



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA

**Stampa 3D di forme farmaceutiche solide: nuove prospettive
per la personalizzazione terapeutica in medicina veterinaria**

Relatore: Prof.ssa Barbara Vigani

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Stefano Rossetti

Anno Accademico 2024/2025

Indice

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1	6
TECNOLOGIE DI STAMPA 3D E PRINCIPI DI FABBRICAZIONE ADDITIVA	6
1.1 - STORIA, DEFINIZIONI E PRINCIPI DI BASE	6
1.2 - TECNICHE DI STAMPA 3D DI INTERESSE FARMACEUTICO	8
1.2.1 - Fused Deposition Modeling	9
1.2.2 - Selective Laser Sintering.....	11
1.2.3 - Stereolitografia	13
1.2.4 - Inkjet Printing e Binder Jetting.....	15
1.2.5 - Pressure-Assisted Microsyringe.....	19
CAPITOLO 2	25
FORME FARMACEUTICHE SOLIDE E STAMPA 3D: VERSO LA PERSONALIZZAZIONE TERAPEUTICA	25
2.1 – FORME FARMACEUTICHE SOLIDE PER SOMMINISTRAZIONE ORALE	25
2.1.1 – Compresse	26
2.1.2 – Capsule.....	29
2.1.3 - Polveri e granulati	31
2.2 – SISTEMI SOLIDI INNOVATIVI E MODULARI	33
2.2.1 - Mini-compresse	34
2.2.2 - Pellets.....	36
2.2.3 - Polypill tradizionale.....	38
2.3 – STAMPA 3D NELLA PROGETTAZIONE DI FORME FARMACEUTICHE SOLIDE	40
2.3.1 - Microstruttura interna e rilascio del farmaco	41
2.3.2 - Materiali polimerici e compatibilità API-polimeri.....	44
2.3.3 - Tipologie di forme stampate.....	46
2.3.3.1 - Compresse a geometria complessa	47
2.3.3.2 - Architetture strutturali avanzate	48
2.3.4 - Sistemi multi-compartimento e polypill tridimensionali.....	50
CAPITOLO 3	56
CRITICITÀ DELLE FORME FARMACEUTICHE TRADIZIONALI E COMPLESSITÀ TERAPEUTICA IN MEDICINA VETERINARIA	56
3.1 – DAL PARADIGMA UMANO ALLA COMPLESSITÀ TERAPEUTICA VETERINARIA	56
3.2 – VARIABILITÀ INTRA-SPECIE NEL CANE E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE	57
3.3 – CRITICITÀ DELLE FORME FARMACEUTICHE TRADIZIONALI	58
3.3.1 – Difficoltà di deglutizione	59
3.3.2 – Problemi di palatabilità	59
3.3.3 – Rigidità dei dosaggi	59
3.3.4 – Variabilità gastrointestinale e assorbimento.....	60
3.4 – LIMITI DEL FRAZIONAMENTO DELLE FORME SOLIDE	60
3.5 – DIMENSIONE SENSORIALE E ACCETTABILITÀ	62
3.5.1 – Olfatto e gusto	62
3.5.2 – Ruolo della relazione proprietario–animale	63
3.6 – VERSO UNA TRASFORMAZIONE DELLA MEDICINA VETERINARIA	63
CAPITOLO 4	66
STAMPA 3D PER LA MEDICINA VETERINARIA PERSONALIZZATA: APPLICAZIONI, MATERIALI E PROSPETTIVE	66
4.1 – INTRODUZIONE ALLA STAMPA 3D IN AMBITO VETERINARIO	66

4.2 – MATERIALI ED ECCIPIENTI PER LA STAMPA 3D DI FORME ORALI VETERINARIE	67
4.2.1 – Polimeri strutturali e matrici idrofile.....	67
4.2.2 – Aromi e correttivi di gusto.....	68
4.2.3 – Stabilità delle forme farmaceutiche	69
4.3 – TECNICHE DI STAMPA 3D APPLICABILI IN VETERINARIA	70
4.3.1 – Fused Deposition Modeling	70
4.3.2 – Semi-Solid Extrusion.....	71
4.3.3 – Stereolitografia e Digital Light Processing.....	73
4.3.4 – Binder jetting e tecniche emergenti.....	74
4.4 – PROGETTAZIONE E GEOMETRIA DELLE FORME FARMACEUTICHE	75
4.5 – APPLICAZIONI SPERIMENTALI E CLINICHE DELLA STAMPA 3D IN MEDICINA VETERINARIA.....	77
4.5.1 – ChewTs contenenti gabapentin: gestione del dolore neuropatico e dell’epilessia.....	78
4.5.2 – ChewTs contenenti teofillina: dimostrazione di fattibilità “near point-of-care”.....	79
4.5.3 – Printlets contenenti pimobendan: personalizzazione nella cardiologia veterinaria	80
4.5.4 – Metoclopramide dual-release: semplificazione della terapia antiemetica	82
4.5.5 – Forme orali per cani anziani, brachicefalici o con problemi dentali	84
4.5.6 – Polypill personalizzate per il cane geriatrico.....	85
4.6 – VERSO LA PRODUZIONE NEAR O AT POINT-OF-CARE IN FARMACIA E CLINICA VETERINARIA	86
4.7 – VANTAGGI CLINICI E IMPATTO SULLA PRATICA VETERINARIA	87
4.8 – LIMITI ATTUALI E SFIDE DI IMPLEMENTAZIONE	89
CAPITOLO 5	92
ASPETTI NORMATIVI E PROSPETTIVE REGOLATORIE DELLA STAMPA 3D IN AMBITO FARMACEUTICO E VETERINARIO	92
5.1 – INTRODUZIONE AL QUADRO NORMATIVO	92
5.2 – IL SISTEMA NORMATIVO VIGENTE	93
5.3 – COLLOCAZIONE GIURIDICA.....	95
5.4 – CRITICITÀ NORMATIVE E RESPONSABILITÀ.....	97
5.5 – PRODUZIONE “NEAR” E “AT POINT-OF-CARE”	100
5.6 – PROSPETTIVE NORMATIVE FUTURE	102
CONCLUSIONI	106
BIBLIOGRAFIA.....	108
SITOGRAFIA	122

Introduzione

Negli ultimi decenni, l'evoluzione della tecnologia farmaceutica ha progressivamente orientato la ricerca verso lo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più personalizzate, in grado di rispondere alla crescente complessità delle terapie farmacologiche e alla variabilità individuale nella risposta ai farmaci. Sebbene i metodi produttivi convenzionali siano ben consolidati e garantiscano elevati livelli di qualità e riproducibilità, essi risultano spesso inadeguati nel rispondere alle esigenze specifiche del singolo paziente, soprattutto in presenza di finestre terapeutiche ristrette, terapie multimolecolari o popolazioni fragili.

Parallelamente, l'evoluzione della ricerca farmaceutica ha portato allo sviluppo di principi attivi sempre più complessi, come molecole scarsamente solubili, peptidi e proteine, che pongono ulteriori sfide in termini di biodisponibilità, stabilità e controllo del rilascio. In questo contesto, l'attenzione si è progressivamente spostata verso approcci innovativi e personalizzati, capaci di garantire un controllo più preciso del dosaggio, della cinetica di rilascio e dell'efficacia terapeutica.

Tra le tecnologie emergenti che stanno trasformando il panorama farmaceutico, la stampa 3D rappresenta una delle innovazioni più promettenti. Nata inizialmente come strumento per la prototipazione industriale, essa ha trovato applicazioni sempre più rilevanti in ambito biomedico e farmaceutico, consentendo la produzione di forme farmaceutiche personalizzate, dispositivi medici su misura e sistemi di *drug delivery* avanzati. Grazie alla possibilità di modulare forma, geometria interna e composizione, la stampa 3D permette di superare la rigidità dei dosaggi standardizzati e di realizzare strutture complesse difficilmente ottenibili con le tecnologie produttive tradizionali, aprendo la strada a una terapia realmente su misura per il paziente.

L'obiettivo di questo elaborato è quello di fornire una panoramica delle principali tecniche di stampa 3D applicate alla produzione di forme farmaceutiche personalizzate, analizzandone vantaggi, limiti e prospettive future.

Inizialmente, nel Capitolo 1 verranno esaminate le tecnologie più diffuse – come *Fused Deposition Modeling* (FDM), *Selective Laser Sintering* (SLS), Stereolitografia (SLA), *Inkjet Printing* e *Pressure-Assisted Microsyringe* (PAM) – e il loro impatto

sull'evoluzione delle forme di dosaggio e sulle potenzialità della farmacia personalizzata del futuro.

Successivamente, il Capitolo 2 approfondisce il ruolo delle forme farmaceutiche solide nella terapia farmacologica, analizzandone caratteristiche, vantaggi e limiti in relazione alla crescente esigenza di personalizzazione terapeutica. Verranno esaminate le principali tipologie di forme solide convenzionali – come compresse, capsule e polveri – e alcune innovazioni tecnologiche, tra cui mini-compresse, sistemi multiparticolati e polypill, evidenziando come tali strategie rappresentino un primo passo verso una maggiore flessibilità terapeutica.

Il Capitolo 3 si concentra invece sulle specificità della farmacoterapia veterinaria, con particolare riferimento alla specie canina. Verranno analizzati i principali fattori che rendono complessa la progettazione delle forme farmaceutiche in ambito veterinario, tra cui la marcata variabilità intra-specie, i problemi di palatabilità, le difficoltà di deglutizione e la pratica diffusa del frazionamento delle compresse, evidenziando come le formulazioni tradizionali risultino spesso inadeguate alle esigenze terapeutiche del paziente animale.

Nel Capitolo 4 vengono approfondite le applicazioni della stampa 3D nella medicina veterinaria, con un'analisi delle principali tecniche di stampa utilizzabili, dei materiali polimerici e degli eccipienti impiegati. Saranno inoltre presentati esempi di formulazioni sperimentali sviluppate negli ultimi anni, tra cui compresse masticabili personalizzate (ChewTs), sistemi a rilascio controllato e polypill veterinarie, evidenziando il potenziale della produzione personalizzata *on demand* in farmacia o in clinica veterinaria.

Infine, il Capitolo 5 affronta le implicazioni normative e regolatorie legate all'impiego della stampa 3D nella produzione di medicinali. Verranno analizzati il quadro legislativo attuale, i limiti della normativa vigente e le principali sfide legate alla responsabilità professionale, alla validazione dei processi e alla possibile introduzione di modelli di produzione decentralizzata basati sul concetto di *point-of-care*.

Come affermava Ippocrate: *“È più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia piuttosto che sapere che tipo di malattia abbia una persona.”*

CAPITOLO 1

Tecnologie di stampa 3D e principi di fabbricazione additiva

1.1 - Storia, definizioni e principi di base

Le radici della stampa 3D risalgono alla fine degli anni Settanta, quando iniziarono ad emergere i primi brevetti legati alla fabbricazione additiva (*additive manufacturing*) tramite sistemi computerizzati: si trattava di un periodo di grande fermento tecnologico, in cui la digitalizzazione stava progressivamente rivoluzionando i processi produttivi in numerosi settori.

Negli anni Ottanta, Charles “Chuck” Hull pose una pietra miliare nella storia di questa tecnologia, brevettando la stereolitografia (SLA), una tecnica che permette di solidificare resine liquide fotosensibili utilizzando la luce ultravioletta, creando così oggetti tridimensionali, strato dopo strato, a partire da modelli digitali: questa innovazione segnò l’inizio dell’era moderna della stampa 3D e portò Hull a fondare la società *3D Systems*, la prima azienda a commercializzare i primi modelli di stampanti 3D basati su tale tecnologia.

Pochi anni dopo, nel 1986, Carl Deckard presso l’Università del Texas sviluppò la sinterizzazione laser selettiva (SLS), che utilizza un laser per fondere selettivamente polveri polimeriche o metalliche.

Parallelamente, nel 1989, Scott e Lisa Crump brevettarono la tecnologia di modellazione a deposizione fusa (FDM), nella quale un materiale termoplastico viene fuso ed estruso in strati successivi fino a costruire l’oggetto desiderato. Sempre in quegli anni, Emanuel Sachs e il suo team di ricerca al MIT introdussero il concetto stesso di stampa 3D (“three-dimensional printing techniques”), adattando una stampante a getto d’inchiostro per depositare un legante liquido su strati di polvere: nacque così il principio alla base del *binder jetting*, una delle tecniche di stampa 3D tuttora più studiate e utilizzate in vari campi¹.

La stampa 3D può quindi essere definita come una tecnologia che consente la fabbricazione di oggetti tridimensionali attraverso la deposizione successiva di sottili

¹ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

strati di materiale, guidata da un modello digitale tridimensionale elaborato mediante software di *Computer-Aided Design* (CAD)². A differenza delle tecniche di produzione tradizionali, di tipo sottrattivo, in cui il materiale viene asportato da un blocco iniziale, la stampa 3D costruisce l'oggetto strato dopo strato: questo approccio consente non solo di ridurre notevolmente gli sprechi, ma anche una maggiore efficienza nell'uso delle risorse e permette la realizzazione di geometrie complesse o personalizzate che sarebbero difficilmente ottenibili con i metodi convenzionali.

Dal punto di vista operativo, il flusso di lavoro tipico comprende diverse fasi chiave (Figura 1):

- Progettazione del modello digitale (*CAD file*): il progetto (*project*) può essere creato *ex novo* oppure ottenuto a partire da una scansione anatomica (TAC, risonanza magnetica, scanner ottico);
- *Slicing* e preparazione della stampa: il modello tridimensionale viene suddiviso in centinaia o migliaia di strati bidimensionali (*slicing*), convertito in un *file stl*. e tradotto in istruzioni per la stampante; in questa fase si procede anche al *set-up* della macchina;
- Stampa additiva: la macchina deposita o solidifica il materiale selezionato seguendo con precisione le coordinate fornite (*fabrication*) dando forma progressivamente all'oggetto (*product*);
- *Post-processing*: comprende le operazioni di rifinitura che possono includere la rimozione dei supporti, la sterilizzazione, il trattamento termico o la lucidatura (*sandpapering, heat-treatment, coating*).
- Ottenimento del prodotto finito pronto all'uso (*final product*).

² Zema L, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci.* 2017;106(7):1697–1705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.021>

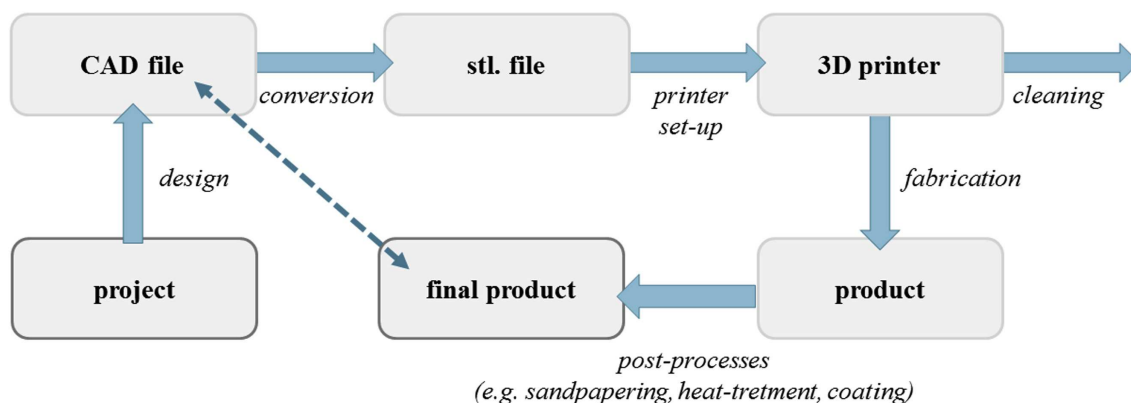


Figura 1. Flusso di lavoro della stampa 3D: progettazione del modello CAD, conversione in file “stl.”, set-up della stampante, fabbricazione strato-su-strato e post-processing.³

L’unione tra progettazione digitale e produzione fisica consente di ottenere oggetti unici e complessi, riducendo sprechi di materiale e tempi di produzione.

Nel campo sanitario, ciò significa poter progettare protesi perfettamente adattate all’anatomia del paziente, medicinali a rilascio personalizzato, o addirittura modelli anatomici dettagliati per la pianificazione di interventi chirurgici.

1.2 - Tecniche di stampa 3D di interesse farmaceutico

Le tecniche di stampa 3D possono essere distinte in base alla natura del materiale impiegato, al meccanismo di deposizione, alla fonte energetica utilizzata per la solidificazione e alle caratteristiche tecniche dell’apparecchiatura di stampa.

Le tecnologie più rilevanti, anche in prospettiva di applicazione biomedica e farmaceutica, sono:

- *Fused Deposition Modeling (FDM)*
- *Selective Laser Sintering (SLS)*
- *Stereolitografia (SLA)*
- *Inkjet Printing e Binder Jetting*
- *Pressure-Assisted Microsyringe (PAM)*

³ Zema L, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci.* 2017;106(7):1697–1705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.021>

1.2.1 - Fused Deposition Modeling

La tecnologia *Fused Deposition Modeling* (FDM), conosciuta anche come *Fused Filament Fabrication* (FFF), rappresenta una delle tecniche di stampa 3D più diffuse nel settore farmaceutico. Il principio di base è relativamente semplice ma estremamente efficace: dei filamenti termoplastici, opportunamente caricati con il principio attivo, vengono riscaldati a una temperatura controllata e quindi estrusi attraverso un ugello per essere depositati strato dopo strato su una piattaforma di stampa, costruendo così l'oggetto tridimensionale desiderato. (Figura 2)

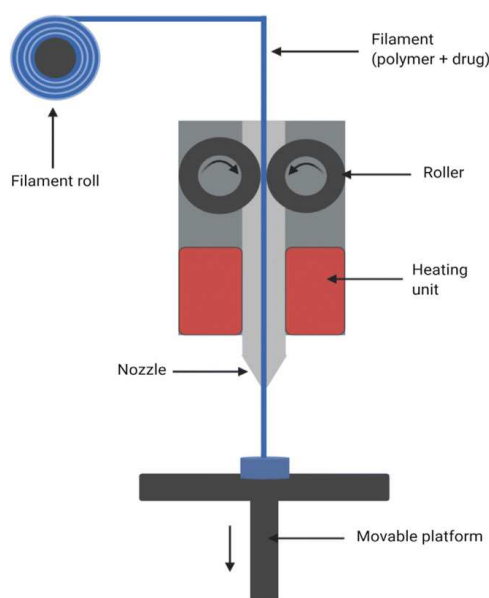


Figura 2. Schema del processo FDM: il filamento polimerico contenente il principio attivo viene fuso nell'unità di riscaldamento ed estruso attraverso l'ugello per formare la struttura tridimensionale.⁴

I filamenti utilizzati in FDM vengono generalmente prodotti mediante il processo di *Hot Melt Extrusion* (HME), durante il quale il principio attivo viene incorporato in una matrice polimerica insieme a eventuali eccipienti funzionali. Il materiale fuso viene poi raffreddato e solidificato, ottenendo un filamento omogeneo pronto per la stampa.

⁴ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

L'integrazione di FDM e HME offre vantaggi significativi: permette un'elevata precisione nel dosaggio, assicura un'omogenea distribuzione del principio attivo e garantisce una buona riproducibilità dei parametri di qualità, aspetto fondamentale per la produzione farmaceutica.⁵

Numerosi studi hanno evidenziato il potenziale della FDM nella realizzazione di forme farmaceutiche complesse: compresse con profili di rilascio diversificati (immediato, ritardato, prolungato o pulsatile), compresse bistrato, capsule multicompartimentali e dispositivi gastro-ritentivi. La tecnica è stata applicata anche alla produzione di film orali a dissoluzione rapida, film buccali mucoadesivi, *microneedles*, maschere topiche medicate e anelli vaginali, confermandone così l'eccezionale versatilità e adattabilità. Studi sperimentali hanno anche dimostrato la possibilità di produrre compresse e film orodispersibili di paracetamolo, ibuprofene e teofillina con forme variabili, modulando il rilascio del farmaco in funzione della geometria del prodotto finito.⁶

Tuttavia, un limite intrinseco della FDM è rappresentato dall'impiego di temperature elevate, necessarie per fondere i filamenti, che possono comportare la degradazione di farmaci termolabili, restringendo così la gamma di principi attivi compatibili con questa tecnologia. Nonostante ciò, la FDM rimane una delle soluzioni più promettenti e flessibili per la produzione di farmaci personalizzati e dispositivi medici innovativi.⁷

In ambito veterinario, la FDM è utilizzata per creare protesi su misura, maschere chirurgiche, placche temporanee e ausili riabilitativi leggeri, a basso costo e perfettamente adattabili all'anatomia dell'animale.⁸

Negli ultimi anni, sono state sviluppate varianti innovative dei processi di stampa 3D applicati al settore farmaceutico, tra cui il *Direct Powder Printing* (DPP). Questa metodologia, descritta in letteratura, rappresenta un'interessante evoluzione del FDM, in

⁵ Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari RV, Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm.* 2017;519(1–2):186–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>.

⁶ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

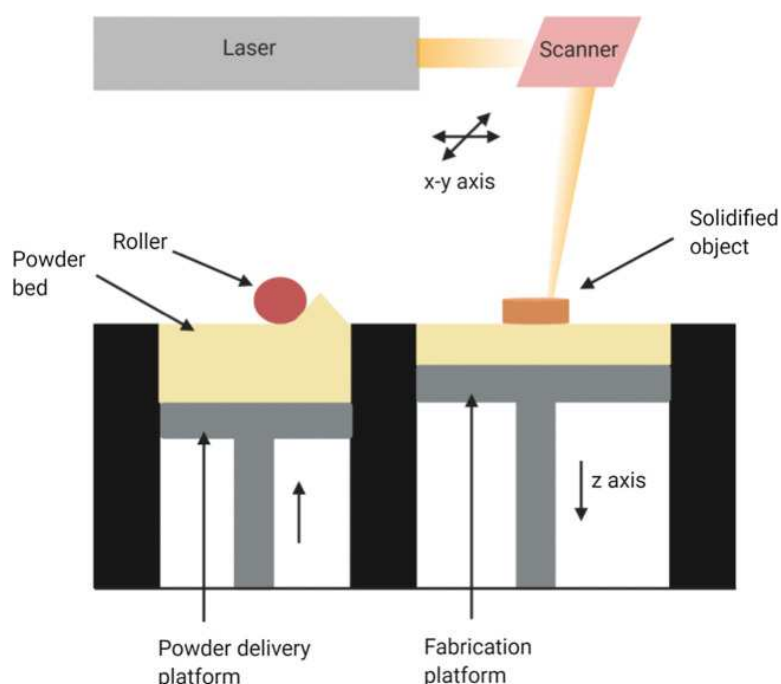
⁷ Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M et al. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res.* 2018; 35:176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>

⁸ Hespel AM, Wilhite R, Hudson J. Invited review--Applications for 3D printers in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014; 55(4):347-58. DOI: [10.1111/vru.12176](https://doi.org/10.1111/vru.12176)

quanto consente di eliminare la fase preliminare di estrusione. Le miscele in polvere di principio attivo ed eccipienti vengono caricate direttamente in cartucce d'acciaio riscaldate e successivamente stampate per ottenere compresse dalla struttura a nido d'ape. Tale configurazione aumenta la porosità del manufatto, favorendo una più rapida dissoluzione e consentendo di modulare il profilo di rilascio del principio attivo.⁹

1.2.2 - Selective Laser Sintering

La Sinterizzazione Laser Selettiva (SLS) è una tecnica di stampa 3D che utilizza l'energia di un laser per riscaldare e fondere particelle di polvere, permettendo loro di solidificarsi progressivamente fino a formare l'oggetto tridimensionale desiderato. Il sistema si compone essenzialmente di una piattaforma di deposizione, di un letto di polvere e di un laser controllato da un software di scansione, che guida con precisione la fusione delle particelle secondo il modello digitale. (Figura 3)



⁹ Fanous M, Gold S, Muller S, Hirsch S, Ogorka J, Imanidis G. Simplification of fused deposition modeling 3D-printing paradigm: Feasibility of 1-step direct powder printing for immediate release dosage form production. Int J Pharm. 2020; 578:119124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119124>

Figura 3. *Rappresentazione schematica della tecnica SLS: il laser solidifica selettivamente strati di polvere distribuiti dal rullo, mentre la piattaforma si abbassa progressivamente lungo l'asse z.*¹⁰

Il processo avviene in maniera ciclica: uno strato di polvere viene distribuito e livellato uniformemente sulla piattaforma; successivamente, un laser fonde selettivamente le particelle nelle aree definite dal modello digitale. Al termine di ogni passaggio, la piattaforma si abbassa per consentire la deposizione e la sinterizzazione dello strato successivo. La polvere che non viene fusa rimane a supporto della struttura durante la stampa, garantendo stabilità e precisione, e viene poi rimossa al termine della stampa per recuperare l'oggetto finito.

Tra i principali vantaggi della SLS vi sono la rapidità del processo, l'assenza di solventi e la possibilità di ottenere prodotti ad alta risoluzione, con dettagli più precisi e superfici più definite grazie alla precisione del laser rispetto agli altri metodi.¹¹

Tuttavia, l'elevata energia del laser rappresenta un limite importante, in quanto può provocare la degradazione termica dei principi attivi più sensibili al calore.¹²

La SLS è ideale per ottenere oggetti porosi e geometrie complesse. La porosità controllata rappresenta un vantaggio significativo in ambito farmaceutico, in quanto permette di modulare la velocità di dissoluzione e, di conseguenza, il rilascio del farmaco. Studi condotti con principi attivi come paracetamolo e ibuprofene hanno dimostrato la compatibilità della tecnica con molecole termicamente stabili, confermando la potenziale versatilità della SLS nel campo della produzione farmaceutica.¹³

¹⁰ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

¹¹ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

¹² Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

¹³ Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW, Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines, International Journal of Pharmaceutics. 2017; 529(1-2):285-293. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>.

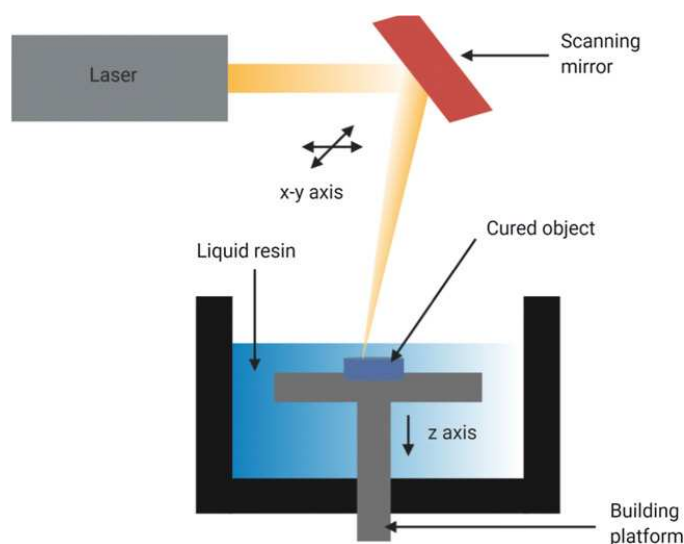
Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. Pharmaceutics. 2019; 11(4):148. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040148>.

Nel settore medico e veterinario, la SLS è largamente impiegata per la realizzazione di impianti ossei personalizzati, soprattutto in leghe di titanio (Ti-6Al-4V), materiale apprezzato per la sua elevata biocompatibilità e capacità di osteointegrazione.¹⁴

1.2.3 - Stereolitografia

La Stereolitografia (SLA) è una tecnica basata sulla fotopolimerizzazione di resine liquide che solidificano per esposizione a luce UV o a un laser. Si distingue per l'elevata precisione e la capacità di generare superfici estremamente lisce, ideali per la produzione di dispositivi medici su misura e microstrutture complesse.

Il sistema può essere configurato in due modalità operative: *bottom-up* (la sorgente luminosa è posizionata sotto la piattaforma di stampa), oppure *top-down* (la sorgente luminosa proviene dall'alto). Durante la stampa, il laser o la sorgente UV traccia la sezione del modello digitale lungo gli assi x e y, polimerizzando selettivamente la resina. Dopo ogni strato, la piattaforma si sposta sull'asse z di una distanza pari allo spessore dello strato successivo, consentendo la costruzione additiva dell'oggetto tridimensionale. (Figura 4)



¹⁴ Wang D.; Wang Y.; Wu S.; Lin H.; Yang Y.; Fan S.; Gu C.; Wang J.; Song C. Customized a Ti6Al4V Bone Plate for Complex Pelvic Fracture by Selective Laser Melting. Materials 2017; 10:35. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma10010035>

Figura 4. Principio di funzionamento della tecnica SLA: un raggio luminoso fotopolimerizza selettivamente una resina liquida sul piano $x-y$, con spostamento della piattaforma lungo l'asse z .¹⁵

Una volta terminata la stampa, il prodotto viene lavato (di norma con isopropanolo) per rimuovere la resina in eccesso e, se necessario, sottoposto a *post-curing* con luce UV per ottimizzarne le proprietà meccaniche e la stabilità.

Nonostante le potenzialità della SLA, l'applicazione in ambito farmaceutico è ancora limitata, principalmente a causa della scarsa disponibilità di resine fotopolimerizzabili biocompatibili e clinicamente approvate, oltre alla possibile citotossicità dei foto-iniziatori residui. Questi aspetti pongono importanti sfide regolatorie e tossicologiche, soprattutto per quanto riguarda l'uso umano diretto.¹⁶

Nonostante queste criticità, diversi studi hanno dimostrato la fattibilità della SLA in ambito farmaceutico. Tale tecnica è stata utilizzata con successo per la produzione di compresse a rilascio controllato di paracetamolo e di acido 4-amminosalicilico (4-ASA)¹⁷, idrogeli caricati con ibuprofene¹⁸ o acido ascorbico¹⁹, sfruttando polimeri come polietilenglicole (PEG) di-metacrilato e foto-iniziatori biocompatibili. Altre applicazioni promettenti includono la produzione di *microneedles* per somministrazione transdermica e *microreservoirs* impiantabili e maschere antiacne a base di acido salicilico con prestazioni superiori rispetto a quelle ottenute con FDM, grazie alla maggiore precisione e stabilità strutturale.²⁰

¹⁵ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

¹⁶ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

¹⁷ Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. Int J Pharm. 2016;503(1–2):207–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.

¹⁸ Martinez PR, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. Int J Pharm. 2017;532(1):313-317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>

¹⁹ Karakurt I, Aydoğdu A, Çıkrıkçı S, Orozco J, Lin L. Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. Int J Pharm. 2020; 584:119428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>.

²⁰ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

1.2.4 - Inkjet Printing e Binder Jetting

La stampa a getto d'inchiostro (*Inkjet Printing*) è una tecnica che utilizza dispositivi in grado di generare modelli digitali per controllare con estrema precisione il rilascio e la deposizione di microgocce di liquido su un substrato. In ambito farmaceutico, questo processo prevede la deposizione stratificata di piccole quantità di una miscela, nota come inchiostro farmaceutico, contenente principio attivo ed eccipienti, quali solventi (acqua o miscele idroalcoliche), polimeri filmogeni (i.e. polivinilpirrolidone, PVP, idrossipropilcellulosa, HPC, o idrossipropilmetilcellulosa, HPMC), plasticizzanti (i.e. glicerolo, PEG) e, se necessario, tensioattivi per regolare tensione superficiale e viscosità, fino a ottenere la forma farmaceutica desiderata.²¹

Le stampanti a getto d'inchiostro si suddividono principalmente in due categorie: la stampa a getto continuo (*Continuous Inkjet Printing*, CIJ) e la stampa a goccia su richiesta (*Drop-on-Demand Inkjet Printing*, DoD). Entrambe si basano sullo stesso principio di espulsione di gocce di liquido, ma differiscono per la modalità di generazione e per il meccanismo di rilascio.

Nella stampa a getto continuo (CIJ), le goccioline vengono espulse in modo costante e continuo dall'ugello della stampante, indipendentemente dalla necessità effettiva di deposizione. Il processo si basa sulla generazione controllata di onde di pressione all'interno del flusso dell'inchiostro, le quali determinano la frammentazione del getto continuo in gocce di dimensioni uniformi. Queste vengono poi indirizzate verso il substrato o, se non necessarie, deviate in un circuito di ricircolo. Tra i principali vantaggi della tecnica figurano l'elevata velocità di produzione e la ridotta probabilità di ostruzione degli ugelli, sebbene la risoluzione di stampa sia inferiore e si registri uno spreco maggiore di materiale.²²

Al contrario della tecnologia CIJ, la stampa a goccia su richiesta (DoD) espelle le gocce di liquido solo quando necessario, in risposta a un impulso elettrico o termico. Tale

²¹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

²² Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

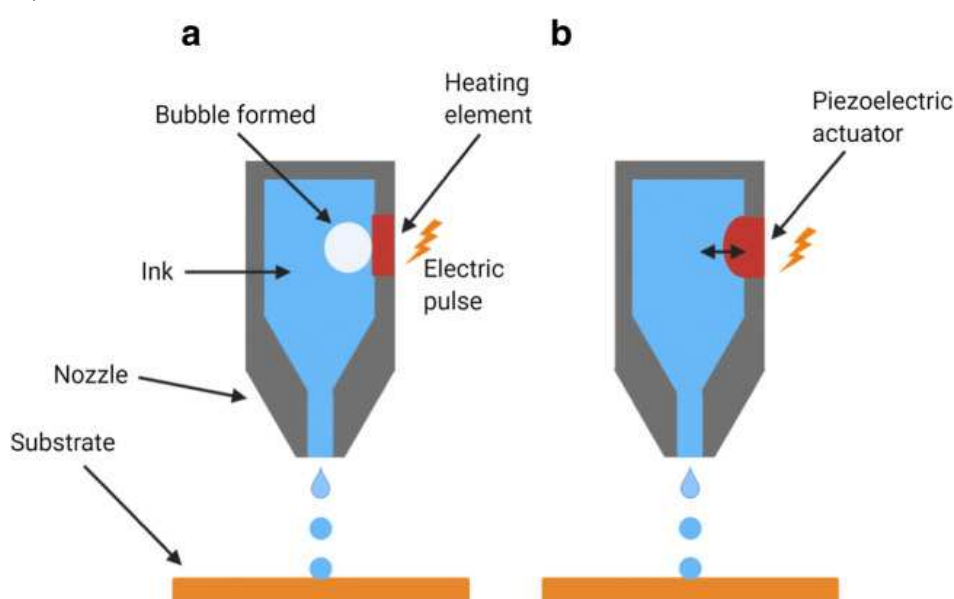
approccio consente di ridurre significativamente gli sprechi e garantisce un maggiore controllo sul volume e sulla posizione delle gocce depositate.²³

Le testine di stampa DoD sono costituite da numerosi ugelli indipendenti, attivati localmente attraverso impulsi termici (*Thermal Inkjet*, TIJ) o mediante deformazione piezoelettrica (*Piezoelectric Inkjet*, PIJ).

Nel caso della TIJ, l'espulsione della goccia è provocata da un rapido riscaldamento (fino a 200–300 °C) di una micro-resistenza che genera una bolla di vapore: l'espansione della bolla esercita una pressione sul liquido, spingendolo attraverso l'ugello. Sebbene questa tecnica sia economica e ampiamente diffusa, le elevate temperature coinvolte possono compromettere la stabilità di principi attivi termosensibili.²⁴

La PIJ utilizza invece un attuttore piezoelettrico che, deformandosi in seguito a un impulso elettrico, genera una variazione di pressione in grado di espellere la goccia. Poiché non implica riscaldamento, questa tecnologia risulta più idonea alla stampa di farmaci sensibili al calore e permette l'uso di fluidi biocompatibili e a bassa volatilità.²⁵

(Figura 5)



²³ Elçin I, Giridhar A, Taylor LS, Nagy ZK, Reklaitis GV. Dropwise Additive Manufacturing of Pharmaceutical Products for Melt-Based Dosage Forms. *J Pharm Sci.* 2015;104(5):1641–1649. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.24367>.

²⁴ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

²⁵ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

Figura 5. Principio di funzionamento della stampa a getto d'inchiostro:(a) *Thermal Inkjet (TIJ)*, in cui un impulso elettrico genera una bolla di vapore che espelle la goccia dal nozzle;(b) *Piezoelectric Inkjet (PIJ)*, in cui un attuatore piezoelettrico deforma la camera dell'inchiostro, generando un'onda di pressione che provoca la fuoriuscita controllata della goccia.²⁶

In ambito farmaceutico, la tecnologia *Inkjet Printing* ha trovato numerose applicazioni, in particolare nella fabbricazione di film orodispersibili (ODF). Questi consistono in sottili fogli polimerici biocompatibili sui quali il farmaco viene depositato uniformemente; una volta applicati nel cavo orale, si disgregano rapidamente, rilasciando il principio attivo senza necessità di acqua o masticazione.²⁷ In combinazione con la FDM, la *Inkjet Printing* ha consentito la produzione di film mucoadesivi a rilascio controllato, ad esempio contenenti ibuprofene²⁸, e di substrati a base di gelatina caricati con lidocaina cloridrato e piroxicam.²⁹

La stampa a getto di legante (*Binder Jetting*), nota anche come tecnica *drop-on-powder*, rappresenta un'evoluzione della tecnologia *Inkjet*. In questo processo, una testina di stampa (di tipo termico o piezoelettrico) deposita selettivamente un legante liquido, contenente il principio attivo, su un letto di polvere inerte. Le goccioline di legante inumidiscono la polvere, causando l'adesione delle particelle tra loro. Questo effetto può avvenire tramite la formazione di legami fisici (ponti di legante) o attraverso la parziale dissoluzione delle particelle stesse, seguita da una ricristallizzazione che contribuisce alla coesione del materiale. (Figura 6)

²⁶ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

²⁷ Musazzi UM, Khalid GM, Selmin F, Minghetti P, Cilirzo F. Trends in the production methods of orodispersible films. *Int J Pharm*. 2020; 576:118963. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>

²⁸ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

²⁹ Palo M, Długaszewska J, Isaksson J, Laaksonen T, Ketolainen J. Development of Oromucosal Dosage Forms by Combining Electrospinning and Inkjet Printing. *Mol Pharm*. 2017;14(3):808–820. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01054>

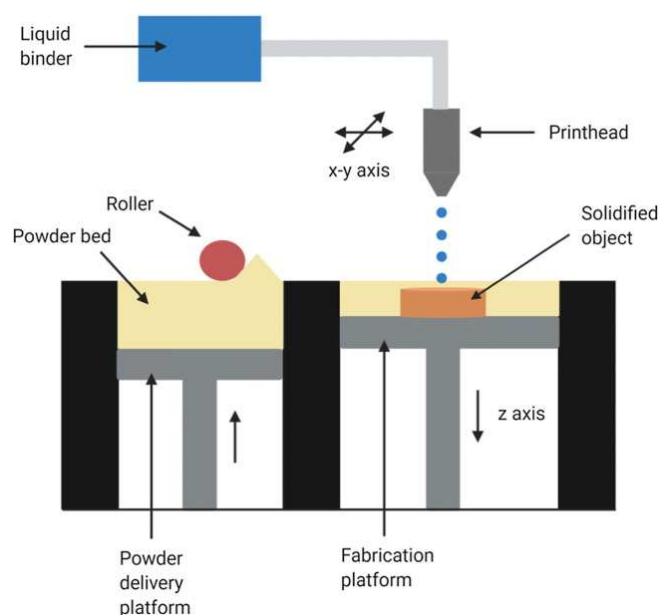


Figura 6. Principio di funzionamento del Binder Jetting: il legante liquido viene depositato selettivamente sul letto di polvere, mentre la piattaforma avanza lungo l'asse z per formare l'oggetto strato su strato.³⁰

Al termine di ogni passaggio, la piattaforma di stampa si abbassa lungo l'asse z, mentre un rullo distribuisce un nuovo strato di polvere, ripetendo ciclicamente il processo fino alla costruzione completa dell'oggetto tridimensionale. Il manufatto viene infine estratto dal letto di polvere e sottoposto a sinterizzazione termica per eliminare i residui di solvente.³¹

Studi recenti hanno evidenziato che la friabilità delle compresse dipende in larga misura dalle dimensioni delle particelle del letto di polvere e dalle proprietà del legante liquido, in particolare dalla natura del polimero impiegato e dalla sua concentrazione. Tra i polimeri utilizzati come leganti, l'idrossipropilcellulosa (HPC) ha mostrato risultati promettenti, mentre l'impiego di polivinilpirrolidone (PVP) in forma ramificata è stato associato a un miglioramento della resistenza meccanica dei manufatti stampati.³²

³⁰ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

³¹ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

³² Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, Baier A, Stoyanov E, Quodbach J. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. Int J Pharm. 2019; 555:198–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.048>.

Il *Binder Jetting* è stato impiegato con successo per la stampa di compresse contenenti vari principi attivi — tra cui paracetamolo, clorfeniramina, captopril, pseudoefedrina, 5-fluorouracile e amitriptilina cloridrato— confermandone la versatilità nella fabbricazione di forme solide personalizzate.³³

Tra i vantaggi di questa tecnica vi sono la possibilità di stampare forme farmaceutiche personalizzate e adatte a principi attivi idrosolubili.

Un esempio significativo è rappresentato da Spritam[®]³⁴ (levetiracetam), la prima compressa stampata in 3D approvata dalla FDA nel 2015. Il prodotto è realizzato con la tecnologia ZipDose[®], che consente di ottenere compresse altamente porose e leggere, in grado di disgregarsi rapidamente nel cavo orale con una minima quantità d'acqua, facilitando così l'assunzione nei pazienti con difficoltà di deglutizione.³⁵

Tuttavia, per la tecnologia Binder Jetting, un limite rilevante è rappresentato dalla scarsa resistenza meccanica delle compresse prodotte, che può comprometterne l'integrità durante le fasi di trasporto e manipolazione.³⁶

1.2.5 - Pressure-Assisted Microsyringe

La tecnologia Pressure-Assisted Microsyringe (PAM) si basa sull'estrusione controllata di materiali ad alta viscosità — come gel, paste — a temperatura ambiente o moderata, attraverso una siringa spinta da un sistema pneumatico o meccanico. Questo consente la deposizione strato per strato del materiale, fino alla realizzazione dell'oggetto tridimensionale desiderato. (Figura 7)

³³ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

³⁴ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207958s000lbl.pdf

³⁵ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

³⁶ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

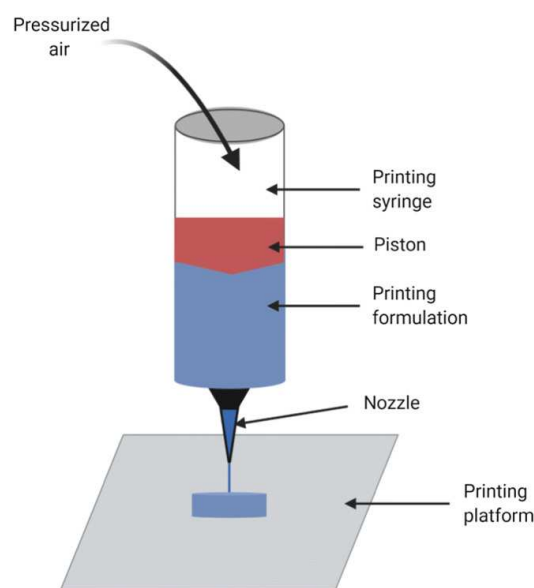


Figura 7. Principio di funzionamento della PAM: una formulazione semisolida viene estrusa attraverso un ugello mediante pressione applicata alla siringa di stampa.³⁷

Tra i vantaggi vi è l'assenza di elevate temperature operative, rendendo questa tecnica idonea alla lavorazione di principi attivi sensibili al calore.³⁸

In ambito farmaceutico e biomedico, la tecnologia PAM è stata utilizzata per la produzione di compresse a rilascio immediato, film orodispersibili, forme orali mucoadesive, idrogeli, dispositivi impiantabili a consistenza morbida e scaffold porosi progettati per la rigenerazione ossea.³⁹

I limiti principali, nonostante la sua versatilità, riguardano la bassa risoluzione di stampa, che può compromettere la precisione dei dettagli e i tempi di solidificazione piuttosto lunghi, che rallentano il processo produttivo complessivo.

³⁷ Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>

³⁸ Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*. 2020; 12:1-34. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>

³⁹ El Aita I, Breitzkreutz J, Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019; 134:29-36. DOI: [10.1016/j.ejpb.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008)

Wen H, He B, Wang H, Chen F, Li P, Cui M, et al. Structure-based gastro-retentive and controlled-release drug delivery with novel 3D printing. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(2):68. DOI: [10.1208/s12249-018-1237-3](https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3)

Tuttavia, grazie alla sua compatibilità con materiali delicati si conferma come una tecnica promettente, soprattutto in applicazioni in cui la stabilità del principio attivo è un requisito fondamentale.

A conclusione della trattazione delle principali tecnologie di stampa 3D applicate in ambito farmaceutico e biomedico, la Tabella I riassume in modo comparativo il principio di funzionamento, i principali vantaggi e limiti, nonché le applicazioni di ciascuna tecnica.

Tabella I. Sintesi comparativa delle principali tecnologie di stampa 3D utilizzate in ambito farmaceutico e biomedico, con riferimento al principio di funzionamento, ai vantaggi, ai limiti tecnologici e alle applicazioni.

TECNOLOGIA	PRINCIPIO	VANTAGGI	LIMITI	APPLICAZIONI
FDM	Estrusione di filamento polimerico fuso strato dopo strato	Economica, semplice, modulabile in forma e dimensioni	Rischio degradazione termica di principi attivi termolabili, pochi materiali disponibili	Comprese personalizzate
SLS	Sinterizzazione di polveri con laser	Geometrie complesse, porosità controllata	Costosa, rischio degradazione termica di principi attivi termolabili	Forme solide porose, rilascio modulato
SLA	Fotopolimerizzazione di resine liquide	Alta precisione, superfici lisce	Limitata disponibilità di resine biocompatibili	Dispositivi medici su misura
Inkjet Printing/ Binder Jetting	Deposizione controllata di microgocce di inchiostro farmaceutico su un substrato/	Dosaggi personalizzati, ideale per farmaci idrosolubili	Fragilità meccanica, <i>post-processing</i>	Comprese orodispersibili (es. Spritam®)

	Deposizione di un legante liquido su un letto di polvere, che solidifica selettivamente lo strato.			
PAM	Estrusione di materiali ad alta viscosità tramite siringa	Non richiede alte temperature; adatta a farmaci sensibili	Limitata velocità di produzione	Film orodispersibili, sistemi gastro-flottanti, <i>microneedles</i>

Come emerge dal confronto riportato in Tabella I, le diverse tecnologie di stampa 3D descritte nei paragrafi precedenti condividono alcuni vantaggi comuni che ne supportano l'adozione nel settore farmaceutico. Tra questi, si evidenziano:

- **Personalizzazione del dosaggio:** la tecnologia consente di modulare con precisione le quantità di principio attivo in funzione delle singole esigenze del paziente. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per categorie vulnerabili, come pazienti pediatriche, geriatriche e, per analogia, la popolazione veterinaria, che presenta esigenze terapeutiche specifiche legate alla variabilità interspecifica e alla difficoltà di somministrazione. Mini-compresse, film orodispersibili e compresse multifarmaco (*polypill*) possono essere progettate su misura in base al profilo clinico individuale.
- **Modulazione del rilascio:** variando parametri come forma, geometria e porosità della forma farmaceutica, è possibile ottenere profili di rilascio diversificato (immediato, ritardato, prolungato o pulsatile). Esempi includono compresse con struttura a nido d'ape, forme cubiche o toroidali, e sistemi gastro-flottanti, in grado di prolungare la permanenza nel tratto gastrointestinale.
- **Combinazione di più principi attivi:** le *polypill* realizzate mediante stampa 3D permettono l'integrazione di più principi attivi all'interno di una singola

unità, ciascuno con differente cinetica di rilascio. Ciò favorisce una maggiore aderenza terapeutica, semplifica i regimi terapeutici e contribuisce alla gestione della polifarmacoterapia.

Inoltre, la stampa 3D ha favorito lo sviluppo di prodotti medicinali e dispositivi medici personalizzati, offrendo un controllo preciso sul dosaggio e migliorando la *compliance* del paziente. Tra questi si annoverano medicazioni dermatologiche modellate sulla morfologia individuale del paziente, *microneedles* transdermici per la somministrazione di farmaci e sistemi gastro-ritentivi, progettati per prolungare la permanenza del principio attivo nello stomaco e modulare il rilascio.

Nonostante i numerosi vantaggi, l'adozione su larga scala della stampa 3D presenta alcune criticità:

- **Aspetti regolatori:** la normativa vigente è ancora poco definita. L'approvazione di Spritam® ha rappresentato un traguardo importante, ma rimangono lacune significative in merito ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità dei prodotti stampati.
- **Sfide tecnologiche:** le limitazioni includono la degradazione di farmaci termolabili (FDM, SLS), la disponibilità ridotta di materiali fotopolimerizzabili biocompatibili (SLA) e la fragilità meccanica dei prodotti ottenuti con tecniche a getto d'inchiostro (*Inkjet/Binder Jetting*).
- **Scalabilità e sostenibilità economica:** per diventare competitiva rispetto ai metodi tradizionali, la stampa 3D necessita di significativi miglioramenti in termini di velocità di produzione e capacità dei macchinari.

Guardando al futuro, l'implementazione della stampa 3D *on demand* nelle farmacie ospedaliere potrebbe rappresentare una svolta nella gestione della terapia personalizzata, consentendo la produzione immediata di forme farmaceutiche adattate alle specifiche caratteristiche del paziente, sulla base di parametri clinici, quali età, peso, stato fisiopatologico e, in prospettiva, profilo genetico.

L'integrazione con sistemi digitali avanzati e *software* CAD permetterebbe non solo una gestione efficiente della produzione, ma anche un miglioramento nel controllo qualità, nella tracciabilità e nella sicurezza dell'intero processo.

La stampa 3D rappresenta dunque una tecnologia chiave per la transizione dalla produzione farmaceutica standardizzata a un modello di medicina personalizzata, più sicuro, efficace e sostenibile. Le tecniche di stampa 3D descritte nel presente capitolo mostrano come la possibilità di progettare digitalmente una forma farmaceutica introduca un livello di controllo strutturale e funzionale difficilmente raggiungibile con i metodi convenzionali: la modulazione della geometria, della porosità e dell'architettura interna consente di intervenire attivamente sul rilascio del farmaco, superando l'approccio tradizionale basato su processi poco flessibili e scarsamente adattabili alle esigenze individuali.

Per comprendere appieno l'innovazione introdotta dalla stampa 3D, è necessario inquadrarla nel contesto attuale, dominato ancora dalle forme farmaceutiche solide convenzionali (compresse, capsule e sistemi multiparticolati), che rappresentano la base della farmacoterapia moderna grazie alla loro stabilità, facilità di somministrazione e standardizzazione produttiva. Tuttavia, tali forme presentano limitazioni intrinseche in termini di personalizzazione del dosaggio, accettabilità e flessibilità nella formulazione, rendendo evidente la necessità di soluzioni più versatili.

L'evoluzione delle tecniche di stampa 3D e il loro crescente impiego in campo farmaceutico evidenziano il potenziale di questa tecnologia nel ridefinire la concezione stessa della forma farmaceutica.

CAPITOLO 2

Forme farmaceutiche solide e stampa 3D: verso la personalizzazione terapeutica

2.1 – Forme farmaceutiche solide per somministrazione orale

Le forme farmaceutiche solide rappresentano, da oltre un secolo, il fulcro della somministrazione orale dei medicinali. La loro ampia diffusione deriva da una combinazione di vantaggi, tra cui la buona stabilità chimico-fisica, la facilità di trasporto e conservazione, l'elevata precisione di dosaggio, i costi produttivi relativamente contenuti e la possibilità di industrializzazione su larga scala. Compresse, capsule e sistemi multiparticolati costituiscono oggi la quota più rilevante dei medicinali immessi sul mercato, sia in ambito umano che veterinario.⁴⁰

La crescente variabilità della risposta individuale ai farmaci, l'aumento dei pazienti pluripatologici e la crescente attenzione verso approcci di medicina personalizzata hanno messo in luce alcuni limiti intrinseci delle forme solide tradizionali. La dose di principio attivo viene generalmente stabilita dall'industria farmaceutica sulla base di criteri statistici riferiti alla popolazione generale e, una volta definita, può essere modulata solo in misura limitata. Nella pratica clinica, ciò porta talvolta al ricorso di procedure — come la frantumazione o la divisione delle compresse — che possono determinare una ridotta accuratezza e, di conseguenza, un potenziale rischio di sovra- o sottodosaggio.⁴¹

In ambito veterinario, come sarà approfondito nel capitolo dedicato, tali limiti assumono un rilievo ancora maggiore. Nel cane, ad esempio, l'elevata variabilità intra-specie — che include marcate differenze di peso corporeo, metabolismo, dimensioni e comportamento — rende spesso poco adeguate le forme solide prodotte a livello industriale, generalmente progettate per un “paziente medio”, concetto che nel contesto della medicina veterinaria risulta difficilmente applicabile.

Negli ultimi due decenni, la tecnologia farmaceutica ha progressivamente introdotto forme solide innovative, progettate con l'obiettivo di superare, almeno in parte, i limiti

⁴⁰ Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁴¹ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>

delle forme farmaceutiche tradizionali. Tra queste rientrano le mini-compresse, i *pellets*, i sistemi multiparticolati avanzati e le *polypill*, concepiti per ottimizzare l'efficacia terapeutica, migliorare la *compliance* del paziente e consentire un rilascio personalizzato dei principi attivi.⁴²

Un ulteriore e significativo progresso è rappresentato dall'applicazione delle tecnologie di stampa 3D al settore farmaceutico. Grazie alla possibilità di controllare con elevata precisione parametri quali dose, geometria della forma farmaceutica, struttura interna e profilo di rilascio, la stampa 3D consente di realizzare prodotti medicinali "su misura", potenzialmente adattabili alle specifiche esigenze cliniche e fisiologiche del singolo paziente. Questa tecnologia rappresenta oggi la frontiera più innovativa della tecnologia farmaceutica e costituisce un possibile strumento per favorire lo sviluppo di approcci terapeutici sempre più personalizzati, tanto in ambito umano quanto veterinario.⁴³

2.1.1 – Compresse

Le compresse rappresentano la forma farmaceutica solida più utilizzata nella somministrazione orale, grazie alla loro elevata stabilità, alla precisione del dosaggio e alla possibilità di essere prodotte in modo efficiente su larga scala.⁴⁴

La loro progettazione si basa sulla compressione di miscele di polveri o granulati contenenti il principio attivo e diversi eccipienti funzionali, selezionati per conferire alla forma solida le caratteristiche meccaniche e biofarmaceutiche desiderate.

Tra gli eccipienti principali si distinguono:

- *diluenti*, che aumentano la massa della compressa e migliorano la comprimibilità della miscela;

⁴² Zuccari G, Alfei S, Marimpietri D, Iurilli V, Barabino P, Marchitto L. Mini-Tablets: A Valid Strategy to Combine Efficacy and Safety in Pediatrics. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022; 15(1):108.

DOI: [10.3390/ph15010108](https://doi.org/10.3390/ph15010108)

Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health*. 2014; 80(1):24-34. DOI: [10.1016/j.aogh.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.aogh.2013.12.008)

⁴³ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

Sjöholm E, Mathiyalagan R, Rajan Prakash D, Lindfors L, Wang Q, Wang X, Ojala S, Sandler N. 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—A Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12):1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121239>

⁴⁴ Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

- *leganti*, che favoriscono la coesione delle particelle e la formazione di un compatto meccanicamente stabile;
- *disgreganti*, che facilitano la frammentazione della compressa nell'ambiente gastrointestinale, favorendo il rilascio del principio attivo;
- *lubrificanti e antiagglomeranti*, che riducono l'attrito durante la produzione ed evitano l'adesione della miscela ai punzoni.⁴⁵

Oltre alla composizione della miscela, diversi parametri tecnologici influenzano in modo significativo le proprietà finali della compressa. Tra questi rientrano la forza di compressione, il tempo di permanenza sotto carico, la granulometria delle polveri, la forma delle particelle e il contenuto di umidità residua, fattori che incidono direttamente su caratteristiche quali durezza, friabilità, tempo di disgregazione e profilo di dissoluzione della compressa, che sono fondamentali per garantire prestazioni *in vivo* costanti e riproducibili.⁴⁶ Nonostante i numerosi vantaggi, le compresse tradizionali presentano alcune limitazioni significative quando si considera il bisogno sempre più crescente di approcci terapeutici personalizzati:

- **Rigidità del dosaggio.** Le compresse industriali sono generalmente disponibili in un numero limitato di dosaggi. La quantità di principio attivo viene definita sulla base di criteri statistici riferiti alla popolazione generale e difficilmente può essere adattata con precisione alle esigenze del singolo paziente.⁴⁷
- **Imprecisione del frazionamento.** Per adattare la dose, nella pratica clinica si ricorre frequentemente al frazionamento delle compresse. In medicina umana questa operazione è spesso effettuata direttamente dal paziente o dal *caregiver*, mentre in ambito veterinario è generalmente prescritta dal medico veterinario e successivamente eseguita dal proprietario dell'animale. Tuttavia, alcuni studi sperimentali e revisioni sistematiche hanno dimostrato che il taglio delle compresse,

⁴⁵ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁴⁶ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁴⁷ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

soprattutto quelle non scanalate o di piccole dimensioni, può provocare una variabilità significativa in termini di peso e contenuto di principio attivo delle porzioni ottenute, con potenziali implicazioni cliniche soprattutto per farmaci a ristretto indice terapeutico.⁴⁸

- **Difficoltà di deglutizione.** Le compresse di grandi dimensioni o caratterizzate da superfici non lisce possono risultare difficili da deglutire per alcune categorie di pazienti, in particolare anziani e bambini. Studi condotti su popolazioni adulte e geriatriche mostrano che oltre un terzo dei pazienti riferisce difficoltà nella deglutizione delle forme solide, con possibili ripercussioni negative sull'aderenza terapeutica.⁴⁹ In ambito veterinario, inoltre, la somministrazione di forme solide può risultare complessa a causa della scarsa accettazione e delle difficoltà di ingestione da parte dell'animale.⁵⁰
- **Limitazioni nel design.** Nelle compresse tradizionali, la geometria, le dimensioni e la densità sono generalmente imposti dai vincoli tecnologici dei processi produttivi industriali. Di conseguenza, tali parametri vengono raramente sfruttati come vere e proprie variabili di progettazione per modulare la cinetica di rilascio del principio attivo, che dipende quasi esclusivamente dalla scelta degli eccipienti dall'eventuale applicazione di rivestimenti funzionali.⁵¹

Nel complesso, questi limiti mettono in evidenza come il modello della compressa tradizionale sia stato ottimizzato per la produzione industriale su larga scala, risultando meno flessibile quando la terapia richiede un adattamento alle caratteristiche individuali del paziente.

⁴⁸ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>

⁴⁹ Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. 2014; 74(16):1871-1889. DOI: [10.1007/s40265-014-0297-2](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2)

⁵⁰ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

⁵¹ Goyanes A, Robles Martinez P, Buaz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm*. 2015; 494(2):657-663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

È proprio a partire da queste criticità che nasce la necessità di tecnologie innovative in grado di definire non solo la composizione quali-quantitativa della compressa, ma anche la sua architettura tridimensionale. In questo contesto, la stampa 3D rappresenta un approccio promettente, poiché consente di progettare e modulare parametri strutturali quali geometria, porosità, densità e compartimentazione interna della forma farmaceutica. Come verrà discusso nelle sezioni successive, tali caratteristiche possono influenzare in modo significativo il profilo di rilascio dei principi attivi, aprendo nuove prospettive per lo sviluppo di sistemi di somministrazione più flessibili e potenzialmente personalizzabili.

2.1.2 – Capsule

Le capsule rappresentano una delle forme farmaceutiche solide più versatili a disposizione del formulatore, in quanto consentono di contenere polveri, granuli, *pellets*, microgranuli o persino mini-compresse all'interno di un involucro rigido o molle.⁵²

Le capsule rigide sono tradizionalmente costituite da gelatina; tuttavia, negli ultimi anni si è diffuso l'impiego di polimeri di origine vegetale, come l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), per rispondere a esigenze etiche, religiose e di maggiore stabilità in condizioni di umidità variabile.⁵³ Dal punto di vista tecnologico, le capsule rigide sono particolarmente adatte quando:

- il principio attivo è sensibile alla temperatura o alla pressione di compressione;
- si desidera incapsulare sistemi multiparticolati (*pellets*, mini-compresse);
- è necessario separare fisicamente componenti potenzialmente incompatibili all'interno della stessa unità posologica.⁵⁴

Le capsule molli, invece, sono costituite da un involucro elastico e continuo di gelatina plastificata, progettato per contenere soluzioni o sospensioni, in particolare veicoli lipidici

⁵² Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁵³ Cole ET, Cadé D, Benameur H. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(6):747-56. DOI: [10.1016/j.addr.2007.09.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.009)

⁵⁴ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

destinati a migliorare la biodisponibilità di principi attivi lipofili.⁵⁵ Questa forma farmaceutica rappresenta il sistema di somministrazione più utilizzato per formulazioni lipidiche, in particolare autoemulsionanti, nelle quali il principio attivo è disciolto o disperso in miscele di oli, tensioattivi e co-solventi. Una volta rilasciate nel tratto gastrointestinale, tali formulazioni possono formare emulsioni o microemulsioni, favorendo la solubilizzazione e l'assorbimento di molecole scarsamente solubili in acqua.⁵⁶

Nonostante questi vantaggi, le capsule presentano limiti rilevanti nella prospettiva di una terapia realmente personalizzata:

- **La dose rimane prefissata**, analogamente a quanto avviene per le compresse: una volta riempita, la capsula contiene una quantità definita di principio attivo che non può essere modulata con precisione per il singolo paziente.
- **La dimensione della capsula è poco adattabile**: l'aumento della dose richiede spesso l'impiego di capsule di dimensioni maggiori, che risultano meno accettabili per pazienti pediatrici e anziani;⁵⁷ in ambito veterinario, analoghi problemi di accettabilità si osservano negli animali di piccola taglia.⁵⁸
- **La deglutizione può risultare difficoltosa**: studi condotti su pazienti adulti e geriatrici mostrano che una quota non trascurabile di soggetti riferisce difficoltà nel deglutire compresse e capsule, con prevalenze comprese tra il 14% e oltre il 30%, a seconda delle popolazioni studiate e dei metodi di valutazione impiegati.⁵⁹
- **Gli aspetti di accettabilità non sono ottimali nelle popolazioni fragili**: le linee guida sulla gestione farmacologica degli anziani segnalano che le forme solide tradizionali (comprese le capsule) sono spesso oggetto di modifiche *off-label*,

⁵⁵ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁵⁶ Gershanik T, Benita S. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000; 50(1):179-188. ISSN 0939-6411. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00089-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00089-8).

⁵⁷ Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. Drugs. 2014; 74(16):1871-1889. DOI: [10.1007/s40265-014-0297-2](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2)

⁵⁸ Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. Adv Drug Deliv Rev. 2002; 54(6):871-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00074-1)

⁵⁹ Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(4):937-948. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1417-0>

quali apertura, miscelazione con il cibo o frantumazione, con conseguente perdita di controllo sulla dose effettivamente somministrata.⁶⁰

In ambito veterinario, tali limiti risultano ancora più evidenti, infatti molti proprietari di cani riferiscono difficoltà nella somministrazione di capsule, soprattutto in assenza di aromatizzanti o di tecniche di “nascondimento” nel cibo.⁶¹

La capsula, pur rappresentando una forma solida tecnologicamente raffinata e flessibile, rimane dunque vincolata a una logica produttiva standardizzata, che difficilmente si concilia con il concetto di dosaggio fine e specie-specifico. In questo contesto, la stampa 3D rappresenta un approccio innovativo che consente di superare alcuni dei limiti dimensionali e strutturali tipici delle capsule tradizionali, aprendo la strada a nuovi modelli terapeutici.

2.1.3 - Polveri e granulati

Le polveri e i granulati rappresentano forme farmaceutiche solide particolarmente utili quando la deglutizione di compresse o capsule risulta difficoltosa, oppure quando si desidera una certa flessibilità nella modulazione della dose. Possono essere dosati tramite misurini o cucchiari, dispersi in acqua o altri liquidi, oppure miscelati agli alimenti. Questa strategia è utilizzata in ambito pediatrico e rappresenta una pratica particolarmente diffusa in medicina veterinaria.⁶²

I granulati si caratterizzano per una granulometria più uniforme e una migliore scorrevolezza rispetto alle polveri, riducendo il rischio di segregazione del principio attivo durante la manipolazione e il confezionamento. Questa caratteristica favorisce una maggiore omogeneità della miscela e una migliore riproducibilità della dose prelevata rispetto alle

⁶⁰ Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ, Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study, *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 510(1):386-93. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.056>.

⁶¹ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

⁶² Malkawi WA, AlRafayah E, AlHazabreh M, AbuLaila S, Al-Ghananeem AM. Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms. *Children (Basel)*. 2022; 9(4):488. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9040488>.
<https://www.msdsmanual.com/pharmacology/pharmacology-introduction/routes-of-administration-and-dosage-forms-of-drugs?utm>

semplici polveri. Le polveri, al contrario, sono più soggette a fenomeni di carica elettrostatica, impaccamento e perdita di materiale durante la manipolazione; tuttavia, possono garantire una dispersione più rapida nei fluidi biologici rispetto ai granulati.⁶³

Nonostante offrano una certa flessibilità posologica, polveri e granulati presentano diversi limiti:

- **Rischio di assunzione incompleta.** Quando mescolati al cibo o a liquidi, polveri e granuli possono non essere ingeriti completamente; parte del preparato può rimanere nel contenitore, aderire alle sue superfici o essere rifiutata dal paziente. Studi sull'accettabilità delle diverse forme solide in ambito pediatrico mostrano che, pur essendo spesso preferiti alle formulazioni liquide in alcune fasce d'età, granuli e polveri non garantiscono sempre l'assunzione integrale della dose, soprattutto in caso di presenza di gusto sgradevole.⁶⁴
- **Variabilità nella misurazione domestica.** L'impiego di cucchiaini o misurini non standardizzati può introdurre una variabilità non trascurabile nel volume (e quindi nel peso) del prodotto somministrato, con rischio potenziale di sotto-dosaggio o sovra-dosaggio, soprattutto nel contesto domiciliare.⁶⁵
- **Limitazioni nel controllo del rilascio.** Polveri e granulati sono generalmente formulati per ottenere un rilascio immediato. La possibilità di sviluppare sistemi a rilascio modificato è più complessa e spesso richiede l'uso di *pellets* rivestiti o di altre forme multiparticolati più elaborate.⁶⁶
- **Accettabilità sensoriale.** Il gusto amaro o metallico di alcuni principi attivi è difficilmente mascherabile nelle semplici miscele in polvere, con possibili ricadute

⁶³ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁶⁴ Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations. *Drugs*. 2014; 74(16):1871-1889. DOI: [10.1007/s40265-014-0297-2](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2)
Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(3):405-18. DOI: [10.1111/bcp.12268](https://doi.org/10.1111/bcp.12268)

⁶⁵ Yin HS, Dreyer BP, Ugboaja DC, Sanchez DC, Paul IM, Moreira HA, Rodriguez L, Mendelsohn AL. Unit of measurement used and parent medication dosing errors. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e354-61. DOI: [10.1542/peds.2014-0395](https://doi.org/10.1542/peds.2014-0395)

⁶⁶ Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

sfavorevoli sull'aderenza terapeutica. Problematiche analoghe si osservano anche in ambito veterinario.⁶⁷

In medicina veterinaria, polveri e granulati rappresentano spesso una soluzione di compromesso: permettono al proprietario di mescolare il farmaco al cibo o a premi alimentari, ma il controllo sulla reale quantità assunta resta limitato.⁶⁸ Inoltre, l'assenza di una struttura tridimensionale definita limita la possibilità di modulare il rilascio del principio attivo o di intervenire sulla palatabilità attraverso la geometria del sistema. Anche in questo contesto, la stampa 3D promette di colmare tali lacune, consentendo di trasformare il principio attivo in forme solide personalizzate, caratterizzate da una struttura interna controllata e caratteristiche sensoriali potenzialmente adattabili alla specie.⁶⁹

2.2 – Sistemi solidi innovativi e modulari

Negli ultimi anni, la ricerca farmaceutica ha sviluppato diverse forme solide innovative progettate per superare, almeno in parte, i limiti delle compresse e delle capsule tradizionali. Tra queste, sistemi multiparticolati, quali mini-compresse e *pellets*, e le *polypill* rappresentano tappe fondamentali nell'evoluzione verso una farmacoterapia più flessibile e maggiormente orientata al paziente.⁷⁰

Tali forme mantengono l'elevata stabilità tipica delle forme solide, ma introducono elementi di modularità che consentono di intervenire su diversi parametri della terapia, quali la dose, l'accettabilità della forma farmaceutica e, in parte, il profilo di rilascio del principio attivo.

⁶⁷ Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther.* 2013; 35(8):1225-46. DOI: [10.1016/j.clinthera.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.007)

⁶⁸ Tarrant G, Rai T, Wright A, Street T and Wells K. Using social media listening to identify the real-world challenges faced by dog owners globally when administering oral medications. *Front. Vet. Sci.* 2025; 12:1502236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1502236>

⁶⁹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

⁷⁰ Priese F, Wiegel D, Funaro C, Mondelli G, Wolf B. Comparison of Mini-Tablets and Pellets as Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Drug Release. *Coatings.* 2023; 13(11):1891. DOI: <https://doi.org/10.3390/coatings13111891>

Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health.* 2014; 80(1):24-34. DOI: [10.1016/j.aogh.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.aogh.2013.12.008)

Pur non raggiungendo ancora il livello di personalizzazione reso possibile dalle tecnologie di stampa 3D, questi sistemi anticipano alcuni dei principi alla base di queste nuove strategie produttive, tra cui:

- la frammentazione della dose in più unità funzionali;
- la compartimentazione della forma farmaceutica;
- la combinazione di diversi profili di rilascio all'interno della stessa forma farmaceutica.⁷¹

2.2.1 - Mini-compresse

Le mini-compresse (o *mini-tablets*), caratterizzate da un diametro generalmente inferiore a 3 mm, sono state proposte come una soluzione promettente per superare le difficoltà di deglutizione associate alle compresse tradizionali e migliorare la flessibilità posologica.⁷² (Figura 8)

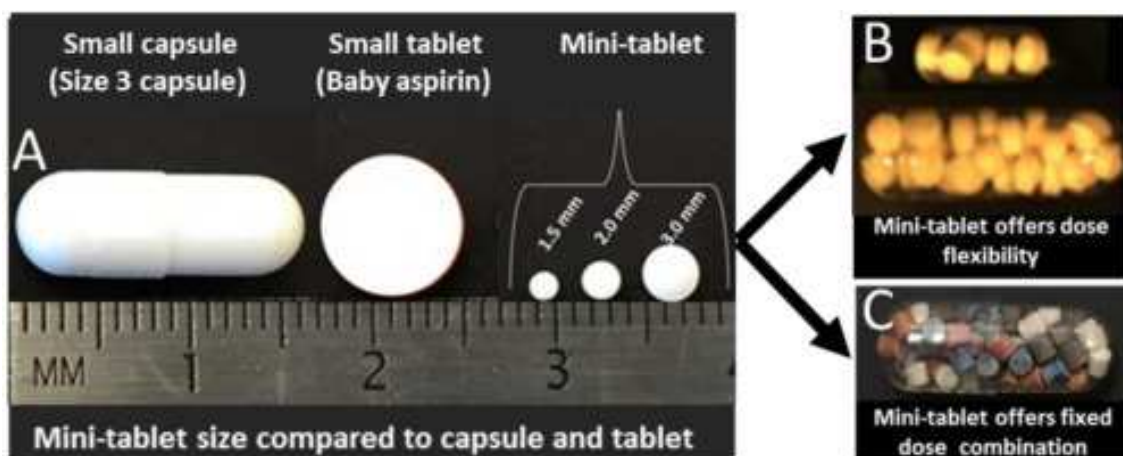


Figura 8. Confronto dimensionale tra una capsula rigida, una compressa e delle mini-compresse (con diametro compreso tra 1,5 e 3 mm). Le mini-compresse consentono flessibilità posologica (B) e la possibilità di combinare più dosi o principi attivi in un'unica unità terapeutica (C).⁷³

⁷¹ Kállai-Szabó N, Farkas D, Lengyel M, Basa B, Fleck C, Antal I. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2024; 194:106704. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106704](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106704)

⁷² Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, Victor MC, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, *International Journal of Pharmaceutics.* 2017; 525(1):149-159. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.037>.

⁷³ Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, Victor MC, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, *International Journal of Pharmaceutics.* 2017; 525(1):149-159. ISSN 0378-

Diversi studi clinici condotti in popolazioni pediatriche hanno dimostrato che anche bambini molto piccoli sono in grado di deglutire mini-compresse in modo sicuro, con livelli elevati di accettabilità e tollerabilità.⁷⁴

Evidenze cliniche tratte da studi prospettici e studi *crossover* hanno mostrato che:⁷⁵

- mini-compresse placebo da 2–3 mm vengono accettate e deglutite con successo dalla maggioranza dei bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni;
- in alcune casistiche, l'accettabilità delle mini-compresse è risultata superiore a quella delle formulazioni liquide, anche negli infanti, sia in termini di gradimento sia di completamento della dose;
- il numero massimo di mini-compresse che i bambini accettano quotidianamente è sorprendentemente elevato, suggerendo che la modularità della dose tramite più unità è clinicamente praticabile anche in trattamenti di medio-lungo periodo;
- le mini-compresse possono essere miscelate con alimenti morbidi per facilitarne la somministrazione e migliorarne la accettabilità e la palatabilità.⁷⁶

Dal punto di vista tecnologico, le mini-compresse offrono diversi vantaggi:

- **Elevata uniformità di contenuto**, grazie al volume ridotto della singola unità;
- **Rapido tempo di disgregazione**, dovuto al favorevole rapporto superficie/volume;
- **Possibilità di impiego modulare**, utilizzandole come “unità costitutive” per la realizzazione di sistemi multiparticolati, ad esempio combinandole all'interno di capsule rigide o in bustine monodose.⁷⁷

5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.037>.

⁷⁴ Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitzkreutz J, Moeltner A, Bosse HM, Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates—A Randomized Controlled Trial, *The Journal of Pediatrics*. 2015; 167(4):893-896. ISSN 0022-3476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.010>.

⁷⁵ Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitzkreutz J, Moeltner A, Bosse HM, Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates—A Randomized Controlled Trial, *The Journal of Pediatrics*. 2015; 167(4):893-896. ISSN 0022-3476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.010>.

⁷⁶ Duncan JC, Page R, Clark J, Seddon G, Slater J, Gill A, Dliso S, Ohia U, Skoutelis N, Wagner-Hattler L, Baumgartner A, Sprunk A, Kühl P, Bracken L. Acceptability of minitables in soft food. A randomised cross-over study in children. *Front. Pharmacol.* 2026; 16:1702183. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1702183>

⁷⁷ Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, Victor MC, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 525(1):149-159. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.037>.

Tuttavia, le mini-compresse, pur essendo più flessibili delle compresse tradizionali, rimangono forme monolitiche: la loro struttura interna è omogenea e non è progettata in modo intenzionale, poiché la distribuzione del principio attivo e degli eccipienti deriva principalmente dalla semplice miscelazione di polveri. Di conseguenza, le proprietà finali della compressa dipendono soprattutto dalla formulazione e dai parametri di compressione, senza la possibilità di progettare in modo preciso la geometria interna o di creare deliberatamente strutture come strati, canali, porosità controllate o compartimenti.

La personalizzazione della dose si ottiene combinando un numero variabile di unità, piuttosto che attraverso la progettazione della singola unità farmaceutica, come sarà possibile invece con le tecnologie di stampa 3D.⁷⁸

2.2.2 - Pellets

I *pellets* sono stati ampiamente studiati come veicoli per il rilascio controllato o ritardato di principi attivi. I *pellets* sono micro-unità solide, di forma generalmente sferica, con diametro compreso tra 500 e 1500 μ m, ottenute tramite estrusione-sferonizzazione, *spray-drying* o tecniche di *layering* su nuclei inerti sferici.⁷⁹

Le principali revisioni della letteratura sui sistemi multiparticolati sottolineano come essi offrano numerosi vantaggi tecnologici e terapeutici:

- **Possibilità di ottenere un rilascio controllato e/o ritardato**, grazie all'applicazione di rivestimenti polimerici che modulano la diffusione del principio attivo;
- **Riduzione del rischio di *dose dumping***, poiché la dose totale è suddivisa in numerose unità distribuite lungo il tratto gastrointestinale;
- **Migliore distribuzione del farmaco nel tratto gastrointestinale** e ridotta esposizione locale a elevate concentrazioni di principio attivo, con potenziale riduzione degli effetti irritativi o lesivi.⁸⁰

⁷⁸ Zuccari G, Alfei S, Marimpietri D, Iurilli V, Barabino P, Marchitto L. Mini-Tablets: A Valid Strategy to Combine Efficacy and Safety in Pediatrics. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022; 15(1):108.

DOI: [10.3390/ph15010108](https://doi.org/10.3390/ph15010108)

⁷⁹ Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th ed. London: Elsevier; 2017.

⁸⁰ Priese F, Wiegel D, Funaro C, Mondelli G, Wolf B. Comparison of Mini-Tablets and Pellets as Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Drug Release. *Coatings*. 2023; 13(11):1891. DOI:

I *pellets* possono essere formulati e somministrati in diverse modalità:

- come tali, ad esempio in bustine o sospesi in veicoli appropriati;
- incorporati in capsule rigide;
- compressi in compresse multiparticolate (Multiple Unit Pellet System, MUPS), purché i parametri di compressione non compromettano l'integrità strutturale delle unità.⁸¹ (Figura 9)

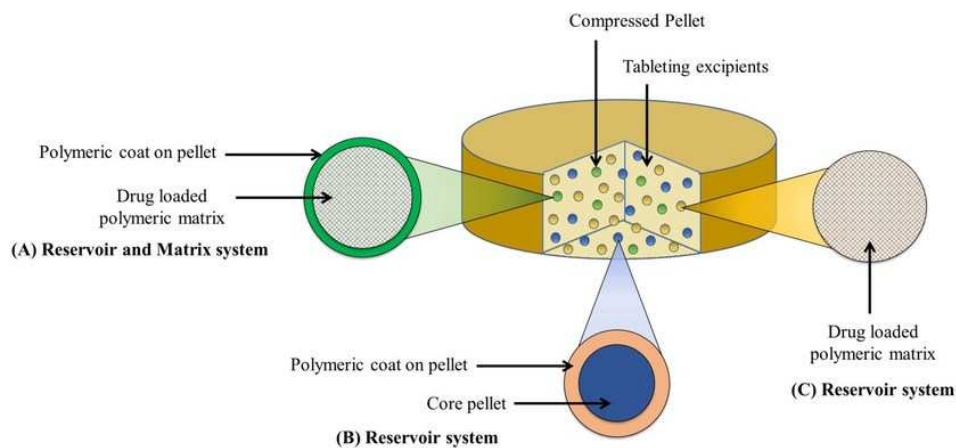


Figura 9. Schema di una MUPS contenente pellets dispersi in eccipienti da compressione. La figura illustra diverse possibili strutture dei pellets utilizzati: (A) sistema matrice-reservoir con matrice polimerica contenente il farmaco e rivestimento esterno; (B) sistema reservoir costituito da un nucleo rivestito da un film polimerico funzionale; (C) sistema matrice con farmaco disperso in una matrice polimerica.⁸²

Nonostante rappresentino una tecnologia consolidata e ampiamente utilizzata, anche i sistemi multiparticolati derivano da processi industriali complessi e presentano geometrie

<https://doi.org/10.3390/coatings13111891>

Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*. 2009;134(2):74-80. DOI: [10.1016/j.jconrel.2008.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.11.011)

⁸¹ Patel, N., Patel, S., & Joshi, A. Multiple Unit Pellet system (MUPS technology) for Development of Modified Release Fast Disintegrating Tablets: A Review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Innovation*, 2017; 6(3). ISSN: 2277-4572. DOI: [10.7897/2277-4572.06352](https://doi.org/10.7897/2277-4572.06352)

⁸² Patel, N., Patel, S., & Joshi, A. Multiple Unit Pellet system (MUPS technology) for Development of Modified Release Fast Disintegrating Tablets: A Review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Innovation*, 2017; 6(3). ISSN: 2277-4572. DOI: [10.7897/2277-4572.06352](https://doi.org/10.7897/2277-4572.06352)

relativamente semplici (prevalentemente sferiche o quasi sferiche), che non consentono una personalizzazione avanzata a livello del singolo paziente.

Il passaggio verso una logica di progettazione digitale, reso possibile dalle tecnologie di stampa 3D, permetterà di integrare i vantaggi dei sistemi multiparticolati all'interno di forme farmaceutiche solide progettate individualmente, combinando modularità, precisione di dose e controllo del rilascio in un'unica piattaforma produttiva.⁸³

2.2.3 - Polypill tradizionale

La *polypill* è stata proposta come strategia innovativa per migliorare l'aderenza terapeutica nei pazienti sottoposti a terapie farmacologiche complesse, in particolare nel trattamento delle patologie cardiovascolari, attraverso l'associazione di più principi attivi in un'unica forma farmaceutica solida.⁸⁴

Numerosi studi clinici e meta-analisi recenti hanno evidenziato che l'uso della *polypill* è associato a:

- un miglioramento significativo dell'aderenza terapeutica;
- una riduzione dei valori pressori e dei livelli di lipidi plasmatici;
- una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) in prevenzione secondaria.⁸⁵

Nonostante il forte interesse clinico, la *polypill* tradizionale presenta alcuni limiti:

- difficoltà nel personalizzare la combinazione e la titolazione dei singoli principi attivi;
- necessità di sviluppare molteplici versioni del prodotto per coprire le diverse combinazioni di dosaggio;

⁸³ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451.

DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

⁸⁴ Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419. Erratum in: *BMJ*. 2003; 327(7415):586.

DOI: [10.1136/bmj.326.7404.1419](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419)

⁸⁵ Birla S, Angural A, Madathumchalil A, Shende RV, Shastry SV, Mahadevappa M, Shambhu SK, Vishwanath P, Prashant A. Redefining the polypill: pros and cons in cardiovascular precision medicine. *Front Pharmacol*. 2023; 14:1268119. DOI: [10.3389/fphar.2023.1268119](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1268119)

- complessità tecnologiche nella separazione di principi attivi potenzialmente incompatibili, anche quando si utilizzano configurazione *multilayer* o *core-shell*.⁸⁶

Nel contesto delle tecnologie di stampa 3D, la *polypill* assume un significato completamente nuovo: da prodotto rigido e standardizzato può trasformarsi in una struttura multi-compartimento progettata digitalmente, in cui ogni principio attivo è collocato in una regione specifica e dotato di una propria cinetica di rilascio programmata.⁸⁷ (Figura 10)

In questo senso, la *polypill* può essere considerata un precursore concettuale dei futuri sistemi farmaceutici personalizzati ottenuti mediante stampa 3D.

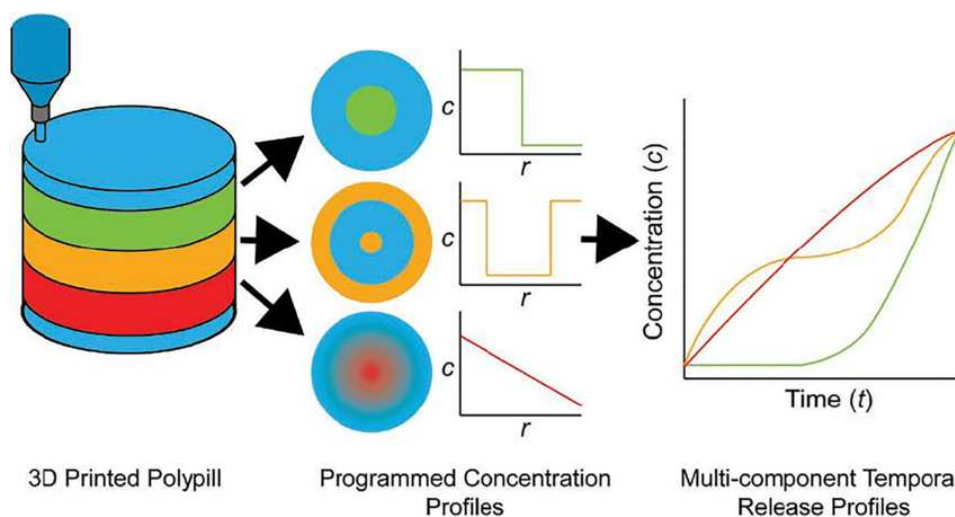


Figura 10. Rappresentazione schematica di una polypill stampata in 3D con architettura interna programmabile. La distribuzione spaziale dei componenti all'interno della compressa determina diversi profili di concentrazione all'interno della matrice e consente di ottenere differenti cinetiche di rilascio nel tempo per i vari principi attivi.⁸⁸

⁸⁶ Birla S, Angural A, Madathumchalil A, Shende RV, Shastry SV, Mahadevappa M, Shambhu SK, Vishwanath P, Prashant A. Redefining the polypill: pros and cons in cardiovascular precision medicine. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1268119. DOI: [10.3389/fphar.2023.1268119](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1268119)

Fernández-García R, Prada M, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing. *Pharm Res.* 2020; 37(7):132. DOI: [10.1007/s11095-020-02847-3](https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3)

⁸⁷ Fernández-García R, Prada M, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing. *Pharm Res.* 2020; 37(7):132. DOI: [10.1007/s11095-020-02847-3](https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3)

⁸⁸ Fernández-García R, Prada M, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing. *Pharm Res.* 2020; 37(7):132. DOI: [10.1007/s11095-020-02847-3](https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3)

Le mini-compresse, i *pellets* e le *polypill* mostrano chiaramente la direzione evolutiva intrapresa dalla tecnologia farmaceutica: dalla compressa monolitica tradizionale si passa progressivamente a forme solide modulari, costituite da unità multiple o compartimenti funzionali. Tuttavia, queste innovazioni rimangono ancora vincolate a processi produttivi industriali standardizzati, che limitano le possibilità di personalizzazione a livello del singolo paziente. La stampa 3D rappresenta il passo successivo di questa evoluzione. In questo paradigma, la forma farmaceutica solida non è più solo una semplice “compressa” o “capsula”, ma un dispositivo tridimensionale progettato digitalmente, in cui geometria, struttura interna, dose e profilo di rilascio possono essere modulati in funzione delle specifiche esigenze terapeutiche del paziente — o, in ambito veterinario, del singolo animale — e del trattamento previsto.⁸⁹

2.3 – Stampa 3D nella progettazione di forme farmaceutiche solide

La stampa 3D applicata alla produzione di forme farmaceutiche solide rappresenta una svolta epocale per la tecnologia del farmaco. Fin dalle prime pubblicazioni dedicate all'*additive manufacturing* in ambito farmaceutico, è apparso evidente come questa tecnologia consenta di superare alcune rigidità produttive tipiche della compressione tradizionale e, più in generale, della galenica industriale convenzionale.

Le forme solide stampate in 3D non vengono più ottenute tramite compressione di polveri in uno stampo fisso, ma sono progettate digitalmente e costruite strato per strato. In questo modo, parametri geometrici controllabili, come forma, dimensioni e microstruttura interna, possono diventare veri e propri modulatori della cinetica di rilascio del farmaco.⁹⁰ Questa transizione non è soltanto tecnologica, ma anche concettuale: la stampa 3D permette di trattare la compressa come un dispositivo a struttura interna controllata. La sua architettura — definita da densità, porosità, presenza di canali, compartimenti o gradienti

⁸⁹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

⁹⁰ Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm*. 2015; 494(2):657-663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

strutturali — non rappresenta più un vincolo produttivo, ma una variabile progettuale in grado di influenzare le proprietà meccaniche e biofarmaceutiche del prodotto.⁹¹

2.3.1 - Microstruttura interna e rilascio del farmaco

Uno dei contributi più significativi della stampa 3D alla tecnologia farmaceutica è la possibilità di controllare con precisione la microstruttura interna delle forme farmaceutiche solide, superando la porosità irregolare tipica delle compresse ottenute mediante compressione tradizionale. Nella stampa 3D, tale organizzazione è spesso descritta attraverso il *pattern* di *infill*, ovvero lo schema geometrico utilizzato per riempire l'interno dell'oggetto stampato. Variando sia il tipo di *pattern* sia la percentuale di *infill* (cioè la quantità di materiale presente all'interno della struttura, *infill density*), è possibile modulare la porosità della compressa, la superficie esposta al mezzo di dissoluzione e, di conseguenza, il profilo di rilascio del farmaco.⁹² (Figura 11)

A differenza delle compresse tradizionali, caratterizzate da una porosità irregolare e scarsamente controllabile, le compresse stampate in 3D possono essere progettate con:

- strutture reticolari *open-cell* generate attraverso diversi *pattern* di *infill* (ad esempio *grid*, *honeycomb*, *gyroid*, *triangle* o *cubic*), che permettono di modulare la porosità della struttura e la superficie esposta al mezzo di dissoluzione;⁹³
- densità variabile lungo uno o più assi, per modulare il rilascio in funzione della direzione di diffusione del mezzo;⁹⁴
- canali di dissoluzione progettati, che guidano la penetrazione del mezzo e controllano la velocità di disgregazione;⁹⁵

⁹¹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

⁹² Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. Int J Pharm. 2014; 476(1-2):88-92. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044)

⁹³ Obeid S, Madžarević M, Ibrić S. Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. Int J Pharm. 2021; 610:121261. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.121261](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121261)

⁹⁴ Thakkar R, Pillai AR, Zhang J, Zhang Y, Kulkarni V, Maniruzzaman M. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. Polymers. 2020; 12(9):1872. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12091872>

⁹⁵ Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. J Control Release. 2018; 269:355-363. DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022)

- cavità interne che possono influenzare la galleggiabilità e il tempo di residenza gastrica;⁹⁶
- compartimenti isolati destinati a principi attivi diversi o a rilasci multipli nel tempo.⁹⁷

L'importanza della progettazione della microstruttura interna è stata dimostrata sperimentalmente da diversi studi. In particolare, Goyanes et al. hanno dimostrato che la porosità programmata delle compresse, ottenuta variando la percentuale di *infill* durante la stampa, consente di ottenere differenze nel rilascio del principio attivo anche tra formulazioni identiche dal punto di vista compositivo.⁹⁸



Figura 11. Immagini di compresse ottenute mediante stampa 3D con differenti percentuali di riempimento interno (*infill*: 10%, 50% e 90%), che mostrano (da sinistra a destra: vista dall'alto, dalla base, interna e laterale).⁹⁹

In alcune condizioni sperimentali, variazioni relativamente modeste della densità di *infill* hanno prodotto differenze nel rilascio superiori al 40%. (Figura 12)

⁹⁶ Qian H, Chen D, Xu X, Li R, Yan G, Fan T. FDM 3D-Printed Sustained-Release Gastric-Floating Verapamil Hydrochloride Formulations with Cylinder, Capsule and Hemisphere Shapes, and Low Infill Percentage. *Pharmaceutics*. 2022; 14(2):281. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020281>

⁹⁷ Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

⁹⁸ Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm*. 2014; 476(1-2):88-92. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044)

⁹⁹ Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm*. 2014; 476(1-2):88-92. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044)

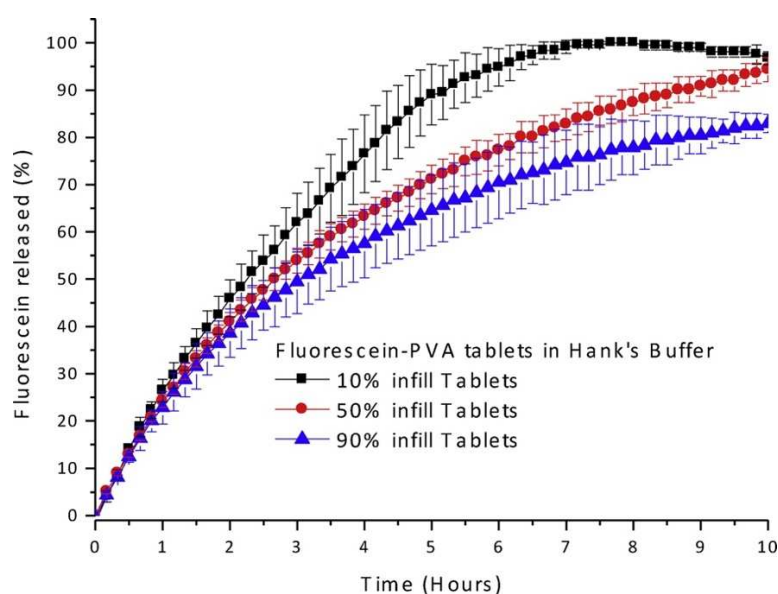


Figura 12. Profili di dissoluzione di compresse stampate in 3D con diverse percentuali di riempimento in tampone bicarbonato di Hank modificato (pH 6,8), più rappresentativo del fluido dell'intestino tenue umano.¹⁰⁰

In lavori successivi, è stato anche evidenziato che il *pattern* di deposizione del materiale, ossia il percorso seguito dall'ugello della stampante durante la deposizione del materiale nei singoli strati (lineare, *concentric*, *zig-zag*, *gyroid*) può influenzare significativamente sia la resistenza meccanica delle compresse sia le modalità di penetrazione dei fluidi all'interno della struttura, incidendo direttamente sulla disgregazione e sulla dissoluzione.¹⁰¹

Questi dati suggeriscono che, nelle forme farmaceutiche stampate in 3D, la geometria e l'architettura interna della struttura possono assumere un ruolo analogo a quello degli eccipienti tradizionali nella modulazione del profilo di rilascio dopo somministrazione orale. In questo contesto, la geometria della forma farmaceutica diventa un vero e proprio parametro progettuale capace di influenzare le prestazioni biofarmaceutiche del sistema, affiancando i tradizionali approcci formulativi basati sulla scelta degli eccipienti.¹⁰²

¹⁰⁰ Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014; 476(1-2):88-92. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044)

¹⁰¹ Obeid S, Madžarević M, Ibrić S. Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. *Int J Pharm.* 2021; 610:121261. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.121261](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121261)

¹⁰² Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015; 494(2):657-663. DOI:

2.3.2 - Materiali polimerici e compatibilità API-polimeri

La scelta dei materiali rappresenta un aspetto cruciale nella stampa 3D di forme farmaceutiche solide, poiché condiziona la stabilità dei principi attivi (API), la processabilità e le *performance* biofarmaceutiche del prodotto finale. La letteratura scientifica evidenzia tre aree di criticità principali: compatibilità termica, compatibilità chimica e comportamento in dissoluzione.

Compatibilità termica

Una delle principali criticità riguarda i processi che richiedono temperature elevate, come la fusione e l'estrusione a caldo. In particolare, nella stampa 3D basata su *Fused Deposition Modeling* (FDM) il materiale polimerico viene prima trasformato in filamento mediante *Hot-Melt Extrusion* (HME) e successivamente rifuso durante il processo di stampa. Numerosi studi hanno evidenziato che API termolabili — tra cui alcune vitamine, macro-lidi, penicilline e molecole peptidiche — possono andare incontro a degradazione termica durante l'estrusione, che generalmente richiede temperature comprese tra 100 e 200 °C.¹⁰³ Per attenuare tali limitazioni, sono stati sviluppati diversi approcci tecnologici, tra cui:

- impiego di polimeri con bassa temperatura di transizione vetrosa, ad esempio alcool polivinilico PVA, acido polilattico PLA, Eudragit;
- utilizzo di plasticizzanti, che permettono di ridurre la temperatura di estrusione;
- applicazione di tecniche di SSE (*Semi-Solid Extrusion*), che consentono la stampa a temperatura ambiente.¹⁰⁴

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

¹⁰³ Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Kumar Battu, S., ... Martin, C. (2007). Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Development and Industrial Pharmacy, 33(9), 909–926. <https://doi.org/10.1080/03639040701498759>
Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., ... McGinity, J. W. (2007). Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. Drug Development and Industrial Pharmacy, 33(10), 1043–1057. <https://doi.org/10.1080/03639040701525627>

¹⁰⁴ Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*. 2020; 12:1-34. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>

Compatibilità chimica

La compatibilità chimica tra principio attivo e polimero rappresenta un ulteriore fattore critico. Studi condotti su API con diversa polarità e stabilità chimica hanno evidenziato che tale compatibilità dipende fortemente da diversi parametri, quali:

- la solubilità dell'API nel polimero fuso;
- la cristallinità residua dell'API dopo il processo di lavorazione;
- il grado di interazione tra API e polimero durante il processo.¹⁰⁵

In molti casi, la dispersione del principio attivo all'interno della matrice polimerica può favorire la formazione di dispersioni solide amorfe, che presentano una maggiore solubilità apparente e una più rapida dissoluzione, con possibili effetti positivi sulla biodisponibilità del farmaco.¹⁰⁶

Comportamento in dissoluzione

I polimeri impiegati nella stampa 3D in ambito farmaceutico presentano profili di solubilità e comportamento in dissoluzione differenti.

Tra i materiali più utilizzati figurano PVA, PLA, acetato di idrossipropilmetilcellulosa succinato HPMCAS ed Eudragit, ciascuno caratterizzato da specifiche proprietà chimico-fisiche che permettono di ottenere diverse tipologie di rilascio del farmaco. Grazie alla scelta appropriata dei polimeri è possibile sviluppare: compresse gastro-resistenti, formulazioni a rilascio prolungato e sistemi a dissoluzione pH-dipendente.¹⁰⁷

Una caratteristica distintiva della stampa 3D è la possibilità di combinare più polimeri all'interno della stessa unità posologica, generando strutture multistrato o gradienti funzionali. Questo approccio consente di modulare simultaneamente proprietà meccaniche e

¹⁰⁵ Repka MA, Bandari S, Kallakunta VR, Vo AQ, McFall H, Pimparade MB, Bhagurkar AM. Melt extrusion with poorly soluble drugs - An integrated review. *Int J Pharm.* 2018; 535(1-2):68-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.056>

¹⁰⁶ Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J Pharm Sci.* 2016; 105(9):2527-2544. DOI: [10.1016/j.xphs.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008)

¹⁰⁷ Jamróz W, Szafranec J, Kurek M et al. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res.* 2018; 35:176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>

Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers (Basel).* 2022; 14(16):3318. DOI: [10.3390/polym14163318](https://doi.org/10.3390/polym14163318)

profili di rilascio, aprendo nuove prospettive nella progettazione di sistemi di somministrazione personalizzati.

Nonostante le potenzialità offerte dall'impiego di polimeri funzionali, un limite importante nello sviluppo di forme farmaceutiche stampate in 3D è rappresentato dalla disponibilità relativamente ridotta di materiali polimerici già approvati per uso farmaceutico. Molti dei polimeri comunemente utilizzati nella stampa 3D industriale non sono infatti idonei per applicazioni farmaceutiche, mentre i materiali dotati di status regolatorio consolidato (ad esempio eccipienti presenti nelle monografie farmaceutiche o classificati come GRAS) sono ancora relativamente pochi.¹⁰⁸ Questo aspetto rappresenta una delle principali sfide per l'espansione delle tecnologie di additive manufacturing nella produzione di medicinali.

2.3.3 - Tipologie di forme stampate

La stampa 3D ha ampliato in modo significativo il repertorio delle forme farmaceutiche solide orali, trasformando la compressa da semplice unità monolitica in un dispositivo tridimensionale progettato digitalmente e caratterizzato da un'architettura controllata. Questa evoluzione ha permesso di superare alcuni limiti intrinseci delle tecniche produttive convenzionali, permettendo la realizzazione di configurazioni strutturali progettate in funzione delle specifiche esigenze terapeutiche.

La libertà progettuale offerta dalle tecnologie di *additive manufacturing* ha portato allo sviluppo di numerose tipologie di forme farmaceutiche solide, classificabili in base alla geometria esterna della compressa, alla presenza di compartimenti funzionali e all'organizzazione dell'unità posologica.

Tra le principali configurazioni descritte in letteratura figurano:

- compresse a geometria esterna complessa (ad esempio cubiche, sferiche, toroidali o piramidali);
- forme con architettura strutturale avanzata (ad esempio strutture reticolari o forme cave);

¹⁰⁸ Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

- sistemi multi-compartimento o multi-materiale, progettati per ospitare più principi attivi o per ottenere profili di rilascio multipli;¹⁰⁹

In alcune applicazioni, in particolare mediante tecniche di *Semi-Solid Extrusion*, sono state inoltre sviluppate forme masticabili o elastiche, pensate per migliorare l'accettabilità della terapia in specifiche popolazioni di pazienti.¹¹⁰

Le diverse configurazioni proposte in letteratura dimostrano come la progettazione digitale della forma farmaceutica possa influenzare direttamente le proprietà meccaniche del sistema e il profilo di dissoluzione del principio attivo, evidenziando il ruolo della geometria e dell'architettura del dispositivo come nuovi parametri di progettazione farmaceutica.

2.3.3.1 - *Compresse a geometria complessa*

Questa categoria include compresse caratterizzate da geometrie esterne non convenzionali, come cubo, toro, prisma o piramide, rese possibili dalla libertà progettuale offerta dalle tecnologie di stampa 3D. Diversamente dalle compresse ottenute mediante compressione convenzionale, la stampa 3D consente di modificare con precisione la geometria dell'unità posologica, mantenendo invariati composizione, massa e contenuto di principio attivo.¹¹¹

Diversi studi hanno dimostrato che la geometria esterna della compressa può influenzare direttamente il rapporto superficie/volume, parametro che svolge un ruolo determinante nei processi di penetrazione dei fluidi, disgregazione e dissoluzione del farmaco. In un lavoro sperimentale condotto utilizzando paracetamolo come modello, è stato osservato che compresse con geometrie differenti presentano profili di dissoluzione significativamente diversi anche a parità di formulazione.¹¹² (Figura 13)

¹⁰⁹ Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>.

¹¹⁰ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

¹¹¹ Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>

¹¹² Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm*. 2015; 494(2):657-663. DOI:



Figura 13. Immagini delle compresse realizzate con stampa 3D a (A) superficie costante, (B) rapporto superficie/volume costante e (C) massa costante (barra di scala in cm).¹¹³

In generale, strutture caratterizzate da un maggiore rapporto superficie/volume tendono a favorire una dissoluzione più rapida, mentre geometrie più compatte possono determinare un rilascio più graduale del principio attivo.

Questi risultati evidenziano come, nel contesto della stampa 3D farmaceutica, la geometria della forma solida possa essere considerata un vero parametro di progettazione farmaceutica, in grado di modulare il rilascio del farmaco indipendentemente dalla composizione della formulazione.

2.3.3.2 - Architetture strutturali avanzate

Strutture reticolari a porosità controllata

Una delle possibilità offerte dalla stampa 3D è la realizzazione di compresse caratterizzate da strutture reticolari interne regolari, ottenute mediante *pattern* di *infill* controllati (ad esempio *honeycomb* o *gyroid*). Queste microstrutture presentano una porosità

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

¹¹³ Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015; 494(2):657-663. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.

programmabile, che può favorire la penetrazione dei fluidi e accelerare i processi di disgregazione e dissoluzione del farmaco.

Studi condotti su compresse stampate via FDM e SLS hanno evidenziato che strutture reticolari *open-cell* consentono di ridurre significativamente i tempi di disgregazione (inferiori a 10–15 secondi) rispetto a strutture più compatte, mantenendo al contempo un'elevata uniformità di contenuto e una resistenza meccanica adeguata alla manipolazione.¹¹⁴ Grazie a queste caratteristiche, le compresse con struttura reticolare sono state proposte come piattaforme promettenti per la realizzazione di forme orodispersibili, di grande interesse in popolazioni di pazienti con difficoltà di deglutizione, come bambini, soggetti geriatrici e animali da compagnia.¹¹⁵

Forme cave e sistemi a densità controllata

Un'altra configurazione resa possibile dalla stampa 3D è rappresentata dalle forme cave, caratterizzate dalla presenza di una cavità interna che consente di ridurre la densità complessiva della compressa. Attraverso la modulazione di parametri progettuali, quali spessore delle pareti, volume della cavità interna e grado di *infill*, è possibile ottenere sistemi a densità controllata in grado di galleggiare nel fluido gastrico (*floating systems*). Queste strutture possono essere utilizzate per sviluppare forme gastro-ritentive, in grado di permanere nello stomaco per periodi prolungati e rilasciare il principio attivo in modo graduale.¹¹⁶

Studi condotti su compresse cave stampate mediante FDM hanno dimostrato la possibilità di ottenere sistemi caratterizzati da una buona capacità di galleggiamento per diverse ore (anche oltre 6–8 h), senza l'impiego di agenti gasogeni o matrici espansive tipicamente utilizzate nelle formulazioni convenzionali.¹¹⁷ (Figura 14)

¹¹⁴ Kyobula M, Adedeji A, Alexander MR, Saleh E, Wildman R, Ashcroft I, Gellert PR, Roberts CJ. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *J Control Release*. 2017; 261:207-215. DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.025)

¹¹⁵ Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, Basit AW, Goyanes A. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. *Pharmaceutics*. 2020; 12(2):110. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020110>

¹¹⁶ Qian H, Chen D, Xu X, Li R, Yan G, Fan T. FDM 3D-Printed Sustained-Release Gastric-Floating Verapamil Hydrochloride Formulations with Cylinder, Capsule and Hemisphere Shapes, and Low Infill Percentage. *Pharmaceutics*. 2022; 14(2):281. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020281>

¹¹⁷ Uboldi M, Chiappa A, Briatico-Vangosa F, Melocchi A, Zema L. 3D printing of partially-coated floating systems for controlled release of drugs into the stomach. *Int J Pharm*. 2025; 675:125513. DOI:

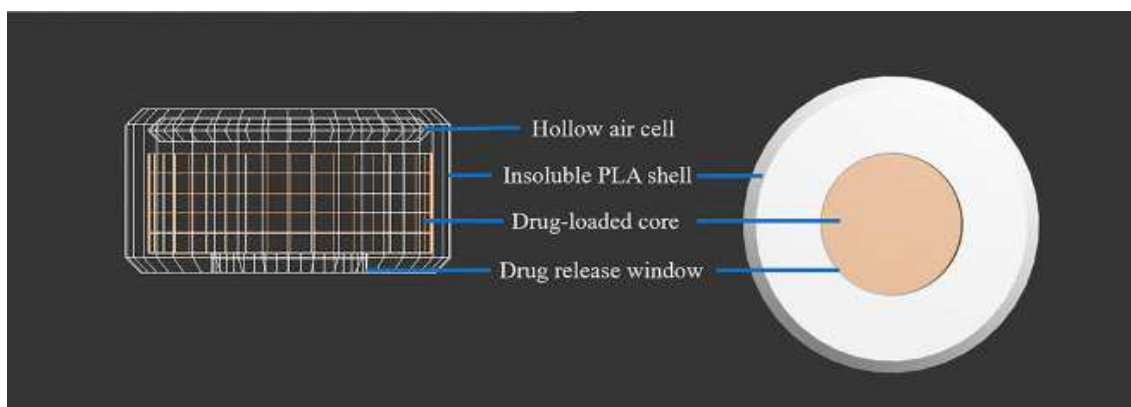


Figura 14. Rappresentazione schematica di una compressa cava a densità controllata ottenuta mediante stampa 3D: presenza di una cavità interna (hollow air cell) che conferisce capacità di galleggiamento, guscio polimerico insolubile (PLA shell), nucleo contenente il principio attivo (drug-loaded core) e finestra di rilascio (drug release window) per la diffusione controllata del farmaco.¹¹⁸

Questi sistemi risultano particolarmente interessanti per farmaci caratterizzati da finestra di assorbimento ristretta nel tratto gastrointestinale superiore o da instabilità a pH elevati, e sono stati proposti anche per la realizzazione di forme gastro-ritentive personalizzate in funzione del peso e delle caratteristiche del paziente.

2.3.4 - Sistemi multi-compartimento e polypill tridimensionali

La stampa 3D consente la fabbricazione di forme farmaceutiche solide caratterizzate dalla presenza di più compartimenti distinti all'interno della stessa unità posologica. In questi sistemi, ciascun compartimento può essere progettato per contenere uno specifico principio attivo e per presentare differenti proprietà di rilascio.

La *polypill* 3D proposta da Khaled et al. è l'esempio più noto: una compressa multi-compartimento contenente cinque principi attivi, ciascuno allocato in una regione con

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125513>.

Zhao X, Wei W, Niu R, Li Q, Hu C, Jiang S, 3D Printed Intra-gastric Floating and Sustained-Release Tablets with Air Chambers, *Journal of Pharmaceutical Sciences*.2022; 111(1):116-123. ISSN 0022-3549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.010>.

¹¹⁸ Zhao X, Wei W, Niu R, Li Q, Hu C, Jiang S, 3D Printed Intra-gastric Floating and Sustained-Release Tablets with Air Chambers, *Journal of Pharmaceutical Sciences*.2022; 111(1):116-123. ISSN 0022-3549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.010>.

caratteristiche di dissoluzione e permeabilità differenti, in grado di combinare profili di rilascio immediato e prolungato in un'unica forma farmaceutica.¹¹⁹ (Figura 15)

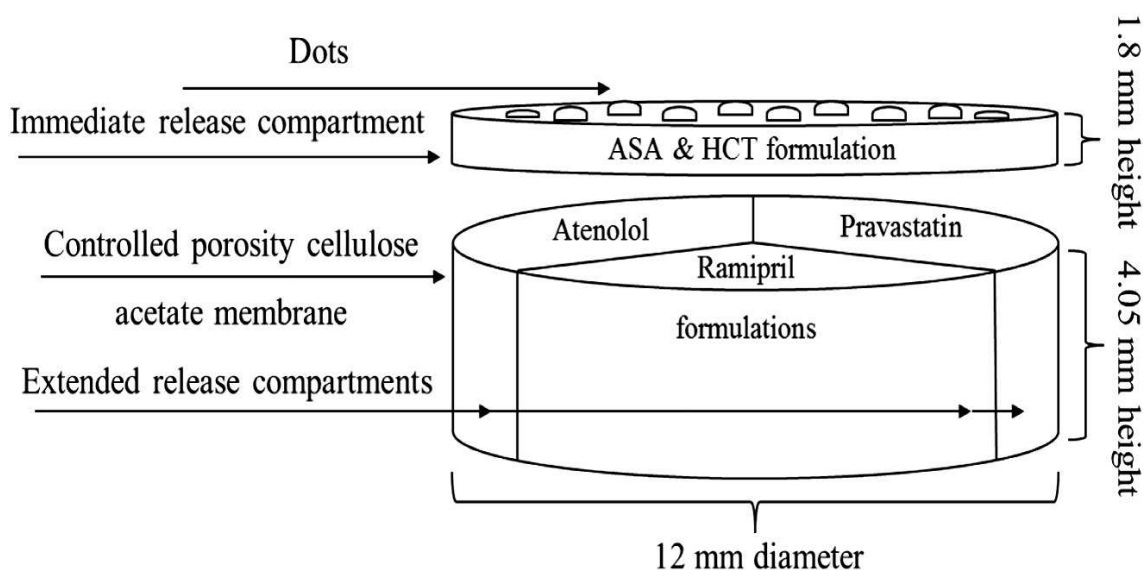


Figura 15. Schema di polypill tridimensionale multicompartimento ottenuta mediante stampa 3D, contenente cinque principi attivi (aspirina, idroclorotiazide, atenololo, ramipril e pravastatina). La struttura comprende un compartimento superiore a rilascio immediato e compartimenti inferiori a rilascio prolungato separati da una membrana polimerica a porosità controllata.¹²⁰

Studi successivi hanno ulteriormente sviluppato questo approccio, introducendo configurazioni a più strati, sistemi di tipo *DuoCaplet* (compressa contenuta all'interno di un'altra compressa) e strutture *multilayer capsule-like*.¹²¹

Queste soluzioni risultano particolarmente promettenti nell'ambito della medicina personalizzata, in quanto consentono di associare più farmaci in un'unica unità posologica e di modulare il profilo di rilascio di ciascun principio attivo, migliorando potenzialmente l'aderenza terapeutica e la flessibilità del trattamento.

¹¹⁹ Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

¹²⁰ Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

¹²¹ Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>.

❖ *Sistemi multiparticolati stampati in 3D*

Mini-compresse

La stampa 3D permette di produrre mini-compresse di dimensioni millimetriche con una precisione geometrica molto superiore a quella ottenibile mediante tecniche di compressione tradizionali. Studi recenti hanno dimostrato la fattibilità di stampare mini-compresse ad alta risoluzione, contenenti dosi differenziate di principio attivo, con uniformità di contenuto conforme ai criteri di Farmacopea e profili di rilascio modulabili tramite variazioni dei parametri geometrici, quali diametro, altezza e porosità interna.¹²²

Le mini-compresse stampate rappresentano quindi un sistema di dosaggio modulare, particolarmente adatto alla personalizzazione della terapia. In ambito pediatrico e veterinario, ad esempio, esse consentono di adattare con precisione la dose in funzione del peso dell'animale, evitando il frazionamento meccanico delle compresse convenzionali e migliorando la gestione della terapia.¹²³

Pellets

Le tecniche di stampa 3D permettono di produrre *pellets* e micro-unità complesse con geometrie non ottenibili mediante tecniche tradizionali, quali l'estrusione-sferonizzazione. In letteratura sono descritti pellet con strutture reticolari, forme ellissoidali, configurazioni cave o gradienti strutturali interni, progettati per modulare la superficie specifica e, di conseguenza, influenzare la velocità di rilascio del principio attivo.¹²⁴

Queste caratteristiche rendono i pellet stampati particolarmente adatti alla realizzazione di sistemi multiparticolati a rilascio controllato, ad esempio capsule contenenti miscele di *pellets* a rilascio differenziato. Tali sistemi trovano applicazione, ad esempio, in formulazioni pediatriche o veterinarie, in cui le unità possono essere somministrate

¹²² 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.

DOI: [10.3390/pharmaceutics16040441](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040441)

¹²³ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

¹²⁴ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

singolarmente o miscelate ad alimenti, contribuendo complessivamente al profilo farmacocinetico desiderato.¹²⁵

❖ *Forme solide masticabili, elastiche o ad alta palatabilità*

Un filone di ricerca particolarmente promettente riguarda lo sviluppo di compresse masticabili ottenute tramite estrusione semisolida (SSE), con applicazioni rilevanti sia in ambito pediatrico che veterinario, sebbene con esigenze differenti. Nei pazienti pediatrici l'obiettivo principale è migliorare la deglutibilità e l'accettabilità, mentre in ambito veterinario la palatabilità rappresenta spesso il fattore determinante per garantire l'assunzione del farmaco. Questa tecnologia consente di ottenere forme solide caratterizzate da consistenza morbida ed elastica, facilmente aromatizzabili e quindi più adatte a pazienti con difficoltà di deglutizione o con scarsa accettabilità delle compresse rigide tradizionali.¹²⁶ In questo contesto, sono state sviluppate le cosiddette *ChewTs*, compresse masticabili stampate in 3D e caricate con principi attivi quali gabapentin, teofillina e altre molecole di interesse veterinario (Figura 16), tali sistemi presentano un'eccellente uniformità di contenuto, una stabilità di diversi mesi e una consistenza più accettabile rispetto alle compresse tradizionali.¹²⁷

¹²⁵ 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010002>

¹²⁶ Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. *J Control Release*. 2021; 332:367-389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>.

¹²⁷ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.



Figura 16. Immagine fotografica di compresse masticabili contenenti gabapentin, stampate in 3D mediante estrusione semisolido (SSE), realizzate in differenti dosaggi.¹²⁸

Inoltre, l'impiego di basi di stampa versatili, adattabili a diversi principi attivi, come proposto in alcune applicazioni di compounding in prossimità del punto di cura, consente la produzione on-demand di forme masticabili personalizzate, in questi casi, la dose può essere modulata variando il volume del modello digitale, mantenendo invariata la composizione della formulazione.¹²⁹ Questo approccio risulta particolarmente promettente in ambito veterinario, dove la palatabilità rappresenta un fattore determinante per l'aderenza terapeutica.¹³⁰

Nel complesso, le diverse soluzioni tecnologiche analizzate nel presente capitolo dimostrano come la stampa 3D consenta di superare alcuni dei limiti strutturali delle forme farmaceutiche solide convenzionali, non solo in termini di modulazione del rilascio e personalizzazione del dosaggio, ma anche di miglioramento dell'accettabilità e delle

¹²⁸ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Lindfors L, Wang X, Ojala S, Sandler N. Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. *Eur J Pharm Sci.* 2022; 174:106190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>.

¹²⁹ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

¹³⁰ Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

modalità di somministrazione. Tali aspetti assumono un ruolo particolarmente rilevante in contesti clinici caratterizzati da elevata variabilità individuale e da una ridotta collaborazione del paziente, come avviene in ambito pediatrico e veterinario. In questo scenario, la forma farmaceutica diventa un elemento determinante per il successo della terapia e richiede un'attenzione specifica alle esigenze del paziente.

CAPITOLO 3

Criticità delle forme farmaceutiche tradizionali e complessità terapeutica in medicina veterinaria

3.1 – Dal paradigma umano alla complessità terapeutica veterinaria

Per decenni, lo sviluppo delle forme farmaceutiche solide è stato modellato sulle esigenze della farmacoterapia umana, che ha rappresentato il principale riferimento progettuale. Tuttavia, l'estensione di questi modelli alla medicina veterinaria, in particolare alla terapia del cane, mette in evidenza limiti strutturali significativi che derivano non tanto dall'efficacia del principio attivo, quanto dalle caratteristiche intrinseche della forma farmaceutica. Numerosi studi hanno mostrato che una quota significativa dei fallimenti terapeutici in medicina veterinaria deriva da problemi di palatabilità, difficoltà di deglutizione e scarsa accettabilità delle compresse, fattori che interagiscono profondamente con la dimensione sensoriale e comportamentale del cane.¹³¹

A differenza dell'essere umano, il cane non è un paziente collaborativo: non comprende la necessità del trattamento, non può essere persuaso attraverso spiegazioni cognitive, ed il suo comportamento è fortemente guidato da stimoli olfattivi, gustativi ed esperienze pregresse. Di conseguenza, anche una singola somministrazione percepita come sgradevole può determinare comportamenti di evitamento persistenti, compromettendo l'efficacia terapeutica indipendentemente dalle caratteristiche farmacocinetiche o dalla biodisponibilità del principio attivo.¹³²

Allo stesso tempo, il proprietario del cane assume un ruolo determinante come mediatore tra farmaco e animale: la sua capacità di somministrazione, l'esperienza e il contesto emotivo in cui avviene la terapia influenzano direttamente la regolarità dell'assunzione. È stato dimostrato che la difficoltà nella somministrazione del prodotto medicinale

¹³¹ Odom TF, Riley CB, Benschop J, Hill KE. Factors Associated with Medication Noncompliance in Dogs in New Zealand. *Animals (Basel)*. 2024; 14(17):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani14172557>.
Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

¹³² Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

rappresenta una delle principali cause di scarsa aderenza nei trattamenti cronici in ambito veterinario.¹³³

È quindi evidente come la progettazione delle forme farmaceutiche debba essere orientata specificatamente al paziente veterinario — e non semplicemente adattata da modelli sviluppati sull'uomo — al fine di garantire un'efficace personalizzazione terapeutica.

3.2 – Variabilità intra-specie nel cane e implicazioni terapeutiche

La specie canina è caratterizzata da una marcata variabilità intra-specie, tra le più ampie del regno animale, che si manifesta sia a livello morfologico sia fisiologico. Il peso corporeo può variare da circa 1,5 kg a oltre 90 kg (Figura 17), determinando differenze sostanziali nei parametri farmacocinetici, quali volume di distribuzione, metabolismo epatico, composizione corporea e capacità di assorbimento gastrointestinale.¹³⁴

Le razze giganti come l'Alano, ad esempio, mostrano cinetiche metaboliche differenti, con impatti significativi sull'emivita e sulla biodisponibilità dei farmaci.¹³⁵

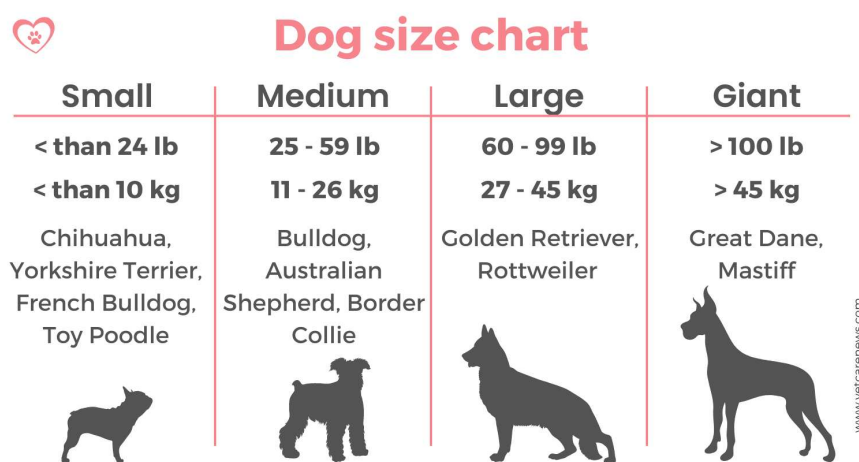


Figura 17. Esempio di classificazione delle razze canine in base alla taglia (piccola, media, grande, gigante) e al peso corporeo. La marcata variabilità ponderale rappresenta uno dei principali fattori

¹³³ <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/coan.2021.0029>

World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>

¹³⁴ Song Y, Peressin K, Wong PY, Page SW, Garg S. Key Considerations in Designing Oral Drug Delivery Systems for Dogs. J Pharm Sci. 2016; 105(5):1576-1585. DOI: [10.1016/j.xphs.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.007)

¹³⁵ Fleischer S, Sharkey M, Mealey K, Ostrander EA, Martinez M. Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. AAPS J. 2008; 10(1):110-9. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9011-1>.

*che rendono inadeguate per le razze canine le forme farmaceutiche solide progettate per il “paziente medio” umano.*¹³⁶

Accanto alla variabilità fenotipica, quella genetica introduce un ulteriore livello di complessità terapeutica. Mutazioni a carico dei trasportatori di membrana, come quelle che coinvolgono il gene ABCB1 (precedentemente noto come MDR1), possono aumentare la permeabilità della barriera ematoencefalica, rendendo alcuni soggetti particolarmente suscettibili a tossicità neurologica anche in seguito a somministrazione di dosaggi considerati standard di molecole quali ivermectina o loperamide.¹³⁷

Un ulteriore elemento di eterogeneità è rappresentato dalle differenze a carico del tratto gastrointestinale. Parametri quali pH gastrico, velocità di svuotamento e motilità intestinale possono variare sensibilmente in funzione di fattori come razza, taglia, età e dieta, influenzando in modo diretto i processi di dissoluzione, assorbimento e biodisponibilità del principio attivo.¹³⁸

Tutti questi elementi rendono evidente come una forma farmaceutica progettata per un “paziente medio” umano, risulti intrinsecamente inadatta a rispondere alla complessità fisiologica della specie canina, evidenziando la necessità di approcci terapeutici maggiormente personalizzati.¹³⁹

3.3 – Criticità delle forme farmaceutiche tradizionali

Le compresse tradizionali, come già evidenziato, presentano diverse criticità quando somministrate al cane. In particolare, possono emergere problemi legati alla deglutizione, alla palatabilità, all’adattamento del dosaggio e alla variabilità di assorbimento, con conseguente compromissione dell’efficacia terapeutica e dell’aderenza al trattamento.

¹³⁶ <https://vetcarenews.com/small-medium-large-dog-size-by-weight-guide/>

¹³⁷ Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the MDR1 gene. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(8):727-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/00008571-200111000-00012>.

Martinez M, Modric S, Sharkey M, Troutman L, Walker L, Mealey K. The Pharmacogenomics Of P-Glycoprotein and Its Role in Veterinary Medicine. *Journal Of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 31: 285-300. DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.2008.00964>.

¹³⁸ Oswald H, Sharkey M, Pade D, Martinez MN. Canine gastrointestinal physiology: Breeds variations that can influence drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 97(Pt A):192-203. DOI: [10.1016/j.ejpb.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.09.009)

¹³⁹ Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54(6):871-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00074-1)

3.3.1 – Difficoltà di deglutizione

La deglutizione nel cane è un processo meno controllabile rispetto all'uomo e può risultare influenzata da differenze anatomiche significative. Le razze brachicefaliche, in particolare, mostrano maggiori difficoltà a causa della conformazione del palato molle, della laringe e della faringe, che può interferire con l'ingestione di compresse rigide o di grandi dimensioni, come descritto nel testo di fisiologia animale di Sjaastad et al.¹⁴⁰

Nei cani anziani o affetti da patologie del cavo orale, la difficoltà di deglutizione è ulteriormente accentuata, portando spesso al rigetto del medicinale o alla masticazione accidentale della compressa, con conseguente rilascio precoce del principio attivo e percezione di sapore amaro.¹⁴¹

3.3.2 – Problemi di palatabilità

Il rifiuto del medicinale è uno dei principali ostacoli della terapia veterinaria. Il sistema olfattivo canino, estremamente sviluppato, consente di percepire tracce minime di eccipienti o rivestimenti non appetibili, determinando un frequente rigetto immediato della compressa.¹⁴² Inoltre, anche una singola esperienza negativa può generare una avversione condizionata duratura, che compromette la possibilità di ripetere la somministrazione, indipendentemente dal principio attivo impiegato.¹⁴³ Questo problema si amplifica nei trattamenti cronici, dove la ripetizione quotidiana della somministrazione induce lo sviluppo di una memoria olfattiva e comportamentale negativa.

3.3.3 – Rigidità dei dosaggi

¹⁴⁰ Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press; 2010.

¹⁴¹ Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

¹⁴² Craven BA, Paterson EG, Settles GS. The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. *J R Soc Interface*. 2010; 7(47):933-43. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0490>.

¹⁴³ Houpt KA. *Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists*. 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.

Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

Le titolazioni disponibili in commercio, concepite per l'uomo, non rispondono alla variabilità ponderale e metabolica della specie canina. Nei cani di piccola taglia, differenze di pochi milligrammi possono separare la dose terapeutica da quella tossica.

La necessità di adattare le dosi porta frequentemente al frazionamento delle compresse, pratica che introduce elevate imprecisioni e aumenta il rischio di sovra-dosaggio o sotto-dosaggio.¹⁴⁴ Inoltre, la frammentazione altera la stabilità della compressa e ne compromette l'uniformità di contenuto, rendendo la dose finale clinicamente imprevedibile.¹⁴⁵

3.3.4 – Variabilità gastrointestinale e assorbimento

Le differenze fisiologiche del tratto gastrointestinale tra le diverse razze canine — in termini di pH gastrico, velocità di svuotamento e motilità intestinale — influenzano in modo significativo la dissoluzione delle forme solide convenzionali. Nel cane, questi parametri variano ampiamente in funzione della taglia, dell'età e della dieta, determinando un assorbimento irregolare e poco prevedibile.¹⁴⁶

Questo rende le forme solide standardizzate poco affidabili, specialmente nei protocolli terapeutici che richiedono livelli plasmatici stabili del farmaco.

3.4 – Limiti del frazionamento delle forme solide

Il frazionamento delle compresse rappresenta una pratica ampiamente diffusa nella medicina veterinaria contemporanea, spesso adottata per adattare dosaggi sviluppati per l'uomo a pazienti canini, in particolare di piccola taglia. Tuttavia, un'ampia letteratura dimostra che questa pratica introduce un livello di variabilità difficilmente compatibile con una terapia sicura ed efficace.¹⁴⁷

¹⁴⁴ van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, van den Bemt BJ. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm.* 2014; 466(1-2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>.

¹⁴⁵ Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of weight and content uniformity. *Consult Pharm.* 2012; 27(5):341-52. DOI: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2012.341>.

¹⁴⁶ Song Y, Peressin K, Wong PY, Page SW, Garg S. Key Considerations in Designing Oral Drug Delivery Systems for Dogs. *J Pharm Sci.* 2016; 105(5):1576-1585. DOI: [10.1016/j.xphs.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.007)

¹⁴⁷ van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, van den Bemt BJ. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm.* 2014; 466(1-2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>.

Un primo elemento critico riguarda la non perfetta omogeneità delle compresse. La distribuzione del principio attivo all'interno della matrice può variare in funzione del processo produttivo, della granulometria e della densità delle polveri. Di conseguenza, il contenuto reale dei frammenti ottenuti mediante frazionamento (o “*splitting*”) può discostarsi in maniera significativa dal valore teorico. Numerosi studi hanno evidenziato come tale pratica possa determinare scostamenti superiori al 10% rispetto alla dose teorica, anche in presenza di scanalatura centrale.¹⁴⁸ Tale variabilità risulta particolarmente rilevante per farmaci a finestra terapeutica ristretta, nei quali anche minime deviazioni possono compromettere la prevedibilità della dose somministrata.¹⁴⁹

A tali criticità si aggiungono gli errori introdotti dalla manipolazione domestica. È stato evidenziato che la divisione manuale delle compresse comporta errori significativamente maggiori rispetto all'impiego di dispositivi dedicati, quali i taglia-pillole; tuttavia, anche l'utilizzo di questi ultimi non consente di eliminare completamente le imprecisioni di dosaggio.¹⁵⁰

Tra gli errori più frequenti si osservano: i) frantumazione irregolare della compressa; ii) perdita di polvere contenente il principio attivo; iii) ottenimento di frammenti visivamente simili ma di peso differente; iv) difficoltà nella divisione di compresse di piccole dimensioni o elevata durezza.

Nel cane, queste variazioni influiscono direttamente sulla farmacocinetica, con possibili effetti clinici rilevanti nei soggetti di peso ridotto o affetti da patologie croniche.

Un ulteriore aspetto riguarda la compromissione del rivestimento. Nelle compresse rivestite, il film svolge funzioni fondamentali, tra cui il mascheramento del sapore, la protezione del principio attivo da umidità e pH gastrico e, in molti casi, la modulazione della cinetica di rilascio. La divisione della compressa comporta la perdita di tali proprietà, con il rischio di trasformare formulazioni a rilascio modificato in forme a rilascio immediato,

¹⁴⁸ van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. Eur J Pharm Biopharm. 2002; 53(2):139-45. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(01\)00228-4](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(01)00228-4).

¹⁴⁹ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. J Adv Nurs. 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>

¹⁵⁰ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. J Adv Nurs. 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>

con conseguenze cliniche anche gravi in termini di picchi plasmatici non controllati e fenomeni di tossicità.¹⁵¹

Nel complesso, il frazionamento delle compresse si configura non come una reale soluzione, ma come un adattamento empirico che introduce incertezza terapeutica. La crescente consapevolezza scientifica tende, pertanto, a considerarlo una strategia subottimale, da sostituire con approcci in grado di garantire precisione di dose, riproducibilità e adeguata accettabilità da parte del paziente veterinario.

3.5 – Dimensione sensoriale e accettabilità

3.5.1 – Olfatto e gusto

Il cane possiede una capacità olfattiva estremamente sviluppata: l'epitelio olfattivo può contenere fino a 300 milioni di recettori, contro i circa 5 milioni dell'uomo. Questa elevata sensibilità consente all'animale di rilevare anche tracce minime di sostanze estranee, inclusi eccipienti e rivestimenti farmaceutici percepiti come neutri dall'essere umano e consente anche all'animale di rilevare tracce minime di sostanze estranee, come eccipienti e rivestimenti farmaceutici percepiti come neutri dall'essere umano.¹⁵²

In questo contesto, l'olfatto rappresenta una variabile determinante nella riuscita della somministrazione.

A tale componente si affianca la dimensione gustativa. Il cane presenta una spiccata avversione verso il gusto amaro, caratteristico di molti principi attivi di uso comune.

È stato dimostrato che una singola esperienza gustativa negativa può essere sufficiente a indurre un comportamento di evitamento persistente, noto come avversione alimentare appresa.¹⁵³ Questo fenomeno assume particolare rilevanza nella pratica clinica, poiché non compromette soltanto l'assunzione del farmaco inizialmente somministrato, ma può estendersi a successive somministrazioni orali, anche in presenza di formulazioni

¹⁵¹ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>

¹⁵² Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54(6):871-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00074-1)
Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

¹⁵³ Houpt KA. *Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists*. 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.

differenti. Ne deriva una difficoltà crescente nella gestione dei trattamenti cronici, sostenuta da una memoria sensoriale sia olfattiva sia gustativa.

3.5.2 – Ruolo della relazione proprietario–animale

Le difficoltà associate alla somministrazione dei farmaci non incidono soltanto sugli esiti terapeutici, ma coinvolgono anche la sfera comportamentale e relazionale. Somministrazioni forzate, conflittuali o frustranti generano stress, perdita di fiducia e peggioramento della relazione cane-proprietario.¹⁵⁴

Al contrario una forma farmaceutica accettata spontaneamente dall'animale migliora l'esperienza terapeutica, riduce l'ansia del proprietario e favorisce una maggiore aderenza al trattamento. In questo senso, la palatabilità non è soltanto una proprietà organolettica, ma un elemento che integra la dimensione tecnologica, clinica e comportamentale.¹⁵⁵

La stampa 3D consente una trasformazione concettuale della farmacoterapia veterinaria: il prodotto farmaceutico non è più un prodotto standard adattato al cane, ma un sistema progettato attorno al cane, o meglio alle sue caratteristiche fisiologiche, sensoriali e comportamentali. La forma farmaceutica diventa parte integrante della terapia, un'interfaccia tra scienza dei materiali, fisiologia e comportamento, in grado di rispondere alla complessità biologica e sensoriale del paziente.

3.6 – Verso una trasformazione della medicina veterinaria

L'analisi condotta in questo capitolo mette in evidenza come l'impiego di forme farmaceutiche solide tradizionali, derivate dalla medicina umana, non sia più adeguato a garantire una terapia sicura, efficace e accettabile in una specie caratterizzata da una così ampia variabilità morfologica, genetica, sensoriale e comportamentale.¹⁵⁶

In particolare, le criticità legate alla palatabilità, descritte in numerosi studi, rappresentano uno dei principali limiti all'aderenza terapeutica: l'olfatto estremamente sviluppato del

¹⁵⁴ Houpt KA. Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists. 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.

¹⁵⁵ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

¹⁵⁶ Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. Adv Drug Deliv Rev. 2002; 54(6):871-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00074-1)

cane, il gusto selettivo e la facilità con cui i cani sviluppano avversione alimentare appresa rendono la compressa tradizionale una forma farmaceutica poco funzionale.¹⁵⁷

Parallelamente, la frequente necessità di ricorrere a pratiche come il frazionamento delle compresse — ampiamente dimostrato essere impreciso e clinicamente rischioso¹⁵⁸ — evidenzia l'inadeguatezza delle formulazioni tradizionali rispetto alla complessità del paziente veterinario.

Anche la galenica, pur essendo una risorsa essenziale e storicamente imprescindibile, non è in grado di garantire quella precisione, riproducibilità e flessibilità necessarie per una personalizzazione della terapia davvero avanzata. La sua impossibilità di controllare la microstruttura interna della forma farmaceutica, la limitata stabilità delle preparazioni, la variabilità introdotta dalla manipolazione manuale e l'assenza di tecniche di progettazione digitale costituiscono limiti strutturali non superabili con le tecnologie tradizionali.¹⁵⁹

Nel complesso, la fisiologia unica della specie canina richiede un approccio terapeutico basato sulla precisione e sulla modulazione del trattamento, piuttosto che sull'adattamento empirico di formulazioni sviluppate per l'uomo.¹⁶⁰

In questo scenario, la stampa 3D si configura come una tecnologia in grado di superare tali limitazioni, consentendo di progettare forme farmaceutiche personalizzate sia dal punto di vista strutturale sia sensoriale. La possibilità di controllare geometria, microstruttura e profilo di rilascio, insieme all'integrazione di caratteristiche organolettiche mirate, permette di sviluppare sistemi terapeutici adattati al singolo animale, migliorandone l'accettabilità e la precisione di dosaggio.

¹⁵⁷ Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.

¹⁵⁸ Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs.* 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>
van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, van den Bemt BJ. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm.* 2014; 466(1-2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>.

¹⁵⁹ Davidson G. Veterinary Compounding: Regulation, Challenges, and Resources. *Pharmaceutics.* 2017; 9(1):5. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010005>.
Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

¹⁶⁰ Song Y, Peressin K, Wong PY, Page SW, Garg S. Key Considerations in Designing Oral Drug Delivery Systems for Dogs. *J Pharm Sci.* 2016; 105(5):1576-1585. DOI: [10.1016/j.xphs.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.007)

La stampa 3D non offre semplicemente innovazione tecnologica, ma introduce un cambiamento di paradigma nella farmacoterapia veterinaria, in cui il trattamento non si limita ad adattarsi alla malattia, ma si modella sull'animale, sulla sua fisiologia, sul suo comportamento, sulle sue preferenze sensoriali e sulle sue esigenze cliniche. Questo approccio è destinato a ridefinire completamente la terapia orale nel cane, rendendola più affidabile, più sicura e maggiormente sostenibile nella pratica clinica quotidiana.

CAPITOLO 4

Stampa 3D per la medicina veterinaria personalizzata: applicazioni, materiali e prospettive

4.1 – Introduzione alla stampa 3D in ambito veterinario

Nei capitoli precedenti sono emersi con chiarezza i limiti delle forme farmaceutiche solide tradizionali in medicina veterinaria, in particolare con riferimento alla specie canina: rigidità dei dosaggi, necessità di frazionamento manuale, scarsa palatabilità delle compresse destinate all'uomo, difficoltà di deglutizione e marcata variabilità nella risposta individuale al trattamento. Parallelamente, è stata evidenziata la crescente esigenza di una personalizzazione terapeutica avanzata, che tenga conto non solo del peso dell'animale, ma anche delle sue caratteristiche fisiologiche, sensoriali e comportamentali.

In questo contesto, la stampa 3D offre nuove opportunità per la personalizzazione terapeutica dei farmaci veterinari. Grazie alla progettazione digitale, è possibile modulare forma, dimensione, microstruttura, palatabilità e profilo di rilascio dei medicinali, adattandoli alle esigenze specifiche di ciascun animale, considerando peso, caratteristiche fisiologiche, sensoriali e comportamentali.¹⁶¹

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi sperimentali ha esplorato l'applicazione della stampa 3D in medicina veterinaria, in particolare per i piccoli animali d'affezione, come cani e gatti.¹⁶²

In questo capitolo verranno analizzate le tecniche di stampa 3D più rilevanti per la produzione di medicinali veterinari, i materiali polimerici e gli eccipienti più impiegati, le applicazioni già descritte in letteratura, con particolare attenzione a *ChewTs* masticabili, forme a rilascio controllato e *polypill* personalizzate, e le prospettive di una produzione *near* o *at point-of-care*, direttamente in farmacia o in clinica veterinaria.

¹⁶¹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451.

DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

¹⁶² Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

L'obiettivo è mostrare come la stampa 3D rappresenti non solo una risposta concreta ai problemi delle forme farmaceutiche tradizionali evidenziati nel Capitolo 3, aprendo la strada a una medicina veterinaria più personalizzata, sicura e adattata alle esigenze dell'animale.

4.2 – Materiali ed eccipienti per la stampa 3D di forme orali veterinarie

La scelta dei materiali per la stampa 3D di medicinali destinati alla specie canina richiede un'attenta integrazione di criteri tecnologici, farmacologici e sensoriali. I materiali devono garantire contemporaneamente:¹⁶³

- stampabilità ottimale, considerando viscosità, stabilità dell'inchiostro e comportamento durante l'estrusione o la deposizione;
- sicurezza e tollerabilità orale, evitando irritazione o tossicità;
- controllo del rilascio del principio attivo, modulabile in funzione del farmaco e del peso dell'animale;
- palatabilità e accettabilità sensoriale, per favorire l'assunzione spontanea da parte dell'animale.¹⁶⁴

La combinazione di questi fattori è più complessa che in medicina umana, perché i cani presentano forte variabilità tra razze e singoli individui sia nella fisiologia gastrointestinale sia nella risposta a gusti e consistenze (come discusso nel Capitolo 3).

4.2.1 – Polimeri strutturali e matrici idrofile

Negli studi più recenti sull'impiego della *Semi-Solid Extrusion* (SSE) in medicina veterinaria per la produzione di forme farmaceutiche solide, i polimeri idrofili costituiscono la matrice strutturale principale della formulazione. Tra i più utilizzati si annoverano:

¹⁶³ Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

¹⁶⁴ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

- **Derivati della cellulosa**, come idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), idrossipropilcellulosa (HPC) e metilcellulosa, che conferiscono all'inchiostro di stampa viscosità e coesione idonee alla produzione e, a contatto con i fluidi gastrointestinali, garantiscono la formazione di uno strato superficiale di gel in grado di modulare la velocità di rilascio del principio attivo.¹⁶⁵
- **Gomme naturali**, in particolare gomma guar e gomma xantana, che generano idrogeli in grado di controllare la diffusione del farmaco. Questi polimeri contribuiscono anche a migliorare la consistenza meccanica e la masticabilità delle *ChewTs*.¹⁶⁶
- **Polimeri idrofili sintetici**, come *polietilene glicole (PEG)* e *polivinilpirrolidone (PVP)*, che vengono aggiunti in combinazione ai polimeri principali per migliorare la processabilità, l'elasticità e la stabilità fisica della forma stampata.¹⁶⁷

Un esempio rilevante riguarda le compresse stampate contenenti pimobendan, nelle quali l'impiego di gomma guar ha consentito di ottenere un rilascio controllato del farmaco pressoché indipendente dalla geometria esterna della compressa.¹⁶⁸ Questo approccio risulta particolarmente utile in ambito veterinario, dove la dose e le dimensioni della compressa devono essere adattate a cani di peso diverso senza alterare la farmacocinetica

4.2.2 – Aromi e correttivi di gusto

A differenza dell'essere umano, il cane basa la propria accettazione alimentare prevalentemente sull'olfatto e manifesta una forte avversione per i sapori amari. Per questo motivo, la palatabilità costituisce un parametro centrale nella progettazione di forme farmaceutiche orali veterinarie.¹⁶⁹

¹⁶⁵ Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(16):3318. DOI: [10.3390/polym14163318](https://doi.org/10.3390/polym14163318)

¹⁶⁶ Prajapati VD, Jani GK, Moradiya NG, Randeria NP. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. *Carbohydr Polym*. 2013; 92(2):1685-99.

DOI: [10.1016/j.carbpol.2012.11.021](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.11.021)

¹⁶⁷ Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(16):3318. DOI: [10.3390/polym14163318](https://doi.org/10.3390/polym14163318)

¹⁶⁸ Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm*. 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.

¹⁶⁹ Aleo, M., Ross, S., Becskei, C., Coscarelli, E., King, V., Darling, M. and Lorenz, J. (2018) Palatability

Le formulazioni ottenute mediante SSE includono frequentemente polveri di fegato o carne, aromi sintetici *meat-flavoured* e, talvolta, coloranti naturali per richiamare l'aspetto di un bocconcino appetibile.¹⁷⁰

Gli studi sperimentali condotti su *ChewTs* per cani hanno evidenziato che l'aggiunta di aromi:

- non altera le proprietà reologiche dell'inchiostro di stampa;
- non compromette l'uniformità di contenuto del principio attivo, se usati in concentrazioni controllate;
- aumenta significativamente l'assunzione spontanea da parte degli animali.¹⁷¹

Questi risultati sono di grande importanza clinica, poiché – come discusso nel Capitolo 3 – una parte considerevole dei fallimenti terapeutici in medicina veterinaria è correlata proprio al rifiuto del medicinale da parte dell'animale.

L'integrazione di aromi e stimoli sensoriali positivi nella matrice stampata riduce drasticamente il rischio di rifiuto del medicinale, uno dei principali fattori di fallimento terapeutico in medicina veterinaria (vedi Capitolo 3).

4.2.3 – Stabilità delle forme farmaceutiche

La stabilità nel tempo sia degli inchiostri che delle matrici stampate è cruciale, soprattutto per la produzione decentralizzata (*near o at point-of-care*). Studi recenti hanno dimostrato che:

Testing of Oral Chewables in Veterinary Medicine for Dogs. Open Journal of Veterinary Medicine, 8, 107-118. DOI: [10.4236/ojvm.2018.88011](https://doi.org/10.4236/ojvm.2018.88011).

Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

¹⁷⁰ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

¹⁷¹ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. Pharmaceutics. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

- idrogel a base di derivati della cellulosa o gomme naturali mantengono proprietà reologiche stabili per settimane;¹⁷²
- *ChewTs* stampate conservano uniformità di contenuto e integrità strutturale per periodi di stoccaggio di settimane o mesi, a seconda delle condizioni ambientali.¹⁷³

Tali evidenze supportano l'idea che la stampa 3D a base di paste semisolide possa essere integrata efficacemente nella galenica veterinaria moderna, garantendo riproducibilità e stabilità paragonabili ai prodotti industriali, ma con maggiore flessibilità e personalizzazione.

4.3 – Tecniche di stampa 3D applicabili in veterinaria

Nel Capitolo 2 sono stati descritti i principi di funzionamento delle principali tecnologie di stampa 3D. In questo paragrafo l'attenzione si concentra sulle tecniche più rilevanti per la produzione di forme farmaceutiche orali in ambito veterinario, con particolare riguardo a quelle che hanno già trovato applicazione in studi sperimentali.

4.3.1 – Fused Deposition Modeling

La *Fused Deposition Modeling* (FDM) è una delle tecniche più diffusa nella stampa 3D, tuttavia, l'applicazione di questa tecnica nel contesto veterinario presenta alcuni limiti:

- necessità di temperature elevate (spesso superiori a 150–180 °C), che possono degradare principi attivi termolabili o alterare la struttura di alcuni eccipienti;
- ottenimento di forme solide rigide e poco deformabili, difficilmente accettate dall'animale in quanto non masticabili;

¹⁷² Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm.* 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.

¹⁷³ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

- necessità di una fase preliminare di produzione del filamento medicato, che limita l'applicabilità della tecnica in contesti di preparazione estemporanea (*on-demand*), come la farmacia o la clinica veterinaria.¹⁷⁴

Per questi motivi, la FDM risulta attualmente più adatta come strumento di ricerca— ad esempio per studiare l'influenza della geometria sul rilascio di un farmaco o per sviluppare prototipi di compresse gastroprotette o a rilascio prolungato — piuttosto che come tecnologia direttamente trasferibile alla pratica veterinaria, dove palatabilità e facilità di somministrazione rivestono un ruolo prioritario.¹⁷⁵

4.3.2 – *Semi-Solid Extrusion*

La *Semi-Solid Extrusion* (SSE) rappresenta, allo stato attuale, la tecnica più promettente per la produzione di forme farmaceutiche orali destinate agli animali d'affezione. Nella SSE, l'inchiostro di stampa non è un filamento solido, ma una pasta o un idrogel contenente principio attivo, eccipienti strutturali ed eventuali aromi.¹⁷⁶ (Figura 18)

¹⁷⁴ Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4):203. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>.

¹⁷⁵ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

¹⁷⁶ Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. *J Control Release*. 2021; 332:367-389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>.

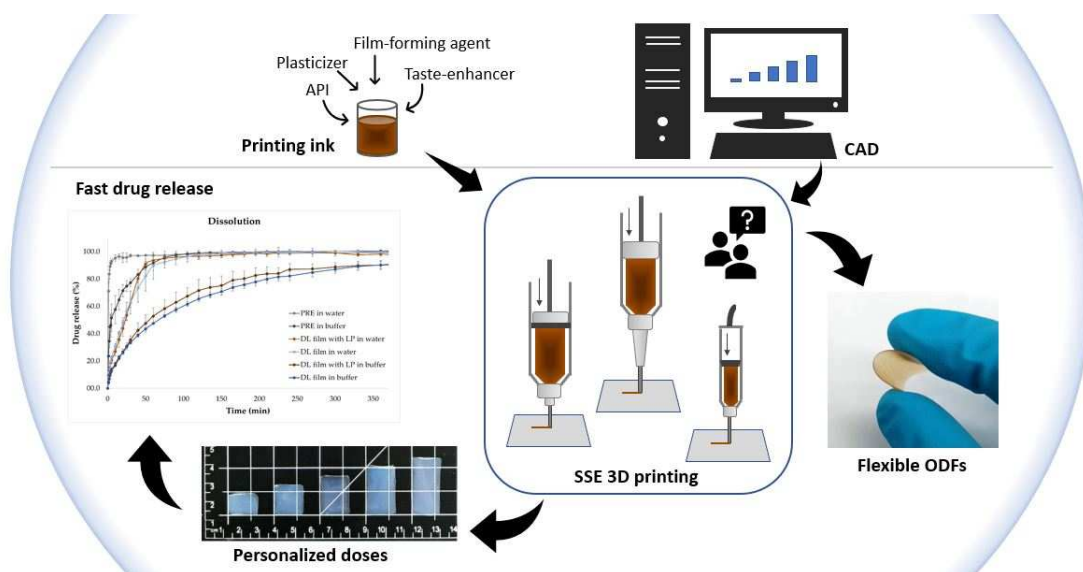


Figura 18. Schema del processo di stampa 3D a estrusione semisolida (SSE 3D printing) applicato alla produzione di forme farmaceutiche orali personalizzate. Il flusso di lavoro comprende la formulazione dell'inchiostro di stampa (printing ink), la progettazione CAD fino alla stampa di una forma farmaceutica flessibile (flexible ODF's), che permette la personalizzazione della dose (personalized doses) e la valutazione del rilascio del farmaco (fast drug release).¹⁷⁷

Rispetto alla FDM, la SSE offre importanti vantaggi:

- utilizzo di temperature moderate, compatibili con farmaci termolabili;
- elevata flessibilità formulativa;
- possibilità di utilizzare polimeri idrofili e gomme naturali che conferiscono alla forma una consistenza morbida e masticabile;
- facile integrazione di aromi e correttivi di gusto;
- compatibilità con una produzione *on-demand* in farmacia o in clinica, senza la necessità di filamenti medicati.¹⁷⁸

Un aspetto particolarmente rilevante è la possibilità di progettare simultaneamente proprietà tecnologiche e sensoriali della forma farmaceutica. Non si tratta più soltanto di

¹⁷⁷ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Rajan Prakash D, Lindfors L, Wang Q, Wang X, Ojala S, Sandler N. 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—A Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12):1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121239>

¹⁷⁸ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

mascherare il gusto del farmaco, ma di realizzare vere e proprie forme sensorialmente progettate, adattate alle preferenze etologiche del cane. Il fatto che la quasi totalità degli studi recenti su ChewTs e forme stampate per uso veterinario sia basata sulla SSE conferma il ruolo centrale di questa tecnologia nel contesto della medicina veterinaria personalizzata.¹⁷⁹

4.3.3 – Stereolitografia e Digital Light Processing

Le tecniche SLA e DLP si basano sulla fotopolimerizzazione di resine liquide mediante luce UV e visibile, consentendo la produzione di oggetti ad altissima risoluzione e complessità geometrica.

In ambito farmaceutico sono state esplorate per: compresse a rilascio controllato, dispositivi impiantabili a rilascio prolungato e modelli anatomici *patient-specific*, guide chirurgiche per osteotomie e impianti e protesi personalizzate.¹⁸⁰

L'uso per forme farmaceutiche orali è ancora limitato, principalmente a causa della scarsa disponibilità di resine biocompatibili e edibili e della necessità di rimuovere completamente in modo sicuro residui potenzialmente tossici (monomeri e fotoiniziatori). In prospettiva, è plausibile che in futuro lo sviluppo di nuovi materiali fotopolimerici bioassimilabili potrebbe ampliare le possibilità di impiego, ma, allo stato attuale, SLA e DLP rappresentano soprattutto tecnologie di grande interesse per applicazioni chirurgiche e diagnostiche, ma ancora marginali nella formulazione orale veterinaria.¹⁸¹

¹⁷⁹ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

Mathiyalagan, R., Westerlund, M., Mahran, A., Altunay, R., Suuronen, J., Palo, M., Nyman, J., Immonen, E., Rosenholm, J., Monaco, E., & Wang, X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>

¹⁸⁰ Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M et al. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 2018; 35:176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>

Hespel AM, Wilhite R, Hudson J. Invited review--Applications for 3D printers in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound*. 2014; 55(4):347-58. DOI: [10.1111/vru.12176](https://doi.org/10.1111/vru.12176)

¹⁸¹ Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res*. 2016; 33(8):1817-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>.

4.3.4 – Binder jetting e tecniche emergenti

La tecnica di *binder jetting* consente invece di ottenere compresse ad alta porosità, caratterizzate da una rapida disgregazione e dissoluzione, spesso combinate a formulazioni caratterizzate da geometrie innovative (come le *channelled tablets*).¹⁸² (Figura 19)

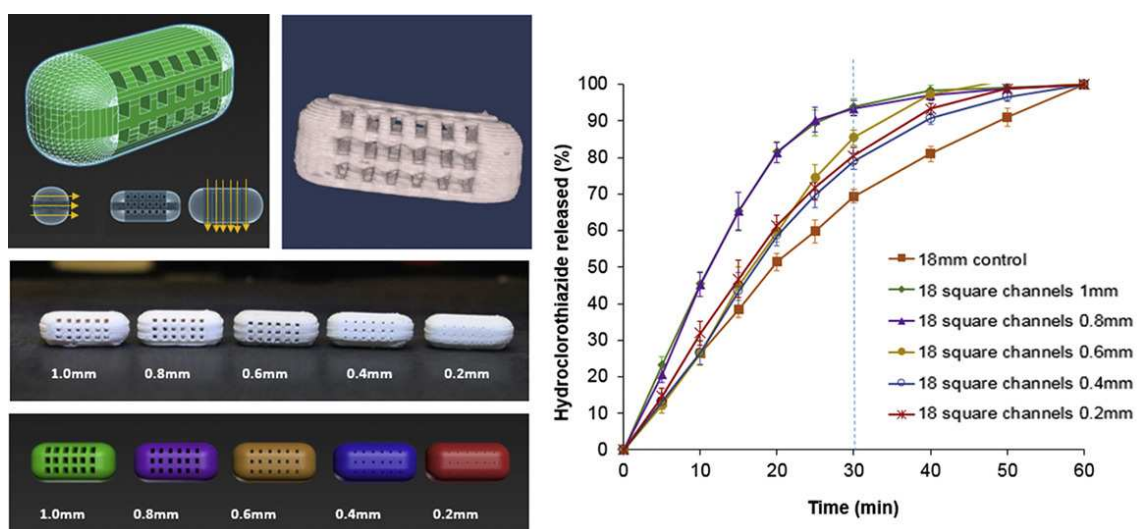


Figura 19. Modello CAD di channelled tablets con diversa dimensione dei canali (1,0–0,2 mm). A destra sono riportati i profili di rilascio in vitro dell'idroclorotiazide (*hydrochlorothiazide released* %) in funzione del tempo (min.), che mostrano come la geometria interna e la dimensione dei canali influenzino significativamente la cinetica di dissoluzione rispetto ad una compressa di controllo priva di canali (18mm control). Le channelled tablets potrebbero avere un riscontro positivo anche nel contesto veterinario, permettendo di non aumentare la dimensione della compressa e allo stesso tempo andare a migliorare la velocità di rilascio del farmaco, producendo compresse "leggere" e altamente disgregabili.¹⁸³

In prospettiva veterinaria, questa tecnologia potrebbe risultare utile per animali con difficoltà di deglutizione, poiché permette la produzione di forme orali altamente disgregabili e leggere. Tuttavia, le esperienze specifiche sul cane restano ancora limitate.

¹⁸² Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *J Control Release*. 2018; 269:355-363.

DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022)

¹⁸³ Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *J Control Release*. 2018; 269:355-363.

DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022)

Accanto a questa tecnica, stanno emergendo approcci di 4D printing, in cui le forme stampate sono progettate per modificarsi nel tempo o in risposta a stimoli ambientali (pH, temperatura, umidità). Sebbene tali applicazioni siano attualmente concentrate su dispositivi e ingegneria tissutale, in futuro potrebbero estendersi anche alle forme orali, introducendo sistemi dinamici adattabili alle condizioni fisiologiche della specie animale.¹⁸⁴

4.4 – Progettazione e geometria delle forme farmaceutiche

Dal punto di vista concettuale, la stampa 3D in ambito farmaceutico, e in particolare nel contesto veterinario, si fonda su tre elementi principali, che ne definiscono l'intero processo:

1. Progettazione digitale della forma farmaceutica:

Nel contesto veterinario, il medicinale viene concepito come un oggetto tridimensionale personalizzato sulle caratteristiche del singolo animale, definito tramite *software* CAD o applicazioni dedicate. In questa fase si stabiliscono parametri essenziali quali:¹⁸⁵

- la geometria esterna (diametro, altezza, spessore, forma e contorni della compressa), adattata alle capacità di deglutizione e alle preferenze del paziente animale;
- la struttura interna (grado di porosità, *pattern* di riempimento, eventuale presenza di cavità o compartimenti distinti), che può essere modulata per adattare il profilo di rilascio alle esigenze terapeutiche;
- l'eventuale stratificazione funzionale, con strati a diversa funzione (ad esempio, una quota a rilascio immediato e una a rilascio prolungato), utile soprattutto nelle terapie croniche.

2. Traduzione in istruzioni di stampa (“slicing”):

¹⁸⁴ Chu H, Yang W, Sun L, Cai S, Yang R, Liang W, Yu H, Liu L. 4D Printing: A Review on Recent Progresses. *Micromachines* (Basel). 2020; 11(9):796. DOI: [10.3390/mi11090796](https://doi.org/10.3390/mi11090796)

¹⁸⁵ Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>.

Il modello tridimensionale viene suddiviso in strati successivi e trasformato in un *file* di istruzioni leggibile dalla stampante. Parametri quali lo spessore dello strato, la velocità di estrusione o di movimento dell'ugello, la pressione di estrusione e il *pattern* di riempimento interno influenzano direttamente:¹⁸⁶

- la resistenza meccanica e l'integrità strutturale della forma farmaceutica, rilevanti anche per la manipolazione da parte del proprietario;
- il comportamento in fase di dissoluzione (tempo di disgregazione e diffusione del principio attivo);
- la possibilità di modulare finemente la dose e il profilo di rilascio di farmaco.

La fase di *slicing* rappresenta quindi l'anello di congiunzione tra la fase di progettazione e la produzione fisica del medicinale, traducendo il modello digitale in una sequenza di comandi esecutivi ad altissima precisione.

3. *Produzione strato su strato:*

La fase di stampa vera e propria consiste nella costruzione incrementale della forma farmaceutica mediante deposizione, fusione o solidificazione successiva del materiale. A seconda della tecnologia impiegata, la forma finale può derivare da:¹⁸⁷

- filamenti termoplastici,
- paste semisolide o gel,
- polveri coese tramite leganti liquidi,
- resine fotopolimeriche solidificate tramite luce UV.

Il risultato è un medicinale con microstruttura controllata e riproducibile, non più determinata casualmente dai parametri di compressione meccanica, ma progettata digitalmente in ogni dettaglio in funzione delle esigenze del paziente veterinario.

¹⁸⁶ 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(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

¹⁸⁷ Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci*. 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

Applicata al contesto veterinario, e in particolare alla specie canina, la stampa 3D consente di affrontare in modo diretto alcune criticità tipiche della farmacoterapia veterinaria:¹⁸⁸

- **personalizzazione del dosaggio:** produzione di serie di dosi scalate (ad esempio per cani da 2, 5, 10, 20 kg) modificando esclusivamente la geometria, senza necessità di riformulazione;
- **adattamento morfologico:** progettazione di forme con dimensioni e spessori adattati alle capacità di deglutizione del singolo animale (utile, ad esempio, per le razze brachicefaliche o per soggetti disfagici);
- **miglioramento dell'accettabilità:** sviluppo di forme masticabili con una consistenza controllata, più simile a uno *snack* appetibile che a una compressa tradizionale;
- **semplificazione terapeutica:** realizzazione di unità multi-comparto contenenti più principi attivi, utili nei pazienti polipatologici.

Tutti questi elementi si collocano in continuità diretta con le criticità evidenziate nel Capitolo 3, offrendo una risposta concreta e tecnologicamente avanzata alla necessità di superare l'adattamento di forme farmaceutiche sviluppate per l'uomo e di progettare medicinali specificamente pensati per il paziente veterinario.

4.5 – Applicazioni sperimentali e cliniche della stampa 3D in medicina veterinaria

La letteratura più recente evidenzia come la stampa 3D stia progressivamente passando da tecnologia sperimentale a strumento applicativo concreto nella medicina veterinaria. Numerosi casi studio riguardano infatti principi attivi di uso già consolidato nella clinica

¹⁸⁸ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.
Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

del cane, per i quali la stampa 3D ha permesso di superare limiti rilevanti delle formulazioni convenzionali, soprattutto in termini di adattabilità posologica, palatabilità e gestione terapeutica.¹⁸⁹

4.5.1 – ChewTs contenenti gabapentin: gestione del dolore neuropatico e dell'epilessia

Il gabapentin è ampiamente impiegato nella pratica clinica veterinaria per il trattamento del dolore neuropatico e come terapia adiuvante in alcune forme epilettiche refrattarie. Tuttavia, le formulazioni disponibili per l'uomo, come capsule e compresse, risultano spesso inadeguate: i dosaggi non sono facilmente adattabili agli animali di piccola taglia, il frazionamento manuale introduce variabilità e il gusto poco gradevole compromette l'assunzione.¹⁹⁰ (Figura 20)



Figura 20. Esempio di formulazione veterinaria a base di gabapentin in blister, disponibile in commercio in alcuni Stati americani al sito internet: <https://www.heartlandvetsupply.com/p-6512->

¹⁸⁹ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

¹⁹⁰ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Lindfors L, Wang X, Ojala S, Sandler N. Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. *Eur J Pharm Sci*. 2022; 174:106190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>.

[gabapentin-compounded-soft-chews-for-dogs.aspx](#) , dove è possibile selezionare il dosaggio (da 25mg fino a 400mg) e anche l'aroma della compressa (beef o tuna).¹⁹¹

Le *ChewTs* contenenti gabapentin, realizzate mediante SSE, rappresentano una soluzione efficace a tali criticità. La dose può essere modulata con precisione intervenendo esclusivamente sulla geometria del modello digitale, senza modificare la composizione della formulazione, garantendo al contempo uniformità di contenuto. L'aggiunta di aromi a base di carne (*beef-flavoured*) rende le *ChewTs* appetibili, facilitando l'assunzione volontaria. Dal punto di vista clinico, questo approccio consente una titolazione graduale della dose in funzione della risposta del singolo cane, elimina la necessità di manipolare forme farmaceutiche umane (compresse e capsule) e migliora in modo significativo la compliance terapeutica, soprattutto nei trattamenti cronici.¹⁹²

Le *ChewTs* contenenti gabapentin rappresentano quindi un esempio paradigmatico di come la stampa 3D possa trasformare un farmaco difficilmente gestibile in una forma realmente adatta al paziente veterinario.

4.5.2 – *ChewTs* contenenti teofillina: dimostrazione di fattibilità “near point-of-care”

La teofillina è utilizzata nel cane come broncodilatatore in diverse patologie respiratorie, tra cui asma e bronchite cronica. Anche in questo caso, i dosaggi delle formulazioni umane non sono ottimali per tutte le taglie, e il farmaco può presentare problemi di accettabilità a causa del gusto sgradevole.¹⁹³

¹⁹¹

<https://www.heartlandvetsupply.com/images/Product/medium/GabapentinforCatsSoftChewsCOMPOUNDDED.jpg>

¹⁹² Sjöholm E, Mathiyalagan R, Lindfors L, Wang X, Ojala S, Sandler N. Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. *Eur J Pharm Sci.* 2022; 174:106190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>.

Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

¹⁹³ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

In uno studio dedicato è stata sviluppata una serie di *ChewTs* stampate in 3D contenenti teofillina, con l'obiettivo di verificare la fattibilità di una produzione decentralizzata e personalizzabile. I risultati hanno dimostrato che è possibile ottenere dosaggi differenti utilizzando un unico inchiostro, semplicemente variando le dimensioni del modello digitale. È stata infatti osservata una relazione direttamente proporzionale tra il volume della forma farmaceutica e la quantità di principio attivo in essa contenuta. Le compresse hanno superato i test di uniformità di contenuto, in conformità con gli standard di Farmacopea; in particolare, studi di stabilità hanno evidenziato il mantenimento delle caratteristiche del prodotto per almeno tre mesi.¹⁹⁴

Questo caso rappresenta un passaggio concettuale molto rilevante, poiché dimostra la fattibilità del modello *near o at point-of-care*: il farmacista, nell'ambito della pratica galenica veterinaria, può predisporre un inchiostro base standardizzato e, a partire da esso, stampare *on-demand* le *ChewTs* nelle diverse dosi richieste per il singolo paziente.¹⁹⁵

Ne derivano diversi vantaggi, tra cui la riduzione dei tempi di allestimento, la minimizzazione degli errori di dosaggio, una maggiore adattabilità alle esigenze del singolo paziente e il potenziale inserimento di queste tecnologie nella pratica galenica veterinaria.¹⁹⁶

4.5.3 – *Printlets* contenenti pimobendan: personalizzazione nella cardiologia veterinaria

Il pimobendan rappresenta un cardiotonico di riferimento nella terapia dell'insufficienza cardiaca cronica nel cane, grazie all'azione inodilatrice, per la quale s'intende una combinazione di un effetto inotropo positivo, che aumenta la contrattilità miocardica, e di un effetto vasodilatatore, che riduce le resistenze periferiche e il post-carico cardiaco. In questo contesto, la precisione posologica è essenziale, poiché il farmaco richiede una

¹⁹⁴ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

¹⁹⁵ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

¹⁹⁶ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

somministrazione regolare e accurata; variazioni anche moderate della dose o della cinetica di rilascio possono determinare fluttuazioni plasmatiche in grado di compromettere il controllo clinico.¹⁹⁷

In studi più recenti, sono stati sviluppati *printlets* contenenti pimobendan per il trattamento di cani affetti da malattia mixomatosa della valvola mitrale (MMVD). I *printlets* sono stati ottenuti mediante SSE, utilizzando matrici idrofile a base di gomma di guar. Queste forme farmaceutiche hanno evidenziato risultati estremamente promettenti, mostrando la possibilità di ottenere una cinetica di rilascio controllata, idonea al mantenimento di livelli plasmatici più stabili. Inoltre, è stata dimostrata la possibilità di realizzare *printlets* con diverse geometrie e dimensioni, adattabili al peso dell'animale, mantenendo profili di rilascio sovrapponibili qualora opportunamente progettati. Le formulazioni possono essere rese appetibili mediante l'aggiunta di aromi compatibili con le esigenze dietetiche dei pazienti cardiologici, senza comprometterne le proprietà tecnologiche.¹⁹⁸

(Figura 21)

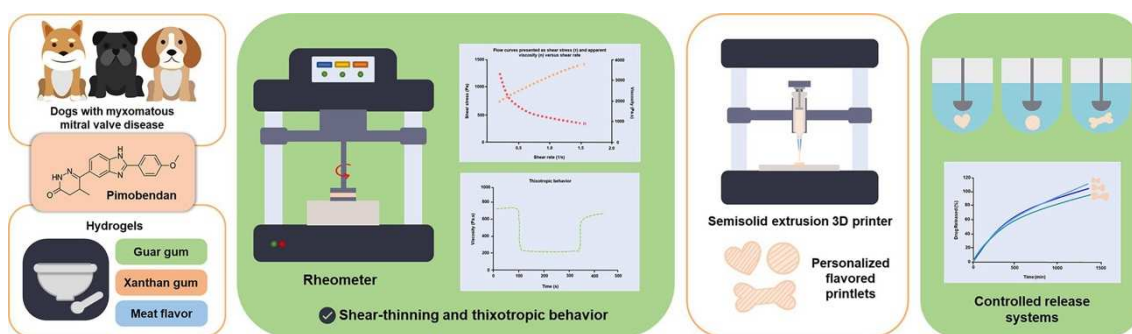


Figura 21. Rappresentazione schematica del processo di sviluppo di *printlets* ad uso veterinario a rilascio controllato di pimobendan mediante stampa 3D a estrusione semisolid (SSE). II

¹⁹⁷ Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(6):1765-1779. DOI: [10.1111/jvim.14586](https://doi.org/10.1111/jvim.14586)

¹⁹⁸ Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm.* 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.

diagramma illustra la formulazione di printlets a base di gomme naturali (guar e xantan), la caratterizzazione reologica (comportamento shear-thinning e tissotropico), la stampa di forme farmaceutiche aromatizzate personalizzate (personalized flavored printlets) e la valutazione del profilo di rilascio del farmaco (controlled release systems).¹⁹⁹

Questi risultati aprono la strada a una gestione posologica più flessibile, superando la rigidità in termini di dosaggio delle forme farmaceutiche disponibili in commercio. Dal punto di vista clinico, la possibilità di personalizzare la dose e modulare la cinetica di rilascio del pimobendan in funzione delle esigenze individuali del paziente può tradursi in un miglior controllo dell'insufficienza cardiaca, con potenziali benefici in termini di qualità di vita e aspettativa di vita dell'animale.²⁰⁰

4.5.4 – Metoclopramide dual-release: semplificazione della terapia antiemetica

La metoclopramide è un antiemetico e procinetico ampiamente utilizzato nel cane e nel gatto per il trattamento di nausea, vomito e dismotilità gastrointestinale. La sua emivita relativamente breve richiede, nelle formulazioni tradizionali, somministrazioni multiple durante la giornata, spesso difficili da gestire per i proprietari e associate a inevitabili ripercussioni sull'aderenza terapeutica.²⁰¹

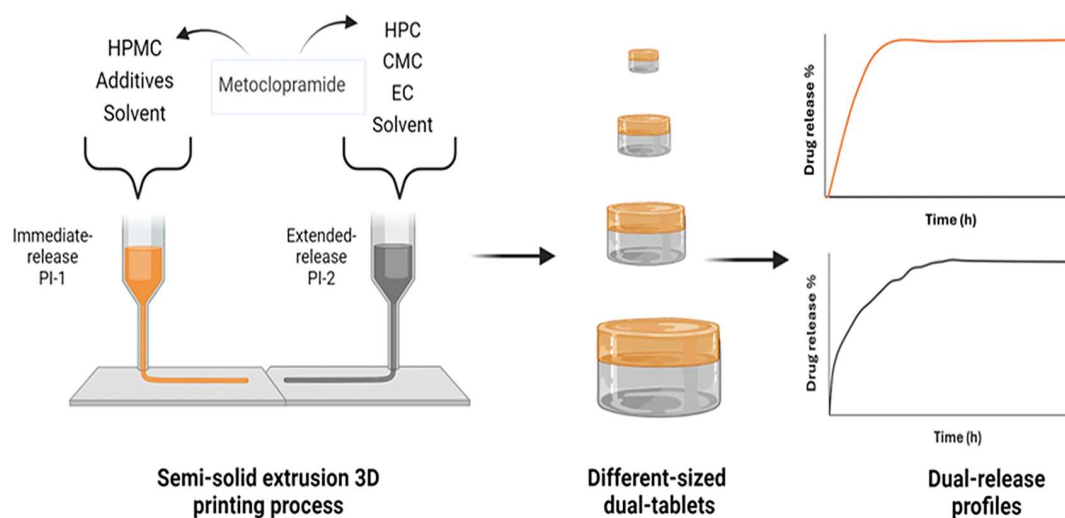
Attraverso la stampa 3D tramite SSE, sono state sviluppate compresse *dual-release* contenenti metoclopramide, nelle quali una frazione del farmaco viene rilasciata immediatamente (PI-1), mentre la restante è progettata per un rilascio prolungato nel tempo (PI-2).²⁰² (Figura 22)

¹⁹⁹ Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm.* 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.

²⁰⁰ Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deinert M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(6):1765-1779. DOI: [10.1111/jvim.14586](https://doi.org/10.1111/jvim.14586)

²⁰¹ Mathiyalagan R. Formulation development and characterization of 3D-printed tailored dosage forms for veterinary applications. PhD Thesis, Åbo Akademi University, Turku; 2025. Available at: <https://www.doria.fi/handle/10024/193173>

²⁰² Mathiyalagan, R., Westerlund, M., Mahran, A., Altunay, R., Suuronen, J., Palo, M., Nyman, J., Immonen, E., Rosenholm, J., Monaco, E., & Wang, X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426.



PI- Printing ink; HPMC: hydroxypropyl methylcellulose; HPC: hydroxypropyl cellulose; CMC: carboxymethyl cellulose; EC: ethyl cellulose.

Figura 22. Schema di produzione di compresse dual-release a rilascio differenziato mediante stampa 3D a estrusione semisolida (SSE). Due formulazioni contenenti lo stesso principio attivo (metoclopramide), ma caratterizzate da matrici polimeriche differenti, vengono estruse separatamente: si ottengono una fase a rilascio immediato PI-1 (caratterizzata da polimeri idrofili, es. HPMC, additivi e solventi) e una fase a rilascio prolungato PI-2 (con polimeri a maggiore controllo diffusivo, es. HPC, CMC, EC e solventi) fino ad ottenere una compressa dual-release. La modulazione delle dimensioni relative dei compartimenti consente di modulare il contributo delle due fasi e di ottenere profili di rilascio personalizzabili nel tempo. Nei grafici a destra sono indicati i profili di rilascio di metoclopramide nella formulazione PI-1 (sopra) e PI-2 (sotto) rispetto al tempo (ore).²⁰³

Nello studio dedicato, sono state preparate compresse da assumere una volta al giorno di diversi dosaggi, con dosi target di 4,5, 7,5, 15 e 22,5 mg per gatti e cani di peso rispettivamente di 3, 5, 10 e 15 kg, dove il 20% della quantità totale di farmaco è stato formulato nello strato a rilascio immediato (PI-1) e il restante nello strato a rilascio prolungato (PI-2) modificando solo il volume e la geometria del modello digitale, senza alterare la composizione dell'inchiostro di stampa.

DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>

²⁰³ Mathiyalagan, R., Westerlund, M., Mahran, A., Altunay, R., Suuronen, J., Palo, M., Nyman, J., Immonen, E., Rosenholm, J., Monaco, E., & Wang, X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>

Dal punto di vista clinico, questa strategia offre vantaggi significativi, in quanto consente di ridurre il numero di somministrazioni giornaliere, fino ad una sola somministrazione al giorno nei pazienti cronici, semplificando significativamente la gestione terapeutica per il proprietario. Inoltre, contribuisce a un migliore controllo di nausea e vomito, in particolare in contesti complessi, quali pazienti oncologici o affetti da malattie gastrointestinali croniche, e favorisce un incremento della aderenza terapeutica, grazie alla maggiore semplicità del regime posologico.²⁰⁴

Questo approccio rappresenta una chiara dimostrazione di come la stampa 3D possa semplificare terapie complesse, riducendo il carico gestionale per il proprietario e migliorando la qualità della cura nei pazienti veterinari.

4.5.5 – *Forme orali per cani anziani, brachicefalici o con problemi dentali*

La flessibilità geometrica e strutturale offerta dalla stampa 3D consente di adattare la forma farmaceutica alle esigenze di categorie di pazienti veterinari con caratteristiche anatomiche o fisiologie particolari. Questo aspetto è di grande rilevanza clinica, poiché le difficoltà di somministrazione rappresentano una delle principali cause di fallimento terapeutico nei cani con patologie croniche.²⁰⁵

In tale contesto, la stampa 3D permette di sviluppare soluzioni mirate per differenti sottogruppi di pazienti:

- Cani anziani con dentizione compromessa o dolore orale, ad esempio, possono beneficiare di *ChewTs* con consistenza più morbida o forme semisolide, opportunamente progettate per adattarsi alle capacità masticatorie ridotte;²⁰⁶

²⁰⁴ Mathiyalagan, R., Westerlund, M., Mahran, A., Altunay, R., Suuronen, J., Palo, M., Nyman, J., Immonen, E., Rosenholm, J., Monaco, E., & Wang, X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>

²⁰⁵ Odom TF, Riley CB, Benschop J, Hill KE. Factors Associated with Medication Noncompliance in Dogs in New Zealand. *Animals (Basel)*. 2024; 14(17):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani14172557>
Chachlioutaki K, Ritzoulis C, Fatouros DG, Karavasili C. Personalized compounded medications for companion animals. *Int J Pharm*. 2025; 683:126107. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2025.126107](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126107)

²⁰⁶ Rodríguez-Pombo L, Awad A, Basit AW, Alvarez-Lorenzo C, Goyanes A. Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8):1732. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>

- Razze brachicefaliche (come Bulldog, Carlino, Shih-Tzu), per le quali è possibile progettare compresse con geometrie più sottili, profili arrotondati e bordi smussati, che ne facilitano la deglutizione,²⁰⁷
- Cani affetti da stomatiti o dolore orale, potrebbero essere trattati con film orali stampati in 3D o con microforme orodispersibili, in grado di disgregarsi rapidamente senza necessità di masticazione o ingestione.²⁰⁸

Tali soluzioni risultano difficilmente realizzabili con le sole tecniche tradizionali, ma perfettamente ottenibili mediante produzione additiva, la quale consente di modulare forma, densità e consistenza senza modificare la formulazione di base.

Ne consegue un approccio realmente *tailor-made*, centrato sulle esigenze del singolo animale e non sul modello umano adattato.

4.5.6 – Polypill personalizzate per il cane geriatrico

Un ulteriore ambito applicativo, ancora in larga parte sperimentale ma estremamente promettente, è rappresentato dalle *polypill* personalizzate, un concetto già esplorato in medicina umana e particolarmente rilevante nel cane geriatrico. Il cane anziano con comorbidità croniche (cardiopatìa, osteoartrite, ipotiroidismo o diabete) assume spesso numerosi farmaci ogni giorno, con un aumento del rischio di errori di somministrazione, scarsa aderenza e possibili interazioni farmacologiche non adeguatamente controllate.²⁰⁹

In questo contesto, la stampa 3D consente di superare questi limiti attraverso la progettazione di unità posologiche multimodulari, nelle quali è possibile:²¹⁰

²⁰⁷ Chachlioutaki K, Ritzoulis C, Fatouros DG, Karavasili C. Personalized compounded medications for companion animals. *Int J Pharm.* 2025; 683:126107. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2025.126107](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126107)

²⁰⁸ Niemiec BA. Periodontal disease. *Top Companion Anim Med.* 2008; 23(2):72-80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.02.003>.

Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *Int J Pharm Investig.* 2013; 3(2):67-76. DOI: [10.4103/2230-973X.114897](https://doi.org/10.4103/2230-973X.114897)

²⁰⁹ Davies M. Geriatric screening in first opinion practice - results from 45 dogs. *J Small Anim Pract.* 2012; 53(9):507-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01247.x>.

²¹⁰ Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, Basit AW, Gaisford S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics.* 2019; 11(6):274. DOI: [10.3390/pharmaceutics11060274](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274)
Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release.* 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

- integrare più principi attivi all'interno di un'unica forma farmaceutica, riducendo il numero di somministrazioni giornaliere;
- separare i principi attivi in compartimenti distinti all'interno della stessa forma farmaceutica, in modo da prevenire interazioni dirette e modulare i profili di rilascio;
- personalizzare dimensioni e massa della *polypill* in funzione della taglia del cane, del quadro clinico e delle esigenze di gestione da parte del proprietario.

Sebbene l'applicazione clinica richieda ulteriori studi — in particolare per valutare la stabilità delle formulazioni, le possibili interazioni farmaco–farmaco e la biodisponibilità comparata — il concetto di *polypill* personalizzata in ambito veterinario rappresenta una delle prospettive più avanzate della farmacotecnica moderna. Tale strategia risponde direttamente all'esigenza, più volte emersa nei capitoli precedenti, di semplificare la terapia cronica nel cane geriatrico, migliorando contemporaneamente l'efficacia clinica, la compliance del proprietario e il benessere complessivo dell'animale.

4.6 – Verso la produzione near o at point-of-care in farmacia e clinica veterinaria

Uno degli aspetti più interessanti e innovativi della stampa 3D applicata al settore farmaceutico è la possibilità di decentralizzare la produzione dei medicinali, spostandola, almeno in parte, dall'industria alla farmacia o alla clinica veterinaria.

Questa prospettiva è particolarmente rilevante in ambito veterinario, dove il numero di specialità registrate è limitato rispetto alla grande varietà di specie, razze e condizioni cliniche, l'uso *off-label* di farmaci ad uso umano è ancora molto frequente e la notevole eterogeneità di taglia, metabolismo e di fabbisogni individuali rende difficile coprire tutte le esigenze terapeutiche con dosaggi standardizzati.²¹¹

²¹¹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends Pharmacol Sci. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

Chachlioutaki K, Ritzoulis C, Fatouros DG, Karavasili C. Personalized compounded medications for companion animals. Int J Pharm. 2025; 683:126107. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2025.126107](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126107)

Diversi studi recenti hanno proposto e sperimentato flussi di lavoro *point-of-care* basati sulla stampa 3D, nei quali il processo di produzione avviene attraverso una stretta collaborazione tra medico veterinario e farmacista.²¹² In questo modello il veterinario definisce la prescrizione, indicando oltre al principio attivo, la dose esatta, la frequenza di somministrazione, la preferenza per forme masticabili, la necessità di rilascio modificato ed anche le eventuali esigenze specifiche legate alla deglutizione o alla palatabilità;

Il farmacista veterinario, a partire da tali indicazioni, seleziona l'inchiostro di stampa più appropriato (ad esempio una pasta idrofila SSE con viscosità controllata) e il *file* digitale CAD corrispondente alla forma prescritta (*ChewTs*, mini-compresse, film orodispersibile, *polypill*);²¹³ la stampante 3D produce, in tempi relativamente brevi, il numero di unità necessario per il ciclo terapeutico, assicurando precisione posologica, riproducibilità dimensionale e tracciabilità del processo produttivo;²¹⁴ le forme stampate vengono essiccate, confezionate e consegnate al proprietario, corredate da un foglio informativo personalizzato con le istruzioni d'uso.²¹⁵

In questo modello operativo, la stampa 3D non sostituisce la galenica tradizionale, ma ne rappresenta un potenziamento tecnologico. Le fasi manuali più critiche — come la divisione delle compresse o la ripartizione delle polveri — vengono automatizzate, mentre il farmacista mantiene il ruolo centrale di progettazione, validazione e garanzia della qualità del prodotto medicinale.

4.7 – Vantaggi clinici e impatto sulla pratica veterinaria

²¹² Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006).

²¹³ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics.* 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

²¹⁴ Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

²¹⁵ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006).

Le applicazioni descritte nei paragrafi precedenti si traducono in una serie di potenziali vantaggi clinici concreti, che interessano il medico veterinario, il proprietario e, soprattutto, il paziente. I principali benefici identificabili sono:

- **maggiore precisione posologica**, grazie alla possibilità di definire digitalmente la dose e di eliminare la necessità di frazionamento delle compresse;²¹⁶
- **migliore palatabilità**, ottenuta attraverso l'impiego di aromi e consistenze adattate alla specie canina, con conseguente aumento dell'assunzione spontanea e riduzione dei fallimenti terapeutici;²¹⁷
- **maggiore stabilità farmacocinetica**, soprattutto grazie alla progettazione di forme a rilascio controllato personalizzate;²¹⁸
- **riduzione del carico terapeutico percepito dal proprietario**, grazie all'impiego di *polypill* e forme *dual-release* che combinano più farmaci o fasi di rilascio in un'unica forma farmaceutica;²¹⁹
- **migliore adattabilità a pazienti "fragili"** (cuccioli, animali anziani, brachicefalici, animali con patologie orali o gastrointestinali);²²⁰
- **potenziale riduzione delle reazioni avverse correlate** a sovra- o sotto-dosaggio, in particolare per i farmaci a finestra terapeutica stretta.²²¹

²¹⁶ Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.

²¹⁷ Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.

²¹⁸ Goole J, Amighi K, 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 499(1-2):376-94. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.

²¹⁹ Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release*. 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.

Mathiyalagan, R., Westerlund, M., Mahran, A., Altunay, R., Suuronen, J., Palo, M., Nyman, J., Immonen, E., Rosenholm, J., Monaco, E., & Wang, X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>

²²⁰ Mathiyalagan R. Formulation development and characterization of 3D-printed tailored dosage forms for veterinary applications. PhD Thesis, Åbo Akademi University, Turku; 2025. Available at: <https://www.doria.fi/handle/10024/193173>

²²¹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceutics: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

Oltre agli aspetti farmacologici, la stampa 3D può contribuire a un miglioramento del benessere relazionale tra cane e proprietario. Una forma farmaceutica accettata volontariamente riduce infatti il conflitto durante la somministrazione, minimizza lo stress dell'animale e favorisce una relazione più serena e collaborativa.²²²

In ultima analisi, la stampa 3D farmaceutica rappresenta un'evoluzione naturale della medicina veterinaria personalizzata, in grado di rispondere simultaneamente ai bisogni clinici, tecnologici ed etologici del paziente animale. Il suo sviluppo futuro — integrato alla pratica galenica e supportato da normative adeguate — potrebbe ridefinire il concetto stesso di medicinale veterinario su misura, avvicinando la terapia alla realtà individuale di ogni singolo cane.

4.8 – Limiti attuali e sfide di implementazione

Nonostante le ampie potenzialità illustrate, la stampa 3D in medicina veterinaria si trova ancora in una fase di sviluppo e la sua diffusione clinica è frenata da diversi fattori critici:

- *limitata disponibilità di materiali certificati per uso orale*, soprattutto per quanto riguarda combinazioni innovative di polimeri, plasticizzanti e aromi;²²³
- *assenza di linee guida specifiche per i medicinali stampati in 3D in ambito veterinario*, con conseguenti incertezze normative relative alla classificazione del prodotto, ai requisiti di qualità e alle responsabilità professionali coinvolte;²²⁴
- *eterogeneità delle apparecchiature e dei parametri di processo*, che rende necessario sviluppare protocolli di calibrazione e validazione standardizzati per assicurare risultati riproducibili e conformi ai requisiti farmaceutici;²²⁵

²²² Houpt KA. Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists. 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.

Odom TF, Riley CB, Benschop J, Hill KE. Factors Associated with Medication Noncompliance in Dogs in New Zealand. *Animals (Basel)*. 2024; 14(17):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani14172557>.

²²³ Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci*. 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.

²²⁴ Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

²²⁵ Goole J, Amighi K, 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 499(1-2):376-94. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.

- *costi iniziali di attrezzature e formazione*, che possono rappresentare un ostacolo all'adozione della tecnologia, soprattutto per strutture di piccole dimensioni o per le farmacie veterinarie indipendenti;²²⁶
- *necessità di studi clinici su larga scala* per confermare, in popolazioni canine eterogenee, quanto osservato negli studi sperimentali su scala ridotta.²²⁷

Tali criticità non riducono il valore e le potenzialità della stampa 3D, ma sottolineano la necessità che la sua integrazione nella pratica veterinaria avvenga in modo progressivo e controllato, accompagnata da un adeguato sviluppo normativo, formativo e deontologico. Queste innovazioni non rappresentano solo un'evoluzione tecnologica, ma un cambiamento di prospettiva: il medicinale cessa di essere un prodotto standardizzato, pensato per un "paziente umano medio", e diventa a tutti gli effetti un dispositivo terapeutico progettato attorno al singolo animale, calibrato sulla sua fisiologia, sulle sue preferenze sensoriali e sul suo comportamento alimentare.

Affinché questo potenziale possa tradursi in pratica diffusa e clinicamente sostenibile, è tuttavia indispensabile che la stampa 3D veterinaria venga inserita in un quadro regolatorio chiaro e condiviso, capace di definire ruoli e responsabilità dei professionisti coinvolti, requisiti di qualità e sicurezza dei materiali e dei processi, nonché limiti e condizioni d'impiego per le diverse tipologie di forme farmaceutiche.²²⁸

A tale prospettiva è dedicato il Capitolo 5, che approfondirà le implicazioni normative, etiche e deontologiche della produzione additiva in ambito veterinario, delineando i

²²⁶ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451.

DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006).

²²⁷ Parramon-Teixido CJ, Rodríguez-Pombo L, Basit AW, Worsley A, Cañete-Ramírez C, Alvarez-Lorenzo C, Cabañas-Poy MJ, Goyanes A. A framework for conducting clinical trials involving 3D printing of medicines at the point-of-care. *Drug Deliv Transl Res.* 2025; 15(9):3078-3097.

DOI: [10.1007/s13346-025-01868-y](https://doi.org/10.1007/s13346-025-01868-y)

²²⁸ Alzhrani RF, Fitaihi RA, Majrashi MA, Zhang Y, Maniruzzaman M. Toward a harmonized regulatory framework for 3D-printed pharmaceutical products: the role of critical feedstock materials and process parameters. *Drug Deliv Transl Res.* 2025; 15(12):4501-4518. DOI: [10.1007/s13346-025-01966-x](https://doi.org/10.1007/s13346-025-01966-x)
European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of 3D printing in the manufacturing of medicinal products. Amsterdam: EMA; 2022.

requisiti necessari per una integrazione responsabile e sostenibile della stampa 3D nella pratica clinica e galenica quotidiana.

CAPITOLO 5

Aspetti normativi e prospettive regolatorie della stampa 3D in ambito farmaceutico e veterinario

5.1 – Introduzione al quadro normativo

L'introduzione di nuove modalità di preparazione dei medicinali veterinari pone rilevanti problemi di inquadramento giuridico nell'ambito della disciplina vigente. Il sistema normativo attuale, fondato sulla distinzione tra produzione industriale e preparazione magistrale, non contempla espressamente processi produttivi automatizzati e programmabili. Nel settore veterinario, tali pratiche vengono pertanto ricondotte alle categorie regolatorie esistenti, con l'applicazione di regimi giuridici concepiti per attività di natura diversa. Ne derivano criticità sia in ordine alla qualificazione giuridica del medicinale, sia nella ripartizione delle responsabilità professionali, che evidenziano i limiti dell'attuale impianto normativo.

Infatti, se da un lato la tecnologia appare una realtà già matura – come dimostrano gli esempi applicativi discussi nel capitolo precedente – dall'altro il quadro normativo entro cui essa si colloca risulta ancora largamente inadeguato.

Attualmente, la stampa 3D non è esplicitamente disciplinata né dal Regolamento (UE) 2019/6 relativo ai medicinali veterinari²²⁹, né dal D.lgs. 193/2006 che ne costituisce l'attuazione nazionale.²³⁰ Tale assenza non implica un divieto, ma comporta piuttosto che la tecnologia venga ricondotta a categorie normative preesistenti, in particolare a quella della preparazione magistrale.²³¹ Ne deriva l'attribuzione al farmacista di responsabilità, obblighi e doveri che non riflettono pienamente la natura digitale e automatizzata del processo produttivo.

Il presente capitolo si propone di analizzare criticamente il quadro regolatorio vigente, mettendone in evidenza i limiti e le incongruenze rispetto alla complessità della

²²⁹ Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. GUUE L 4 del 7 gennaio 2019, applicabile dal 28 gennaio 2022.

²³⁰ Decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari, in G.U. n. 121 del 26 maggio 2006, Suppl. ord. n. 127.

²³¹ Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII edizione, Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia (NBP). Roma: Ministero della Salute; 2008.

produzione additiva. Tale analisi sarà affiancata da un confronto con il settore umano, dove la discussione sulla regolazione dei prodotti stampati è più avanzata e può offrire spunti interpretativi utili alla medicina veterinaria. Infine, verranno delineate alcune possibili evoluzioni normative, volte a conciliare innovazione tecnologica, sicurezza del paziente animale e chiarezza nella definizione delle responsabilità professionali.

5.2 – Il sistema normativo vigente

Il sistema normativo che disciplina i medicinali veterinari in Europa si fonda sul Regolamento (UE) 2019/6, che ha innovato in modo significativo il precedente assetto basato sulla Direttiva 2001/82/CE.²³² Il regolamento si concentra soprattutto sugli aspetti relativi all'autorizzazione all'immissione in commercio, alla farmacovigilanza, alla produzione industriale e alla distribuzione, basandosi su una concezione del medicinale in cui la qualità è garantita da processi industriali standardizzati e dalla conformità a specifici requisiti tecnici.

In tale contesto, la stampa 3D non è espressamente contemplata: non viene definita come metodo produttivo, né come modalità di allestimento o categoria autonoma.

Questa omissione è particolarmente rilevante, poiché la stampa 3D non è semplicemente un nuovo strumento di produzione, ma introduce un paradigma completamente diverso da quello tradizionale. Il modello industriale classico si basa su lotti produttivi, macchinari complessi, test di qualità estensivi e una netta separazione tra progettazione e produzione. Nella stampa 3D, al contrario, la progettazione digitale e la produzione tendono a convergere in un unico processo integrato: il *file* digitale contiene informazioni determinanti per la qualità del prodotto (dose, geometria, microstruttura), assumendo un ruolo centrale nel processo produttivo. Nonostante tale trasformazione concettuale, la normativa vigente continua a considerare il medicinale galenico come un prodotto realizzato manualmente dal farmacista, utilizzando materie prime certificate e procedure codificate, sottoponendo poi il risultato finale a verifica.

²³² Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. GUUE L 4 del 7 gennaio 2019, applicabile dal 28 gennaio 2022.

L'inquadramento della stampa 3D nella galenica magistrale, se da un lato permette l'utilizzo della tecnologia senza bisogno di autorizzazioni industriali specifiche, dall'altro comporta un'estensione significativa delle responsabilità del farmacista. Quest'ultimo risulta responsabile non solo della selezione delle materie prime, ma anche di tutti gli aspetti tecnici connessi al processo di stampa, inclusi i parametri di produzione, la calibrazione della macchina e la verifica della conformità del prodotto finale. Tuttavia, tali responsabilità vengono attribuite al farmacista in assenza di linee guida operative che indichino come convalidare la stampante, come certificare la correttezza del file digitale, quali controlli effettuare sul prodotto finito e come garantire la riproducibilità della forma stampata.²³³

La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che molti degli eccipienti utilizzati nella stampa 3D – come polimeri idrofilici, plasticizzanti e aromi – non sono ancora pienamente standardizzati per uso veterinario, generando incertezza nella loro qualificazione regolatoria.²³⁴

Una prospettiva utile per comprendere il ritardo normativo del settore veterinario proviene dal confronto con il settore umano. La *Food and Drug Administration* (FDA), già nel 2017, ha pubblicato la prima guida dedicata ai prodotti ottenuti mediante tecniche additive²³⁵, riconoscendo formalmente la stampa 3D come processo produttivo specifico e meritevole di norme tecniche specifiche dedicate. Analogamente l'*European Medicines Agency* (EMA), a sua volta, ha avviato una riflessione istituzionale attraverso un *Reflection Paper* volto ad analizzare le principali criticità regolatorie dei medicinali stampati.²³⁶ Sebbene tali documenti non abbiano valore vincolante, essi testimoniano l'esistenza di un dibattito avanzato, che potrebbe costituire da modello di riferimento per il settore veterinario.

²³³ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

²³⁴ European Medicines Agency (EMA). Guideline on the safety of excipients for veterinary medicinal products. London: EMA, 2011.

Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

²³⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Technical considerations for additive manufactured medical products: guidance for industry and FDA staff. Silver Spring (MD): FDA; 2017.

²³⁶ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

In Italia, il quadro normativo è delineato dal Regolamento (UE) 2019/6, oltre che dalle disposizioni nazionali ancora applicabili del D.lgs. 193/2006, che disciplina i medicinali veterinari, recepisce e integra le disposizioni europee.²³⁷ Anche in questo caso, la stampa 3D non è mai menzionata e, in assenza di una definizione specifica, viene implicitamente ricondotta alla categoria delle preparazioni magistrali. Ne deriva una distribuzione delle responsabilità che attribuisce al farmacista un ruolo centrale nella garanzia della qualità del prodotto, ma senza fornire strumenti normativi adeguati a gestire la complessità dei processi additivi.

Il legislatore, pur riconoscendo la legittimità della personalizzazione del trattamento, non ha ancora elaborato un modello che consenta di integrare la componente digitale della produzione, né ha definito criteri per la gestione dei *file*, l'utilizzo delle stampanti e la certificazione delle condizioni operative richieste.

Il quadro vigente, dunque, appare caratterizzato da una profonda asimmetria: da un lato, la tecnologia avanza rapidamente, generando forme farmaceutiche sempre più sofisticate e potenzialmente decisive per la pratica clinica; dall'altro, la normativa resta ancorata ad un modello produttivo tradizionale, che non appare più adeguato a disciplinare processi così innovativi e una realtà in rapida trasformazione.²³⁸

5.3 – Collocazione giuridica

L'inquadramento giuridico della stampa 3D rappresenta la questione centrale attorno alla quale ruota l'intero dibattito regolatorio. La difficoltà deriva dal fatto che la tecnologia, per sua natura, sfugge alle categorie tradizionali della produzione terapeutica, collocandosi in una posizione intermedia tra produzione industriale e preparazione galenica.

La stampa 3D non è assimilabile alla produzione industriale poiché il processo è intrinsecamente legato alla personalizzazione e perché la macchina opera su unità singole, non

²³⁷ Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. GUUE L 4 del 7 gennaio 2019, applicabile dal 28 gennaio 2022.

Decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari, in G.U. n. 121 del 26 maggio 2006, Suppl. ord. n. 127.

²³⁸ Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res.* 2016; 33(8):1817-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>.

su lotti standardizzati, e la progettazione è integrata nel processo stesso di produzione. Al tempo stesso, essa si discosta dalla galenica tradizionale poiché introduce un elevato grado di automazione e una dipendenza dal modello digitale che trascendono il semplice allestimento manuale tipico del laboratorio galenico.

La dottrina scientifica più recente ha sottolineato come la componente digitale sia il vero elemento di discontinuità introdotto dalla produzione additiva.²³⁹ Il *file* digitale che contiene la geometria della forma farmaceutica, l'architettura interna, la quantità di principio attivo e la sequenza di movimenti della stampante costituisce a tutti gli effetti un elemento essenziale della preparazione del medicinale, equiparabile agli eccipienti e al principio attivo. Esso incorpora la progettazione, definisce il risultato finale e determina la qualità intrinseca del prodotto. Tuttavia, nessuna norma attuale considera il *file* come parte integrante del medicinale: non è previsto come documentazione obbligatoria, non è definito come “materia prima digitale” e non è disciplinato sotto il profilo della tracciabilità, della conservazione o della responsabilità d'uso.²⁴⁰

Questa lacuna normativa incide profondamente sulla responsabilità professionale. Se la stampa 3D viene inquadrata come attività galenica, il farmacista risponde della qualità del prodotto finito²⁴¹; tuttavia, tale responsabilità si estende oggi ad un processo produttivo che non è più manuale, ma digitale ed automatizzato, ciò significa che il farmacista potrebbe essere considerato responsabile anche per eventuali errori inerenti alla progettazione del *file* o alla configurazione della macchina, aspetti che non rientrano necessariamente nelle sue competenze professionali e che richiederebbero una ridefinizione dei confini di responsabilità e a criteri normativi più dettagliati.²⁴²

²³⁹ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci.* 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006).

²⁴⁰ Englezos K, Wang L, Tan ECK, Kang L, 3D printing for personalised medicines: implications for policy and practice, *International Journal of Pharmaceutics.* 2023; 635:122785. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122785>.

European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

²⁴¹ Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. GUUE L 4 del 7 gennaio 2019, applicabile dal 28 gennaio 2022.

Decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari, in G.U. n. 121 del 26 maggio 2006, Suppl. ord. n. 127.

²⁴² Beer N, Kaae S, Genina N, et al. Magistral Compounding with 3D Printing: A Promising Way to Achieve Personalized Medicine. *Ther Innov Regul Sci* 2023; 57:26–36. DOI:

L'assenza di un modello regolatorio specifico è ancora più significativa se confrontata con quanto previsto dal Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici²⁴³: tale normativa riconosce esplicitamente la figura del dispositivo su misura realizzato tramite stampa 3D e definisce requisiti chiari per la progettazione digitale, la produzione e la tracciabilità. Il confronto suggerisce che un modello simile potrebbe essere adottato anche per i medicinali stampati su misura, introducendo una nuova categoria giuridica capace di colmare il vuoto tra produzione industriale e preparazione magistrale.

Una “forma farmaceutica su misura stampata”, riconosciuta come categoria autonoma, potrebbe garantire maggiore chiarezza, consentendo al legislatore di definire requisiti tecnici, standard di qualità e responsabilità adeguati alla natura specifica della tecnologia.

In definitiva, la collocazione giuridica della stampa 3D non può essere risolta mediante l'applicazione automatica delle norme esistenti; essa richiede piuttosto un ripensamento profondo del concetto stesso di produzione farmaceutica, della relazione tra progettazione digitale e prodotto finale e del ruolo professionale di chi garantisce la qualità del medicinale. Solo attraverso l'elaborazione di una disciplina specifica sarà possibile integrare la tecnologia nella pratica veterinaria in modo sicuro, trasparente e coerente con i principi che regolano la tutela del paziente animale.

5.4 – Criticità normative e responsabilità

L'assenza di una disciplina specificamente dedicata alla stampa 3D in ambito veterinario genera una serie di criticità che non possono essere affrontate ricorrendo esclusivamente alle norme generali sulla preparazione magistrale.²⁴⁴ Le peculiarità tecniche della produzione additiva, infatti, sollevano questioni nuove, che riguardano la natura dei materiali impiegati, la validazione del processo produttivo, la stabilità delle forme farmaceutiche stampate, la documentazione digitale, la tracciabilità delle operazioni e la ripartizione delle responsabilità professionali. Questi elementi, pur appartenendo a un'unica area

<https://doi.org/10.1007/s43441-022-00436-7>

²⁴³ European Parliament and Council. Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. 2017. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. Official Journal of the European Union. 2017.

²⁴⁴ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

concettuale, interagiscono tra loro in modo complesso e rendono difficile l'applicazione delle norme esistenti senza una profonda riflessione sistematica.

Uno dei primi nodi riguarda la qualificazione dei materiali: la stampa 3D di medicinali richiede l'impiego di polimeri, plasticizzanti e aromi che, nella maggior parte dei casi, non sono contemplati nelle farmacopee veterinarie né possiedono uno status regolatorio definito.²⁴⁵

Sebbene la ricerca scientifica abbia dimostrato che molte di queste sostanze sono sicure e idonee alla somministrazione orale, ma l'assenza di specifiche tecniche riconosciute impedisce al farmacista di fare riferimento a standard consolidati per la selezione e la valutazione delle materie prime.

Tale incertezza si riflette direttamente sulla responsabilità professionale, poiché il farmacista che utilizza un materiale privo di riconoscimento formale si assume un onere decisionale significativo, difficilmente comparabile con quello richiesto nella galenica tradizionale e con potenziali implicazioni dirette sul piano della responsabilità professionale. Non meno rilevante è il tema della validazione del processo di stampa: a differenza delle preparazioni manuali, in cui il farmacista può controllare direttamente ogni fase operativa, il processo additivo è profondamente influenzato da variabili tecniche quali temperatura, pressione di estrusione, viscosità dell'inchiostro, velocità di deposizione e spessore degli strati. La letteratura dimostra come la dose finale del medicinale dipenda in modo sensibile da questi parametri e come la loro variazione possa alterare la struttura interna, la consistenza meccanica e il profilo di rilascio del prodotto finito.²⁴⁶

In assenza di linee guida che definiscano quali parametri debbano essere monitorati, quali tolleranze siano accettabili e quali controlli debbano essere effettuati, il farmacista è costretto a elaborare autonomamente criteri di validazione, con un margine significativo di variabilità tra una struttura e l'altra.²⁴⁷

²⁴⁵ Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

²⁴⁶ Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics.* 2020; 12:1-34. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>

²⁴⁷ Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

Il problema della stabilità delle forme stampate rappresenta un'ulteriore criticità: le forme ottenute mediante SSE possono subire modificazioni nel tempo, legate alla perdita di umidità, al rilassamento meccanico della matrice polimerica, alla migrazione dei plastificanti e alla possibile alterazione del profilo di rilascio.²⁴⁸

La normativa vigente non fornisce indicazioni su come determinare la durata di conservazione di un medicinale stampato, né stabilisce test obbligatori di stabilità. Ne deriva che la definizione della *shelf-life* ricade interamente sul farmacista, che può basarsi solo su dati di letteratura o su valutazioni sperimentali interne, difficili da standardizzare.

Un ulteriore livello di complessità riguarda la documentazione del processo: la produzione additiva genera una quantità significativa di informazioni digitali, che includono la versione del *file* utilizzato, i parametri di stampa, le condizioni ambientali e i dati relativi alla macchina. Tale documentazione è essenziale per garantire tracciabilità e qualità, ma non trova collocazione nella normativa esistente, che prevede obblighi documentali costruiti per preparazioni manuali. L'assenza di un quadro chiaro rende difficile stabilire cosa debba essere conservato, per quanto tempo e in quale forma, creando incertezza anche sul piano delle responsabilità in caso di eventi avversi. L'assenza di un sistema di gestione digitale codificato limita la possibilità di effettuare controlli ex post, ovvero di ricostruire e verificare a posteriori le fasi del processo produttivo, compromettendo la piena trasparenza del ciclo produttivo.

La distribuzione delle responsabilità professionali costituisce forse la sfida più delicata: in teoria, la preparazione magistrale attribuisce al farmacista la responsabilità dell'intero processo; tuttavia, il ruolo della componente digitale e l'apporto tecnico della stampante introducono una pluralità di soggetti potenzialmente coinvolti;²⁴⁹ infatti non è chiaro, ad

²⁴⁸ Aina M, Baillon F, Sescousse R, Sanchez-Ballester NM, Begu S, Soulairol I, Sauceau M. From conception to consumption: Applications of semi-solid extrusion 3D printing in oral drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 2025; 674:125436. ISSN 0378-5173. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125436>.

Sjöholm E, Mathiyalagan R, Rajan Prakash D, Lindfors L, Wang Q, Wang X, Ojala S, Sandler N. 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—A Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12):1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121239>

²⁴⁹ Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017; 108:39-50. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

esempio, chi debba rispondere di un errore contenuto nel *file* digitale, né come attribuire la responsabilità di un difetto dovuto a un malfunzionamento della stampante.

Anche il ruolo del veterinario prescrittore può divenire critico nel caso in cui la prescrizione indichi non solo il principio attivo e la dose, ma anche la necessità di utilizzare una forma farmaceutica stampata, incidendo così sul processo produttivo.²⁵⁰ Il modello di responsabilità unitaria tipico della galenica appare ormai inadeguato, mentre si delinea la necessità di una responsabilità condivisa e tracciabile, fondata su protocolli di collaborazione tra veterinario, farmacista e produttore tecnologico.²⁵¹

Nel complesso, la stampa 3D mette in crisi i confini tradizionali tra progettazione, produzione e controllo. Il processo perde la sua linearità convenzionale e diviene circolare e interattiva: la qualità è determinata già nella fase di progettazione digitale, si concretizza durante la stampa e può modificarsi ulteriormente durante la conservazione. Una regolamentazione specifica appare dunque necessaria non solo per garantire la sicurezza dei pazienti animali, ma anche per tutelare i professionisti coinvolti, assicurando loro criteri operativi chiari, standard di qualità condivisi e strumenti giuridici di protezione in un contesto tecnologico in rapida evoluzione.

5.5 – Produzione “near” e “at point-of-care”

L'introduzione della stampa 3D nei contesti di prossimità, come ad esempio le farmacie territoriali e le cliniche veterinarie, ha aperto un dibattito particolarmente rilevante sul possibile superamento del modello distributivo centralizzato, tradizionalmente dominante nella produzione farmaceutica.²⁵²

La possibilità di realizzare medicinali direttamente nel luogo in cui il paziente riceverà la cura costituisce un'evoluzione che richiama, in forma tecnologicamente avanzata, la

²⁵⁰ Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)

²⁵¹ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

²⁵² Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019; 16(10):1081-1094. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.

funzione storica del laboratorio galenico, pur superandola in modo significativo in termini di precisione, complessità progettuale e interdipendenza tra competenze diverse.

Tale modello, definito come produzione *near* o *at point-of-care*, offre una risposta concreta alle difficoltà emerse nei capitoli precedenti riguardo alla necessità di dosaggi personalizzati, all'adeguatezza delle forme di somministrazione e alla scarsa disponibilità di specialità veterinarie in dosaggi ottimizzati per la specie canina.²⁵³

L'aspetto realmente innovativo non risiede unicamente nella collocazione fisica della produzione, ma soprattutto nella ridefinizione dei rapporti tra prescrizione, progettazione e realizzazione della forma farmaceutica.

Nel modello tradizionale, la prescrizione indica il principio attivo, il dosaggio e, talvolta, la forma farmaceutica, mentre la produzione rimane interamente affidata all'industria o al laboratorio galenico. Nel modello *near-patient*, invece, la prescrizione può estendersi a indicare caratteristiche strutturali e funzionali della forma farmaceutica — quali geometria, consistenza e profilo di rilascio — configurando un livello di personalizzazione più avanzato.²⁵⁴ Tale trasformazione impone un dialogo più stretto tra veterinario e farmacista, poiché la personalizzazione non è solo quantitativa ma anche qualitativa e funzionale.

La produzione decentralizzata richiede ambienti di lavoro adeguati alla gestione di processi tecnologicamente complessi, una documentazione più articolata rispetto a quella prevista per le preparazioni galeniche convenzionali e un sistema di controllo qualità capace di monitorare non solo il prodotto finale, ma anche la riproducibilità del processo digitale. Le linee guida europee attualmente disponibili non forniscono ancora criteri specifici per certificare una stampante ad uso farmaceutico, né definiscono in modo univoco

²⁵³ Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, Gonzalez Barcia M, Taherali F, Sánchez-Pintos P, Couce ML, Gaisford S, Basit AW. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019; 567:118497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>.

Sjöholm, E.; Mathiyalagan, R.; Wang, X.; Sandler, N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics* 2022, 14, 1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>

²⁵⁴ Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; 16(10):1081-1094. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.

i parametri da monitorare durante la stampa o le modalità di gestione delle variazioni ambientali che possono incidere sul risultato finale.²⁵⁵

Un ulteriore elemento di complessità deriva dal ruolo del *file* digitale, che diventa il punto di congiunzione tra prescrizione e produzione²⁵⁶; esso contiene le istruzioni operative che la stampante seguirà per realizzare la forma farmaceutica e costituisce, in un certo senso, la formalizzazione tecnica della decisione clinica. Tuttavia, questo elemento non trova una collocazione giuridica definita: non è considerato un ingrediente, non è definito come un dispositivo medico e non è chiarito come debba essere archiviato o protetto, essendo esso stesso un documento ufficiale di produzione. La sua natura digitale, peraltro, apre interrogativi irrisolti anche sulla tutela della proprietà intellettuale, sulla protezione da alterazioni non autorizzate e sulla responsabilità in caso di difetti progettuali.

In assenza di norme specifiche, la produzione *near-patient* si sviluppa in un'area di incertezza normativa, in cui i professionisti sono chiamati ad adottare un approccio prudente. La letteratura scientifica evidenzia come la stampa 3D possa effettivamente migliorare la qualità della cura, permettendo, ad esempio, la realizzazione di *ChewTs* contenenti teofillina, gabapentin o pimobendan, con un grado di personalizzazione della dose difficilmente raggiungibile con le tecniche convenzionali.²⁵⁷ Tuttavia, tali esempi rimangono confinati a studi sperimentali o a contesti pionieristici, proprio perché l'assenza di una cornice formale impedisce l'adozione su larga scala della tecnologia.

In definitiva, la produzione *near* e *at point-of-care* rappresenta una delle direzioni più promettenti per il futuro della medicina veterinaria personalizzata, ma la sua integrazione stabile nella pratica quotidiana richiede un profondo ripensamento delle norme che regolano la qualità, la sicurezza e la responsabilità dei medicinali magistrali.

5.6 – *Prospettive normative future*

²⁵⁵ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

²⁵⁶ Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.

²⁵⁷ Sjöholm, E.; Mathiyalagan, R.; Wang, X.; Sandler, N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing. *Pharmaceutics* 2022, 14, 1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>

Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm.* 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.

Le considerazioni sviluppate nelle sezioni precedenti evidenziano come la stampa 3D rappresenti una tecnologia che, pur essendo già matura sul piano tecnico e scientifico, non abbia ancora trovato un corrispettivo adeguato all'interno dell'ordinamento giuridico veterinario. Tale mancanza non va intesa come semplice ritardo legislativo, ma come il risultato della difficoltà di adattare categorie normative tradizionali a un paradigma produttivo profondamente innovativo.

Se la galenica magistrale si fonda su procedure prevalentemente manuali e su controlli post-produzione, la stampa 3D presuppone un approccio completamente diverso, in cui la qualità del medicinale dipende tanto dagli aspetti formulativi quanto dai parametri digitali e dalle condizioni operative della macchina. Un quadro normativo adeguato non può limitarsi a integrare la tecnologia nei modelli esistenti, ma deve proporre una ricostruzione concettuale capace di dare pieno riconoscimento alle sue specificità.

In tale prospettiva, uno dei temi più discussi riguarda l'eventualità di introdurre una categoria normativa dedicata ai medicinali personalizzati ottenuti mediante stampa 3D²⁵⁸, distinta sia dai prodotti industriali sia dalle preparazioni magistrali tradizionali. Una simile soluzione permetterebbe di definire requisiti tecnici e documentali proporzionati alla tecnologia, evitando sia l'applicazione integrale degli standard industriali, sia un'eccessiva semplificazione tipica della galenica tradizionale. Tale approccio troverebbe un precedente utile nel Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici, che ha già riconosciuto formalmente l'esistenza di dispositivi su misura realizzati tramite tecniche additive e ha stabilito specifici obblighi in materia di progettazione digitale, tracciabilità e responsabilità.²⁵⁹ Il settore farmaceutico veterinario potrebbe trarre ispirazione da questo modello, adattandolo alle peculiarità dei medicinali e introducendo parametri specifici relativi al dosaggio, alla bioequivalenza e alla sicurezza delle forme stampate.

Un ulteriore elemento che dovrà essere affrontato riguarda l'adozione di un paradigma regolatorio basato sul processo, concetto ampiamente sviluppato nel settore umano attraverso le linee guida ICH Q8–Q10.²⁶⁰

²⁵⁸ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

²⁵⁹ European Parliament and Council. Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. 2017. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. Official Journal of the European Union. 2017.

²⁶⁰ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human

Nella produzione additiva, infatti, molte caratteristiche critiche del prodotto — quali microstruttura, distribuzione del principio attivo e profilo di rilascio — dipendono strettamente dalle condizioni operative della stampante. Ne consegue la necessità di un modello che riconosca la centralità del processo e richieda la definizione di parametri critici, la loro validazione e il monitoraggio continuo durante la produzione. Tale approccio, pur ispirato alle logiche industriali, potrebbe essere adattato alla realtà galenica e integrato in un quadro di responsabilità proporzionate alla complessità tecnologica del processo produttivo.

La futura disciplina dovrà inoltre chiarire il ruolo del *file* digitale, elemento imprescindibile della produzione additiva: esso rappresenta la formalizzazione tecnica della decisione clinica e costituisce, di fatto, uno dei principali determinanti della qualità del prodotto. Una regolamentazione adeguata dovrà definire i criteri per la sua archiviazione, la protezione da modifiche non autorizzate, la tracciabilità delle versioni e la responsabilità della sua progettazione.

Un altro aspetto centrale riguarda la necessità di armonizzazione a livello europeo: la stampa 3D, per sua natura, si presta a modelli di condivisione digitale del sapere e a reti di produzione decentralizzate; pertanto, una regolamentazione frammentata, basata su norme nazionali eterogenee, rischierebbe di compromettere non solo la qualità dei medicinali, ma anche la possibilità di sviluppare modelli collaborativi di produzione e di ricerca. Una normativa armonizzata, come quella già avviata nel settore umano con il *Reflection Paper* dell'EMA²⁶¹, permetterebbe di stabilire linee guida comuni, definire criteri minimi di qualità e garantire livelli uniformi di sicurezza in tutti gli Stati membri.

Le prospettive normative future, dunque, non consistono semplicemente nell'aggiungere la stampa 3D all'interno di un elenco di tecniche produttive ammesse, ma nel riconoscerla come una tecnologia in grado di ridefinire l'intero modello di produzione farmaceutica. Affinché ciò avvenga, sarà necessario un impegno coordinato tra istituzioni, comunità

(ICH). *ICH Q8(R2)*: Pharmaceutical Development. Geneva: ICH; 2009.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

(ICH). *ICH Q9*: Quality Risk Management. Geneva: ICH; 2005.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

(ICH). *ICH Q10*: Pharmaceutical Quality System. Geneva: ICH; 2008.

²⁶¹ European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. EMA, 2022.

scientifico, professionisti sanitari e associazioni veterinarie, volto a costruire una disciplina che non sia restrittiva ma abilitante, capace di favorire l'innovazione garantendo al tempo stesso sicurezza, trasparenza, qualità e tracciabilità.

Solo in questo modo la produzione additiva potrà esprimere appieno il proprio potenziale, trasformandosi da innovazione sperimentale a strumento stabile, sicuro e consapevole della pratica clinica moderna.

Conclusioni

L'analisi condotta nel presente elaborato evidenzia come l'evoluzione della tecnologia farmaceutica stia progressivamente orientandosi verso modelli terapeutici sempre più personalizzati. In questo contesto, la stampa 3D rappresenta una delle innovazioni più promettenti nel campo della formulazione farmaceutica, offrendo nuove possibilità nella progettazione e nella produzione di forme farmaceutiche caratterizzate da dosaggi modulabili, geometrie complesse e profili di rilascio controllati.

Nel corso di questo lavoro sono state esaminate le principali tecnologie di stampa 3D applicabili alla produzione di medicinali e il loro potenziale nel superare alcune delle limitazioni dei processi produttivi convenzionali. L'attenzione è stata inoltre rivolta alle forme farmaceutiche solide, evidenziando come, nonostante i numerosi vantaggi, esse presentino limiti in termini di flessibilità posologica e adattabilità alle esigenze individuali.

Tali criticità risultano particolarmente evidenti in ambito veterinario, dove l'elevata variabilità intra-specie, le difficoltà di somministrazione e i problemi di palatabilità rendono spesso inadeguate le formulazioni tradizionali. In questo scenario, la stampa 3D offre prospettive interessanti per lo sviluppo di medicinali personalizzati, progettati in funzione delle specifiche caratteristiche del paziente animale.

Tuttavia, come emerso dall'analisi del quadro normativo, la diffusione di questa tecnologia è attualmente limitata da una mancanza di riferimenti regolatori specifici. L'assenza di una disciplina dedicata comporta l'applicazione di modelli giuridici non pienamente adeguati, con ricadute rilevanti sulla definizione delle responsabilità professionali, sulla gestione dei processi digitali e sulla standardizzazione dei controlli di qualità. In questa prospettiva, la stampa 3D non rappresenta soltanto un'innovazione tecnologica, ma un elemento in grado di mettere in discussione i modelli tradizionali di produzione e distribuzione del medicinale, aprendo la strada a forme di produzione decentralizzata e “*near point-of-care*” sempre più integrate nella pratica clinica.

Alla luce di queste considerazioni, la piena integrazione della stampa 3D nella medicina veterinaria richiederà un'evoluzione coordinata della ricerca scientifica, della pratica professionale e del quadro normativo, al fine di garantire un equilibrio tra innovazione, sicurezza e qualità.

In questo scenario, la stampa 3D potrebbe rappresentare uno degli strumenti chiave per rendere concretamente realizzabile il passaggio da una medicina standardizzata a una medicina realmente personalizzata, ma la sua concreta implementazione dipenderà dalla capacità del sistema sanitario e regolatorio di adattarsi a un paradigma produttivo profondamente nuovo.

Bibliografia

- Adenot CC, Abdelhakim HE, Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022; 77:103841. ISSN 1773-2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103841>.
- Ahmed I, Kasraian K. Pharmaceutical challenges in veterinary product development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002; 54(6):871-82. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(02)00074-1)
- Aina M, Baillon F, Sescousse R, Sanchez-Ballester NM, Begu S, Soulairol I, Sauceau M. From conception to consumption: Applications of semi-solid extrusion 3D printing in oral drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 2025; 674:125436. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125436>.
- Aleo M, Ross S, Becskei C, Coscarelli E, King V, Darling M, Lorenz J. Palatability Testing of Oral Chewables in Veterinary Medicine for Dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*. 2018; 8, 107-118. DOI: [10.4236/ojvm.2018.88011](https://doi.org/10.4236/ojvm.2018.88011).
- Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm Res*. 2016; 33(8):1817-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>.
- Allahham N, Fina F, Marcuta C, Kraschew L, Mohr W, Gaisford S, Basit AW, Goyanes A. Selective Laser Sintering 3D Printing of Orally Disintegrating Printlets Containing Ondansetron. *Pharmaceutics*. 2020; 12(2):110. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020110>
- Alzhrani RF, Fitaihi RA, Majrashi MA, Zhang Y, Maniruzzaman M. Toward a harmonized regulatory framework for 3D-printed pharmaceutical products: the role of critical feedstock materials and process parameters. *Drug Deliv Transl Res*. 2025; 15(12):4501-4518. DOI: [10.1007/s13346-025-01966-x](https://doi.org/10.1007/s13346-025-01966-x)
- Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ, Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study,

International Journal of Pharmaceutics. 2016; 510(1):386-93. ISSN 0378-5173.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.056>.

- Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5th ed. London: Elsevier; 2017.
- Awad A, Fina F, Trenfield SJ, Patel P, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printed Pellets (Miniprintlets): A Novel, Multi-Drug, Controlled Release Platform Technology. Pharmaceutics. 2019; 11(4):148. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040148>.
- Azad MA, Olawuni D, Kimbell G, Badruddoza AZM, Hossain MS, Sultana T. Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. Pharmaceutics. 2020; 12:1-34. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>
- Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. Pharmaceutics. 2022; 14(7):1312. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071312>.
- Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. J Pharm Sci. 2016; 105(9):2527-2544. DOI: [10.1016/j.xphs.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008)
- Bala R, Pawar P, Khanna S, Arora S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. Int J Pharm Investig. 2013; 3(2):67-76. DOI: [10.4103/2230-973X.114897](https://doi.org/10.4103/2230-973X.114897)
- Batchelor HK, Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79(3):405-18. DOI: [10.1111/bcp.12268](https://doi.org/10.1111/bcp.12268)
- Beer N, Kaae S, Genina N, et al. Magistral Compounding with 3D Printing: A Promising Way to Achieve Personalized Medicine. Ther Innov Regul Sci 2023; 57:26–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00436-7>
- Birla S, Angural A, Madathumchalil A, Shende RV, Shastry SV, Mahadevappa M, Shambhu SK, Vishwanath P, Prashant A. Redefining the polypill: pros and

- cons in cardiovascular precision medicine. *Front Pharmacol.* 2023; 14:1268119. DOI: [10.3389/fphar.2023.1268119](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1268119)
- Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, Keene BW, Bonagura J, MacDonald KA, Patteson M, Smith S, Fox PR, Sanderson K, Woolley R, Szatmári V, Menaut P, Church WM, O'Sullivan ML, Jaudon JP, Kresken JG, Rush J, Barrett KA, Rosenthal SL, Saunders AB, Ljungvall I, Deiner M, Bomassi E, Estrada AH, Fernandez Del Palacio MJ, Moise NS, Abbott JA, Fujii Y, Spier A, Luethy MW, Santilli RA, Uechi M, Tidholm A, Watson P. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(6):1765-1779. DOI: [10.1111/jvim.14586](https://doi.org/10.1111/jvim.14586)
 - Chachlioutaki K, Ritzoulis C, Fatouros DG, Karavasili C. Personalized compounded medications for companion animals. *Int J Pharm.* 2025; 683:126107. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2025.126107](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126107)
 - Chu H, Yang W, Sun L, Cai S, Yang R, Liang W, Yu H, Liu L. 4D Printing: A Review on Recent Progresses. *Micromachines (Basel).* 2020; 11(9):796. DOI: [10.3390/mi11090796](https://doi.org/10.3390/mi11090796)
 - Cole ET, Cadé D, Benameur H. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(6):747-56. DOI: [10.1016/j.addr.2007.09.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.09.009)
 - Craven BA, Paterson EG, Settles GS. The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. *J R Soc Interface.* 2010; 7(47):933-43. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0490>.
 - Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Kumar Battu S, Martin C. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2007; 33(9), 909–926. <https://doi.org/10.1080/03639040701498759>
 - Davidson G. Veterinary Compounding: Regulation, Challenges, and Resources. *Pharmaceutics.* 2017; 9(1):5. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9010005>.

- Davies M. Geriatric screening in first opinion practice - results from 45 dogs. *J Small Anim Pract.* 2012; 53(9):507-13. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01247.x>.
- Decreto legislativo 6 aprile 2006, n. 193, Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari, in G.U. n. 121 del 26 maggio 2006, Suppl. ord. n. 127.
- Duncan JC, Page R, Clark J, Seddon G, Slater J, Gill A, Dliiso S, Ohia U, Skoutelis N, Wagner-Hattler L, Baumgartner A, Sprunk A, Kühl P, Bracken L. Acceptability of minitablets in soft food. A randomised cross-over study in children. *Front. Pharmacol.* 2026; 16:1702183. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1702183>
- El Aita I, Breikreutz J, Quodbach J. On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted microsyringe printing. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019; 134:29-36. DOI: [10.1016/j.ejpb.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.008)
- Elçin I, Giridhar A, Taylor LS, Nagy ZK, Reklaitis GV. Dropwise Additive Manufacturing of Pharmaceutical Products for Melt-Based Dosage Forms. *J Pharm Sci.* 2015;104(5):1641–1649. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.24367>.
- Englezos K, Wang L, Tan ECK, Kang L, 3D printing for personalised medicines: implications for policy and practice, *International Journal of Pharmaceutics.* 2023; 635:122785. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122785>.
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the safety of excipients for veterinary medicinal products. London: EMA, 2011.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory requirements for medicinal products prepared by 3D printing. Amsterdam: EMA, 2022.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of 3D printing in the manufacturing of medicinal products. Amsterdam: EMA; 2022.
- European Parliament and Council. Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. 2017. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices. *Official Journal of the European Union.* 2017.

- Fanous M, Gold S, Muller S, Hirsch S, Ogorka J, Imanidis G. Simplification of fused deposition modeling 3D-printing paradigm: Feasibility of 1-step direct powder printing for immediate release dosage form production. *Int J Pharm.* 2020; 578:119124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119124>
- Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, XII edizione, Norme di Buona Preparazione dei medicinali in farmacia (NBP). Roma: Ministero della Salute; 2008.
- Fernández-García R, Prada M, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing. *Pharm Res.* 2020; 37(7):132. DOI: [10.1007/s11095-020-02847-3](https://doi.org/10.1007/s11095-020-02847-3)
- Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW, Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines, *International Journal of Pharmaceutics.* 2017; 529(1-2):285-293. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.082>.
- Fleischer S, Sharkey M, Mealey K, Ostrander EA, Martinez M. Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model. *AAPS J.* 2008; 10(1):110-9. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9011-1>.
- Freeman MK, White W, Iranikhah M. Tablet splitting: a review of weight and content uniformity. *Consult Pharm.* 2012; 27(5):341-52. DOI: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2012.341>.
- Gershanik T, Benita S, Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2000; 50(1):179-188. ISSN 0939-6411. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00089-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00089-8).
- Goole J, Amighi K, 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems, *International Journal of Pharmaceutics.* 2016; 499(1-2):376-94. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>.

- Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014; 476(1-2):88-92. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.044)
- Goyanes A, Madla CM, Umerji A, Duran Piñeiro G, Giraldez Montero JM, Lamas Diaz MJ, Gonzalez Barcia M, Taherali F, Sánchez-Pintos P, Couce ML, Gaisford S, Basit AW. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients. *Int J Pharm.* 2019; 567:118497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118497>.
- Goyanes A, Robles Martinez P, Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015; 494(2):657-663. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.04.069>.
- Hespel AM, Wilhite R, Hudson J. Invited review--Applications for 3D printers in veterinary medicine. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014; 55(4):347-58. DOI: [10.1111/vru.12176](https://doi.org/10.1111/vru.12176)
- Houpt KA. *Domestic Animal Behavior for Veterinarians and Animal Scientists.* 6th ed. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2018.
- 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. DOI: [10.3390/pharmaceutics16040441](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040441)
- Infanger S, Haemmerli A, Iliev S, Baier A, Stoyanov E, Quodbach J. Powder bed 3D-printing of highly loaded drug delivery devices with hydroxypropyl cellulose as solid binder. *Int J Pharm.* 2019; 555:198–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.048>.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human (ICH). ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development. Geneva: ICH; 2009.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q10: Pharmaceutical Quality System. Geneva: ICH; 2008.

- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q9: Quality Risk Management. Geneva: ICH; 2005.
- Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M et al. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res.* 2018; 35:176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2454-x>
- Kállai-Szabó N, Farkas D, Lengyel M, Basa B, Fleck C, Antal I. Microparticles and multi-unit systems for advanced drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2024; 194:106704. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106704](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106704)
- Karakurt I, Aydoğdu A, Çikrikci S, Orozco J, Lin L. Stereolithography (SLA) 3D printing of ascorbic acid loaded hydrogels: A controlled release study. *Int J Pharm.* 2020; 584:119428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119428>.
- Khaled SA, Burley JC, Alexander MR, Yang J, Roberts CJ. 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles. *J Control Release.* 2015; 217:308-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.
- Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breikreutz J, Moeltner A, Bosse HM, Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates—A Randomized Controlled Trial, *The Journal of Pediatrics.* 2015; 167(4):893-896. ISSN 0022-3476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.010>.
- Kyobula M, Adedeji A, Alexander MR, Saleh E, Wildman R, Ashcroft I, Gellert PR, Roberts CJ. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *J Control Release.* 2017; 261:207-215. DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.025)
- Leão J, Winck VL, Petzhold CL, Collares FM, de Andrade DF, Beck RCR. Pimobendan controlled release guar gum printlets: Tailoring drug doses for personalised veterinary medicines. *Int J Pharm.* 2024; 655:124017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124017>.
- Liu F, Ranmal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: similarities and differences in paediatric and geriatric populations.

- Drugs. 2014; 74(16):1871-1889. DOI: [10.1007/s40265-014-0297-2](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2)
- Malkawi WA, AlRafayah E, AlHazabreh M, AbuLaila S, Al-Ghananeem AM. Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms. *Children (Basel)*. 2022; 9(4):488. DOI: <https://doi.org/10.3390/children9040488>.
 - Martinez M, Modric S, Sharkey M, Troutman L, Walker L, Mealey K. The Pharmacogenomics Of P-Glycoprotein and Its Role in Veterinary Medicine. *Journal Of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2008; 31: 285-300. DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.2008.00964>.
 - Martinez PR, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. *Int J Pharm*. 2017;532(1):313-317. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.003>
 - Mathiyalagan R, Westerlund M, Mahran A, Altunay R, Suuronen J, Palo M, Nyman J, Immonen E, Rosenholm J, Monaco E, Wang X. 3D printing of tailored veterinary dual-release tablets: a semisolid extrusion approach for metoclopramide. *RSC Pharmaceutics*, 2025; 2(2), 413-426. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4pm00322e>
 - Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the MDR1 gene. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(8):727-33. DOI: <https://doi.org/10.1097/00008571-200111000-00012>.
 - Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 2013; 35(8):1225-46. DOI: [10.1016/j.clinthera.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.007)
 - Mitra B, Chang J, Wu SJ, Wolfe CN, Ternik RL, Gunter TZ, Victor MC, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 525(1):149-159. ISSN 0378-5173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.037>.
 - Musazzi UM, Khalid GM, Selmin F, Minghetti P, Cilurzo F. Trends in the production methods of orodispersible films. *Int J Pharm*. 2020; 576:118963. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118963>
 - Niemiec BA. Periodontal disease. *Top Companion Anim Med*. 2008; 23(2):72-80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.02.003>.

- Norman J, Madurawe RD, Moore CM, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 108:39-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.001>.
- Obeid S, Madžarević M, Ibrić S. Tailoring amlodipine release from 3D printed tablets: Influence of infill patterns and wall thickness. *Int J Pharm.* 2021; 610:121261. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.121261](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121261)
- Odom TF, Riley CB, Benschop J, Hill KE. Factors Associated with Medication Noncompliance in Dogs in New Zealand. *Animals (Basel).* 2024; 14(17):2557. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani14172557>
- Okafor-Muo OL, Hassanin H, Kayyali R, ElShaer A. 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *J Pharm Sci.* 2020; 109(12):3535-3550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>.
- Oswald H, Sharkey M, Pade D, Martinez MN. Canine gastrointestinal physiology: Breeds variations that can influence drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 97(Pt A):192-203. DOI: [10.1016/j.ejpb.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.09.009)
- Palo M, Długaszewska J, Isaksson J, Laaksonen T, Ketolainen J. Development of Oromucosal Dosage Forms by Combining Electrospinning and Inkjet Printing. *Mol Pharm.* 2017;14(3):808–820. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01054>
- Parramon-Teixido CJ, Rodríguez-Pombo L, Basit AW, Worsley A, Cañete-Ramírez C, Alvarez-Lorenzo C, Cabañas-Poy MJ, Goyanes A. A framework for conducting clinical trials involving 3D printing of medicines at the point-of-care. *Drug Deliv Transl Res.* 2025; 15(9):3078-3097. DOI: [10.1007/s13346-025-01868-y](https://doi.org/10.1007/s13346-025-01868-y)
- Patel, N., Patel, S., & Joshi, A. Multiple Unit Pellet system (MUPS technology) for Development of Modified Release Fast Disintegrating Tablets: A Review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Innovation*, 2017; 6(3). ISSN: 2277-4572. DOI: [10.7897/2277-4572.06352](https://doi.org/10.7897/2277-4572.06352)
- 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. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18010002>
- Prajapati VD, Jani GK, Moradiya NG, Randeria NP. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. *Carbohydr Polym*. 2013; 92(2):1685-99. DOI: [10.1016/j.carbpol.2012.11.021](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.11.021)
 - Priese F, Wiegel D, Funaro C, Mondelli G, Wolf B. Comparison of Mini-Tablets and Pellets as Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Drug Release. *Coatings*. 2023; 13(11):1891. DOI: <https://doi.org/10.3390/coatings13111891>
 - Qian H, Chen D, Xu X, Li R, Yan G, Fan T. FDM 3D-Printed Sustained-Release Gastric-Floating Verapamil Hydrochloride Formulations with Cylinder, Capsule and Hemisphere Shapes, and Low Infill Percentage. *Pharmaceutics*. 2022; 14(2):281. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020281>
 - Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. GUUE L 4 del 7 gennaio 2019, applicabile dal 28 gennaio 2022.
 - Repka MA, Battu SK, Upadhye SB, Thumma S, Crowley MM, Zhang F, McGinity JW. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2007; 33(10), 1043–1057. <https://doi.org/10.1080/03639040701525627>
 - Repka MA, Bandari S, Kallakunta VR, Vo AQ, McFall H, Pimparade MB, Bhargurkar AM. Melt extrusion with poorly soluble drugs - An integrated review. *Int J Pharm*. 2018; 535(1-2):68-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.056>
 - Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Telford R, Basit AW, Gaisford S. 3D Printing of a Multi-Layered Polypill Containing Six Drugs Using a Novel Stereolithographic Method. *Pharmaceutics*. 2019; 11(6):274. DOI: [10.3390/pharmaceutics11060274](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060274)
 - Rodríguez-Pombo L, Awad A, Basit AW, Alvarez-Lorenzo C, Goyanes A. Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing

- in Drug Product Design. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8):1732. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>
- Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *J Control Release*. 2009;134(2):74-80. DOI: [10.1016/j.jconrel.2008.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.11.011)
 - Sadia M, Arafat B, Ahmed W, Forbes RT, Alhnan MA. Channelled tablets: An innovative approach to accelerating drug release from 3D printed tablets. *J Control Release*. 2018; 269:355-363. DOI: [10.1016/j.jconrel.2017.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.022)
 - Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(16):3318. DOI: [10.3390/polym14163318](https://doi.org/10.3390/polym14163318)
 - Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(4):937–948. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1417-0>
 - Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. *J Control Release*. 2021; 332:367-389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.027>.
 - Sjaastad ØV, Hove K, Sand O. *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press; 2010.
 - Sjöholm E, Mathiyalagan R, Lindfors L, Wang X, Ojala S, Sandler N. Semi-solid extrusion 3D printing of tailored ChewTs for veterinary use - A focus on spectrophotometric quantification of gabapentin. *Eur J Pharm Sci*. 2022; 174:106190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106190>.
 - Sjöholm E, Mathiyalagan R, Rajan Prakash D, Lindfors L, Wang Q, Wang X, Ojala S, Sandler N. 3D-Printed Veterinary Dosage Forms—A Comparative Study of Three Semi-Solid Extrusion 3D Printers. *Pharmaceutics*. 2020; 12(12):1239. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121239>
 - Sjöholm E, Mathiyalagan R, Wang X, Sandler N. Compounding Tailored Veterinary Chewable Tablets Close to the Point-of-Care by Means of 3D Printing.

- Pharmaceutics. 2022; 14(7):1339. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071339>.
- Song Y, Peressin K, Wong PY, Page SW, Garg S. Key Considerations in Designing Oral Drug Delivery Systems for Dogs. *J Pharm Sci*. 2016; 105(5):1576-1585. DOI: [10.1016/j.xphs.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.007)
 - Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion Coupled with Fused Deposition Modelling (FDM) 3D Printing for Personalised Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10(4):203. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040203>.
 - Tarrant G, Rai T, Wright A, Street T and Wells K. Using social media listening to identify the real-world challenges faced by dog owners globally when administering oral medications. *Front. Vet. Sci*. 2025; 12:1502236. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1502236>
 - Thakkar R, Pillai AR, Zhang J, Zhang Y, Kulkarni V, Maniruzzaman M. Novel On-Demand 3-Dimensional (3-D) Printed Tablets Using Fill Density as an Effective Release-Controlling Tool. *Polymers*. 2020; 12(9):1872. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12091872>
 - Thombre AG. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56(10):1399-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.02.012>.
 - Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(5):440-451. DOI: [10.1016/j.tips.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.006)
 - Trenfield SJ, Awad A, Madla CM, Hatton GB, Firth J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019; 16(10):1081-1094. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1660318>.
 - U.S. Food and Drug Administration (FDA). Technical considerations for additive manufactured medical products: guidance for industry and FDA staff. Silver Spring (MD): FDA; 2017.

- Uboldi M, Chiappa A, Briatico-Vangosa F, Melocchi A, Zema L. 3D printing of partially-coated floating systems for controlled release of drugs into the stomach. *Int J Pharm.* 2025; 675:125513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125513>.
- Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22:49. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>
- Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs.* 2011; 67(1):26-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x>
- van Riet-Nales DA, Doeve ME, Nicia AE, Teerenstra S, Notenboom K, Hekster YA, van den Bemt BJ. The accuracy, precision and sustainability of different techniques for tablet subdivision: breaking by hand and the use of tablet splitters or a kitchen knife. *Int J Pharm.* 2014; 466(1-2):44-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.031>.
- van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002; 53(2):139-45. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(01\)00228-4](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(01)00228-4).
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003 Jun 28;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419. Erratum in: *BMJ.* 2003; 327(7415):586. DOI: [10.1136/bmj.326.7404.1419](https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419)
- Wang D.; Wang Y.; Wu S.; Lin H.; Yang Y.; Fan S.; Gu C.; Wang J.; Song C. Customized a Ti6Al4V Bone Plate for Complex Pelvic Fracture by Selective Laser Melting. *Materials* 2017; 10:35. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma10010035>
- Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int J Pharm.* 2016;503(1–2):207–212. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.016>.
- 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 Pharmaceuticals: Technology and Applications, Now and Future. *Pharmaceutics.* 2023; 15(2):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416>.

- Wen H, He B, Wang H, Chen F, Li P, Cui M, et al. Structure-based gastro-retentive and controlled-release drug delivery with novel 3D printing. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20(2):68. DOI: [10.1208/s12249-018-1237-3](https://doi.org/10.1208/s12249-018-1237-3)
- Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Glob Health*. 2014; 80(1):24-34. DOI: [10.1016/j.aogh.2013.12.008](https://doi.org/10.1016/j.aogh.2013.12.008)
- Yin HS, Dreyer BP, Ugboaja DC, Sanchez DC, Paul IM, Moreira HA, Rodriguez L, Mendelsohn AL. Unit of measurement used and parent medication dosing errors. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e354-61. DOI: [10.1542/peds.2014-0395](https://doi.org/10.1542/peds.2014-0395)
- Zema L, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *J Pharm Sci*. 2017;106(7):1697–1705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.03.021>
- Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari RV, Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *Int J Pharm*. 2017;519(1–2):186–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.049>.
- Zhao X, Wei W, Niu R, Li Q, Hu C, Jiang S, 3D Printed Intragastric Floating and Sustained-Release Tablets with Air Chambers, *Journal of Pharmaceutical Sciences*.2022; 111(1):116-123. ISSN 0022-3549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.07.010>.
- Zuccari G, Alfei S, Marimpietri D, Iurilli V, Barabino P, Marchitto L. Mini-Tablets: A Valid Strategy to Combine Efficacy and Safety in Pediatrics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(1):108. DOI: [10.3390/ph15010108](https://doi.org/10.3390/ph15010108)

Sitografia

- <https://vetcarenews.com/small-medium-large-dog-size-by-weight-guide/>
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207958s000lbl.pdf
- <https://www.heartlandvetsupply.com/images/Product/medium/Gabapentin-forCatsSoftChewsCOMPOUNDED.jpg>
- <https://www.heartlandvetsupply.com/p-6512-gabapentin-compounded-soft-chews-for-dogs.aspx>
- <https://www.magonlinelibrary.com/doi/full/10.12968/coan.2021.0029>
- <https://www.msdivetmanual.com/pharmacology/pharmacology-introduction/routes-of-administration-and-dosage-forms-of-drugs?utm>
- Mathiyalagan R. Formulation development and characterization of 3D-printed tailored dosage forms for veterinary applications. PhD Thesis, Åbo Akademi University, Turku; 2025. Available at: <https://www.doria.fi/handle/10024/193173>
- World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>