmaceutics* 2023, 15(5), 1448. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051448>
- [70] Snehamayee Mohapatra, Rajat Kumar Kar, Prasanta Kumar Biswal, Sabitri Bindhani, “Approaches of 3D printing in current drug delivery”, *Sensors International* 2022, Volume 3, 100146, ISSN 2666-3511, <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2021.100146>.
- [71] Huanbutta, K., Burapapadh, K., Sriamornsak, P., & Sangnim, T., “Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies”. *Pharmaceutics* 2023, 15(7), 1877. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071877>
- [72] Simon, M. C., Laios, K., Nikolakakis, I., & Papaioannou, T. G., “Three-Dimensional Printing Technology in Drug Design and Development: Feasibility, Challenges, and Potential Applications”. *Journal of Personalized Medicine* 2024, 14(11), 1080. <https://doi.org/10.3390/jpm14111080>

[73] Salama, A.H., "Recent advances in 3D and 4D printing in pharmaceutical technology: applications, challenges, and future perspectives". *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 2025,11, 107. <https://doi.org/10.1186/s43094-025-00866-8>