

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA

FORMULAZIONI TOPICHE PERSONALIZZATE: IL RUOLO DELLE TECNOLOGIE DI STAMPA 3D NEL SETTORE COSMETICO

Relatrice:
Prof.ssa Laura Catenacci

Tesi Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Martina Nicolini

Anno accademico 2025/2026

Sommario

Introduzione *4*

CAPITOLO 1: TECNOLOGIE DI STAMPA 3D *6*

1.1 Principi fondamentali e tecniche di manifattura additiva **6**

1.1.1 Tecnologia di stampa a getto d'inchiostro (Inkjet printing) *7*
1.1.2 Fotopolimerizzazione *11*
1.1.3 Modellazione a deposizione fusa (Fused deposition modelling, FDM) *16*
1.1.4 Sinterizzazione laser selettiva (Selective Laser Sintering, SLS) *18*

CAPITOLO 2: SCIENZA DEI MATERIALI PER LA STAMPA 3D COSMETICA *20*

2.1 Polimeri idrofili e biopolimeri per formulazioni topiche **20**

2.1.1 Acido ialuronico *21*
2.1.2 Cellulosa (Nanocellulosa) *22*
2.1.3 Carragenina *24*
2.1.4 Collagene *25*
2.1.5 Gelatina *26*
2.1.6 Alginato *28*
2.1.7 Alcol Polivinilico (PVA) *30*
2.1.8 Polivinilpirrolidone (PVP) *31*

2.2 Polimeri termoplastici e di supporto **32**

2.2.1 Acido polilattico (PLA) *33*

2.3 Ingredienti attivi **34**

2.3.1 Acido salicilico *35*
2.3.2 Acetil-esapeptide 3 (AHP-3) *36*
2.3.3 Resveratrolo *37*
2.3.4 Lignina *38*

2.4 Inchiostri pigmentati ed eccipienti **39**

CAPITOLO 3: AMBITI DI APPLICAZIONE *40*

3.1 Formulazione di maschere e patches **40**

3.2 Prodotti di make-up **47**

CAPITOLO 4: IL RUOLO DELLA STAMPA 3D NELLA VALUTAZIONE CLINICA E NELLA SOSTENIBILITA' *49*

4.1 La Stampa 3D come piattaforma per la ricerca clinica: test di sicurezza ed efficacia **49**

4.1.1 Valutazione della sicurezza *50*
4.1.2 Valutazione della efficacia *51*

4.2 Sostenibilità ambientale ed economia circolare nella stampa cosmetica **52**

4.2.1 Dai polimeri sintetici ai biopolimeri: i nuovi inchiostri per la stampa cosmetica *53*
4.2.2 Riduzione degli sprechi e produzione on-demand *53*

CAPITOLO 5: SFIDE REGOLATORIE, LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE *55*

5.1 Aspetti regolatori e sicurezza del consumatore **55**

5.2 Limiti tecnici ed economici **56**

5.3 Il futuro della cosmetica additiva **60**

Conclusioni ***62***

Bibliografia e Sitografia ***65***

Introduzione

Una delle sfide principali per la formulazione di prodotti ad uso topico è rappresentata dallo strato corneo. Questa struttura funge da barriera naturale ed efficiente contro gli agenti esterni di natura fisica, chimica e microbiologica, impedendone la penetrazione.

Tuttavia, questa sua particolare funzione protettiva limita drasticamente la capacità degli ingredienti funzionali di raggiungere gli strati più profondi dell'epidermide e del derma, dove devono esplicare la loro funzione. Infatti, è stato ampiamente dimostrato che la somministrazione cutanea di formulazioni ad uso topico ha una biodisponibilità inferiore al 2 % della dose totale applicata (1).

Le sostanze funzionali riescono a permeare la cute grazie all'affinità con la componente lipidica intercellulare dello strato corneo (2).

Per questo motivo, le molecole idrofile e ad alto peso molecolare presentano una capacità di permeazione attraverso lo strato corneo limitata, rendendo necessario sviluppare approcci mirati per ottimizzare il rilascio degli ingredienti cosmetici a livello cutaneo. Negli anni sono state introdotte diverse strategie volte a migliorare la permeazione cutanea, come l'impiego di promotori di permeazione (penetration enhancer) e di sistemi di veicolazione cutanea (skin delivery systems), tra cui liposomi, niosomi, nanoparticelle lipidiche, microparticelle polimeriche, patch e sistemi a base di microaghi (3).

In questo contesto la stampa 3D si inserisce come evoluzione tecnologica per la produzione personalizzata di sistemi, che permettano la veicolazione di sostanze ad uso cosmetico, come patch, idrogel e microaghi, che hanno proprio lo scopo di migliorare la penetrazione attraverso lo strato corneo (4).

Questa tecnologia si basa sul concetto della deposizione stratificata di materiali, per ottenere un oggetto solido tridimensionale.

La stampa 3D ha già trovato applicazione in numerosi settori, tra cui l'ambito farmaceutico e biomedico (5), ma solo negli ultimi decenni ne è stato esplorato il possibile impiego anche nel settore cosmetico per il rilascio a livello topico.

Tuttavia, il numero di applicazioni della manifattura additiva per la veicolazione cutanea di ingredienti funzionali risulta ancora limitato.

Il principale ostacolo è rappresentato dalla disponibilità ristretta di materiali sviluppati per la stampa 3D. Tale limite è dovuto al fatto che il processo di solidificazione richiede specifiche proprietà fisico-chimiche, quali fotosensibilità o sensibilità termica. Alcune tecnologie richiedono che l'inchiostro utilizzato per la stampa possieda determinati valori di viscosità, che rientrano in un range ben definito. Un ulteriore ostacolo riguarda l'elevato investimento iniziale necessario per lo scale-up produttivo (6).

Nonostante questi limiti, gli studi recenti presenti in letteratura hanno evidenziato come la stampa 3D rappresenti una tecnologia altamente promettente in ambito cosmetico (7).

CAPITOLO 1: TECNOLOGIE DI STAMPA 3D

1.1 Principi fondamentali e tecniche di manifattura additiva

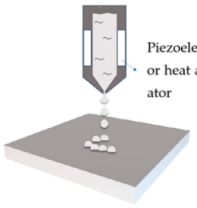
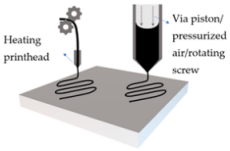
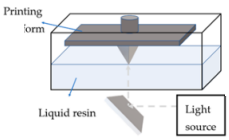
La stampa 3D, nota anche come manifattura additiva (Additive Manufacturing) è un processo di fabbricazione che consiste nella sovrapposizione progressiva di strati successivi di un determinato materiale, in modo da ottenere un oggetto solido e tridimensionale. Inizialmente, viene utilizzato un software CAD (Computer-Aided Design) per progettare la geometria dell'oggetto, successivamente la stampante 3D converte il modello digitale in strati bidimensionali (2D) con uno spessore microscopico; in questo modo, si ha la traduzione di un file digitale in un oggetto fisico (8).

A differenza delle tecniche produttive convenzionali, la tecnologia di stampa 3D (3D printing, 3DP) si distingue per le elevate capacità di personalizzazione e per un processo produttivo integrato in un unico step. Inoltre, la letteratura scientifica evidenzia come in campo cosmetico e dermatologico la manifattura additiva permetta di migliorare il rilascio topico degli ingredienti cosmetici sulla cute, incrementando anche la compliance del consumatore (4).

L'American Society for Testing and Materials *(*ASTM) ha classificato le tecnologie 3DP in sette macrocategorie generali, differenziate in base al meccanismo di deposizione e solidificazione del materiale (9).

Di queste tecnologie 3DP quelle maggiormente impiegate nel settore cosmetico, si raggruppano in tre categorie: stampa a getto d'inchiostro, metodi basati sull'estrusione e metodi basati sulla fotopolimerizzazione (Tabella 1).

Tabella 1: Tecnologie 3DP comunemente utilizzate in campo cosmetico (7).

3DP	Diagramma schematico	Inchiostro	Metodo di stampa
Stampa a getto d'inchiostro		Emulsione	Drop-on-demand controllato dalla testina di stampa
Stampa basata su estrusione		Solid filament	Rullo meccanico con riscaldamento, per estrudere il filamento solido
		Viscous emulsion	Pressione o estrusione meccanica di emulsione viscosa
Fotopolimerizzazione		Resina liquida fotopolimerizzabile	Solidificazione del polimero tramite fotopolimerizzazione, con sorgente luminosa mobile o piattaforma stampa mobile

In ambito cosmetico per la produzione ad esempio di maschere, le tecniche più diffuse sono: la modellazione a deposizione fusa (Fused Deposition Modelling, FDM) e la stereolitografia (Stereolithography, SLA).

Recentemente sono stati utilizzati anche metodi come l'elaborazione digitale della luce (Digital Light Processing, DLP) e la polimerizzazione a due fotoni (Two-photon Polymerisation, TPP).

Per quanto riguarda invece i processi di fabbricazione post-piattaforma, in cui il caricamento degli ingredienti cosmetici avviene su sistemi preformati, si predilige l'uso della stampa a getto d'inchiostro (7).

1.1.1 Tecnologia di stampa a getto d'inchiostro (Inkjet printing)

La stampa a getto d'inchiostro rappresenta la prima metodologia 3DP utilizzata per la produzione di sistemi di rilascio cutaneo.

Il metodo prevede l'impiego di dispositivi generatori di pattern, che hanno lo scopo di controllare la deposizione delle gocce della formulazione liquida (l'inchiostro) su un substrato.
In base alla dimensione e al metodo per ottenere la formazione delle goccioline, la tecnologia può essere a sua volta classificata in diverse tipologie (7,10).

Stampante a getto d'inchiostro continuo (Continuous Inkjet, CIJ)
Questa metodologia si basa sull'espulsione continua da un ugello di un flusso di liquido sul substrato, che prosegue anche quando non è richiesta la deposizione delle goccioline. All'interno del condotto viene generata un'onda di pressione che fa fuoriuscire l'inchiostro, causando la rottura del getto continuo in goccioline di dimensioni inferiori e uniformi. Questa tecnica è caratterizzata da un'alta velocità di deposizione delle goccioline sul substrato, ma allo stesso tempo comporta un grande spreco di inchiostro.
Inoltre, presenta delle limitazioni dovute alla sua bassa risoluzione e agli elevati costi di manutenzione (10,11).

Stampante a getto d'inchiostro drop-on-demand (DoD)
Queste stampanti rilasciano il liquido solo quando è necessario, grazie alla produzione di energia cinetica direttamente all'interno della testina di stampa (che generalmente include dai 100 ai 1000 ugelli), che permette la fuoriuscita delle gocce sul substrato (10,12).
È una tecnologia semplice da utilizzare e offre comunque un'elevata precisione di posizionamento. Viene molto utilizzata in ambito cosmetico, in quanto si riduce notevolmente lo spreco di ingredienti attivi, sieri, pigmenti e fragranze.
In base al tipo di testina utilizzata, si classifica in stampante a getto d'inchiostro DoD termico e a getto d'inchiostro DoD piezoelettrico.
Inoltre, in base alle caratteristiche del substrato ricevente, i processi possono essere suddivisi a loro volta in drop-on-drop o drop-on-solid (10,13).

Stampante a getto d'inchiostro termica (Thermal Inkjet Printer, TIJ)

Il motore di innesco in questo caso è l'energia termica, prodotta da dei resistori presenti nelle testine di stampa.

I resistori a contatto con il liquido producono calore, inducendo la formazione di una bolla al suo interno; la successiva espansione di questa bolla esercita una pressione che spinge un volume controllato di inchiostro fuori dall'ugello, formando la goccia che si depositerà sul substrato.

Il limite principale di questo tipo di stampante è lo stress termico, che la rende inadatta in presenza di sostanze termolabili, che rischiano di degradarsi e perdere la loro efficacia (10,11).

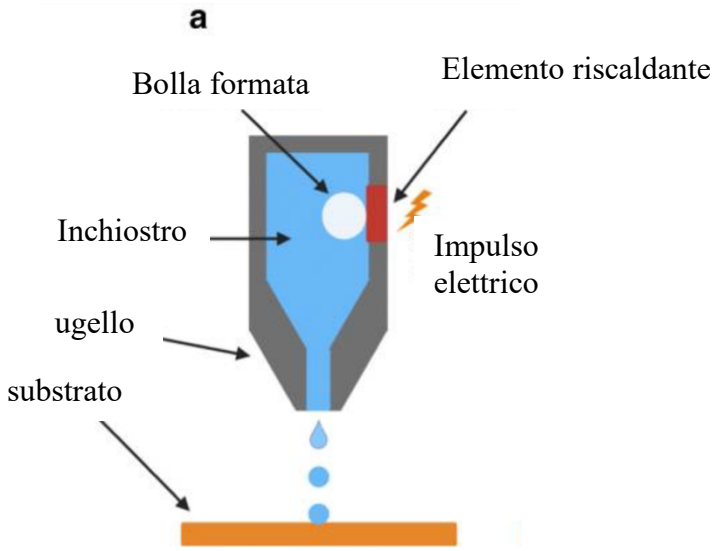


Figura 1. Schema della testina della stampante termica a getto d'inchiostro (10).

Stampante a getto d'inchiostro piezoelettrico (Piezoelectric inkjet printer, PIJ)

In queste stampanti è presente un elemento piezoelettrico che si deforma in risposta a una tensione elettrica. La variazione di volume genera un'onda di pressione, che spinge la goccia di inchiostro al di fuori dell'ugello.

Completato il processo, l'elemento ritorna alla sua forma iniziale e l'ugello viene ricaricato con il liquido, pronto a riattivarsi (10,14).

Operando a temperatura ambiente, questa tecnologia è ideale per attivi termolabili, consentendo l'impiego di fluidi più biocompatibili e meno volatili (10).

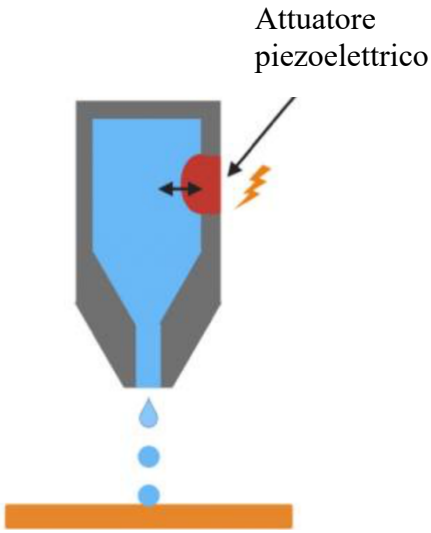


Figura 2. Schema della testina di stampa a getto d'inchiostro piezoelettrico (10)

Stampa a getto di legante (Drop-on-Powder, DoP)

La stampa a getto di legante è una tecnologia che deriva direttamente dalla tecnologia a getto di inchiostro. La testina di stampa utilizzata in questo sistema può sfruttare sia la tecnologia termica sia quella piezoelettrica.

Il sistema prevede un letto di polvere predistribuito su cui viene depositato un liquido legante mediante il movimento lungo gli assi x-y della testina di stampa. La polvere così bagnata inizia a indurirsi mediante la formazione di ponti leganti o la parziale dissoluzione e ricristallizzazione formando lo strato.

Una volta completato il singolo strato, la piattaforma si abbassa lungo l'asse z, mentre il serbatoio della polvere si solleva.

Tramite un rullo viene ridistribuito un nuovo strato di polvere, al di sopra di quello appena consolidato, ripetendo il ciclo fino al completamento dell'oggetto tridimensionale.

Al termine del processo, l'oggetto viene estratto e ripulito dal materiale in eccesso; spesso si eseguono trattamenti termici per eliminare gli eventuali residui di solventi (10).

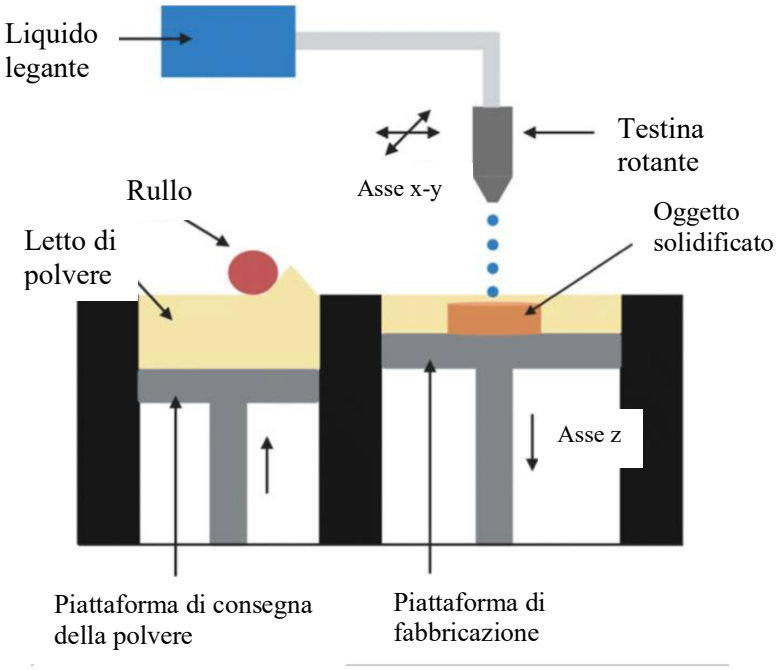


Figura 3. Schema della stampa a getto di legante (10).

In ambito cosmetico, le tecnologie inkjet trovano applicazione nella produzione di sistemi di rilascio cutaneo, caricati con ingredienti funzionali e per il rivestimento di microaghi cutanei (7).

1.1.2 Fotopolimerizzazione

Il principio alla base di questo processo è la solidificazione selettiva di resine liquide reattive mediante esposizione a sorgenti luminose, principalmente laser o radiazioni ultraviolette (UV) a specifiche lunghezze d'onda. L'esposizione alla luce attiva una reazione di polimerizzazione e reticolazione radicalica, che crea il primo strato solido (9).

Successivamente, la piattaforma si abbassa a una profondità pari allo spessore dello strato appena creato e la luce UV penetra oltre la superficie, solidificando e saldando lo strato inferiore con quello superiore.
In generale questo tipo di tecnica permette una scelta limitata di materiali, oltre a presentare una certa criticità legata alla potenziale tossicità dei residui monomerici e dei fotoiniziatori. Tuttavia, le tecniche di fotopolimerizzazione trovano ampio uso nello sviluppo di dispositivi medici, nell'ingegneria dei tessuti e in ambito cosmetico, in particolare per la produzione di patch e maschere facciali (7).
I parametri che possono influenzare il processo sono il tempo di esposizione, la potenza della sorgente luminosa, il materiale di stampa e la concentrazione del fotoiniziatore (15).

Stereolitografia (Stereolithography, SLA)
La Stereolitografia è la prima tecnologia basata sulla fotopolimerizzazione che verrà illustrata.
La tecnologia prevede la solidificazione controllata di una resina liquida tramite l'irraggiamento con un raggio laser UV, che può essere posizionato sia sotto la stampante (configurazione bottom-up), che sopra la piattaforma mobile (configurazione top-down).
Il processo inizia con la fotopolimerizzazione del primo strato, che è stato tracciato sui piani x e y, ad opera del laser che viene guidato da specchi a scansione.
Quando lo strato solidifica aderisce alla piattaforma di lavoro, la quale si muove lungo l'asse z di una distanza pari allo spessore del singolo strato.
Questo movimento nei sistemi bottom-up avviene verso il basso, mentre per quanto riguarda quelli top-down, la piattaforma si muove verso l'alto.
A questo punto, viene depositato un nuovo strato di resina su quello appena indurito, in modo da continuare a stratificare progressivamente e costituire l'oggetto. Una volta terminata la stampa, l'oggetto viene immerso in alcol per rimuovere i residui di resina in eccesso non polimerizzata.

Infine, il prodotto viene posto in un forno UV, in modo da completare il grado di reticolazione e ottimizzare le proprietà meccaniche (10,13).

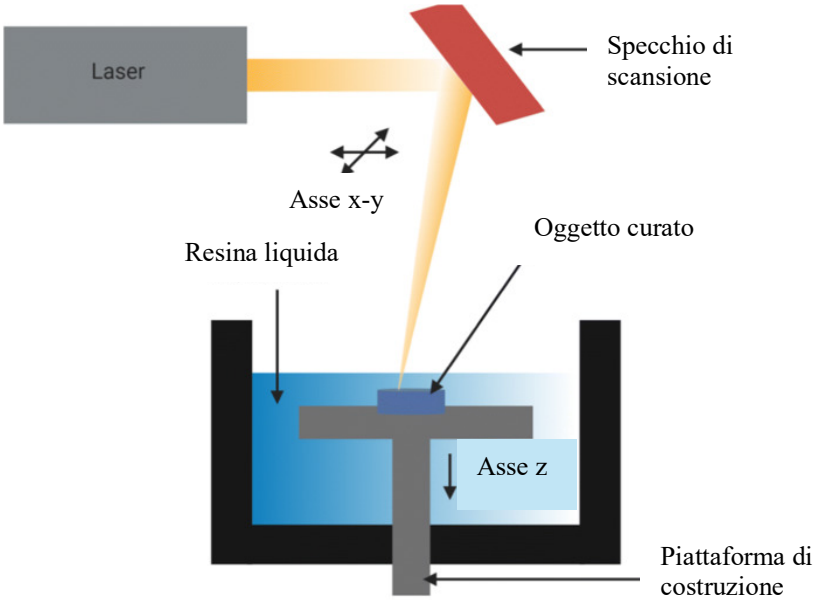


Figura 4. Schema della stereolitografia (10).

Queste procedure post-stampa, volte a eliminare sostanze potenzialmente tossiche, rappresentano un importante limite operativo, in quanto richiedono tempo aggiuntivo e l'utilizzo di solventi organici. L'utilizzo di questi solventi potrebbe rappresentare una criticità in termini di biocompatibilità cutanea del prodotto cosmetico finito (7).

Inoltre, i materiali che vengono utilizzati devono avere proprietà di fotoreticolazione (10).

Di contro, la tecnica SLA è caratterizzata da alta risoluzione e assenza di stress termico, risultando particolarmente idonea per la veicolazione di ingredienti termolabili (4).

In ambito cosmetico, questa tecnologia viene utilizzata nella produzione di idrogel, come ad esempio patch e maschere per il viso. In particolare, gli idrogel ad alto contenuto acquoso, possono essere stampati tramite SLA aggiungendo acqua direttamente alla resina, in quanto le matrici riescono a intrappolarla all'interno della loro struttura tridimensionale (5).

Uno studio effettuato da Goyanes et al. nel 2016, ha confrontato la tecnologia SLA con la modellazione a deposizione fusa (FDM) nella produzione di un patch caricato di acido salicilico, una sostanza funzionale ampiamente usata nel settore cosmetico per le sue azioni cheratolitiche e purificanti.
Nella formulazione stampata mediante la tecnica di stereolitografia, l'ingrediente è stato disperso in una miscela liquida di polietilene glicole diacrilato (PEGDA) e polietilene glicole (PEG).
Lo studio ha dimostrato che le matrici stampate tramite SLA sono caratterizzate da una risoluzione migliore, una finitura più liscia e flessibile, e anche da una capacità di carico dell'ingrediente più elevato. Inoltre, l'assenza di alte temperature, tipiche della tecnica FDM, garantisce la stabilità chimica dell'ingrediente funzionale, garantendone un rilascio ottimale (16).

Elaborazione digitale della luce (Digital Light Processing, DLP)
La tecnologia di elaborazione digitale della luce è una tecnica molto simile alla stereolitografia, ma si differenzia principalmente per la sorgente luminosa impiegata.
Generalmente viene utilizzata una lampada ad arco combinata con un display a cristalli liquidi ad alta definizione, che ha lo scopo di proiettare l'intera immagine sulla superficie della resina fotopolimerica.
Rispetto alla SLA, il processo DLP è più veloce, in quanto l'irraggiamento e la fotopolimerizzazione avvengono in un unico passaggio (7).
Nel settore cosmetico e dermatologico la DLP è stata sfruttata per la produzione di microaghi cosmetici per la rigenerazione cutanea. Successivamente i microaghi vengono rivestiti con ossido di zinco e argento, noti per le loro proprietà antimicrobiche e lenitive (17).
Nonostante la DLP sia vantaggiosa in termini di velocità, presenta significative criticità nel caricamento di ingredienti cosmetici nella resina. Inoltre, è sempre più difficile trovare materiali da stampa fotopolimerici che siano sicuri e non tossici per l'applicazione cutanea (7).

Produzione ad interfaccia liquida continua (Liquid Interface Production, CLIP)

A differenza dei metodi precedentemente illustrati, la tecnologia di produzione ad interfaccia liquida continua (CLIP) si distingue perché non lavora strato su strato, ma prevede una solidificazione continua della resina tramite la radiazione ultravioletta, eliminando i tempi di attesa tra uno strato e l'altro.

La radiazione UV entra attraverso una finestra permeabile all'ossigeno e irradia il liquido. La presenza di ossigeno inibisce localmente la polimerizzazione radicalica, creando delle "zone morte" liquide sul fondo del serbatoio, con lo scopo di rendere difficoltosa l'adesione della resina e permettere la fotopolimerizzazione continua solo nelle aree prestabilite (18).

Questo processo è caratterizzato da un'elevata velocità di stampa e alta risoluzione, ma presenta degli elevati costi produttivi rispetto alle altre tecnologie

Nel settore cosmetico, la CLIP è particolarmente all'avanguardia nella realizzazione di sistemi rilascio controllato di ingredienti attivi sulla cute. Tra questi rientrano patch e maschere dotate di microaghi in grado di veicolare complessi proteici e sieri concentrati (7).

Polimerizzazione a due fotoni (Two-photon Polymerisation, TPP)

La polimerizzazione a due fotoni TPP è una tecnologia di stampa 3D che sta rivoluzionando il settore cosmetico, utilizzata per creare microstrutture e nanostrutture tridimensionali complesse. È un processo ad alta risoluzione, che permette la stampa di oggetti con dettagli inferiori ai 100 nm.

Il meccanismo di stampa si basa sull'utilizzo di un raggio laser a impulsi brevi dell'ordine dei femtosecondi (10^{-15} s), capace di stampare l'oggetto 3D in un unico passaggio. Ciò consente la produzione di aghi microscopici cavi o pieni, in grado di veicolare ingredienti funzionali senza provocare dolore (17).

Ad oggi, la produzione si concentra sullo sviluppo e l'impiego di polimeri biocompatibili con la cute (19).

Grazie a questa estrema precisione, la TPP viene considerata la tecnologia più promettente per la microfabbricazione di sistemi di rilascio, nonostante condivida con la SLA e la DLP le medesime limitazioni legate alla potenziale citotossicità dei fotoiniziatori e alla scarsità di monomeri approvati per uso cosmetico (7).

1.1.3 Modellazione a deposizione fusa (Fused deposition modelling, FDM)

Le tecnologie di stampa 3D basate sull'estrusione prevedono la fusione del materiale, che viene fatto uscire tramite degli ugelli sulla testina di stampa in movimento. Il materiale si deposita così in strati sottili, che raffreddandosi si saldano dal basso verso l'alto fino a completare l'oggetto (10).

La modellazione a deposizione fusa (FDM) rappresenta la tecnica basata su estrusione maggiormente diffusa, utilizzata anche nell'industria farmaceutica, per la produzione di capsule e compresse (7).

Il processo inizia producendo dei filamenti polimerici caricati con gli ingredienti attivi, che in un contesto cosmetico comprendono prevalentemente antiossidanti, vitamine o agenti idratanti.

Dopo aver inserito il materiale nella stampante, questo viene riscaldato fino al raggiungimento della temperatura di fusione in modo da poter essere estruso tramite l'ugello.

La testina di stampa si muove seguendo un percorso raster, ovvero un determinato movimento a griglia guidato dalla stampante, depositando il primo strato dell'oggetto.

Per proseguire con gli strati successivi, la piattaforma si abbassa lungo l'asse z per lasciare lo spazio ai nuovi strati, che si sovrappongono e si saldano grazie al raffreddamento del filamento (10).

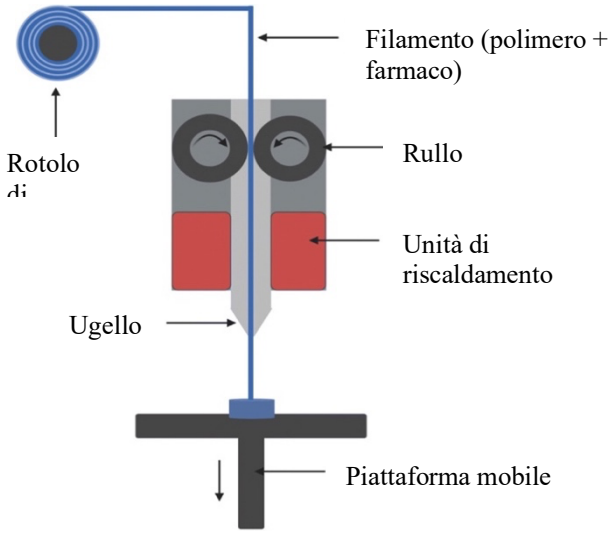


Figura 5. Schema della modellazione a deposizione fusa (10).

L'FDM viene di solito combinata con la tecnica di estrusione a caldo fuso (Hot melt extrusion, HME), che prevede la fusione di un polimero idrofilo e la successiva miscelazione o dispersione degli ingredienti funzionali, in modo tale da evitare una fase di rivestimento separata (20).

Tuttavia, trattandosi di un processo basato sulla fusione, l'uso di ingredienti termolabili potrebbe essere un'importante criticità formulativa.

Per quanto riguarda l'industria cosmetica, la letteratura descrive l'applicazione dell'estrusione 3DP basata sulla fabbricazione di prodotti make-up (rossetti) personalizzati (21), oltre che nella produzione di patch o supporti polimerici

I principali fattori che possono influenzare il processo di stampa sono: il materiale di stampa, il diametro dell'ugello, la pressione di estrusione, la velocità di alimentazione, la temperatura di stampa e lo spessore dello strato.

Questo tipo di stampanti hanno il vantaggio di essere economiche, versatili e facili da usare. Di contro, la limitazione principale è la bassa risoluzione, influenzata dalle dimensioni dell'ugello, e il rischio di deformazione o collasso dell'oggetto, durante la fase di raffreddamento.

Nel caso di geometrie con superfici curve, inclinate o semisferiche, la bassa risoluzione può causare l'effetto scale-stepping, o effetto a gradino, che visivamente e al tatto si traduce in una ruvidità superficiale (7).

1.1.4 Sinterizzazione laser selettiva (Selective Laser Sintering, SLS)

La sinterizzazione laser selettiva (SLS) prevede l'utilizzo dell'energia termica prodotta da un raggio laser per fondere e agglomerare particelle di polvere, in modo che solidificandosi strato dopo strato costituiscono progressivamente l'oggetto tridimensionale.

Il processo prevede all'inizio la distribuzione uniforme sulla piattaforma della polvere mediante l'utilizzo di una pala a rulli.

Il materiale viene preriscaldato a una temperatura appena al di sotto della temperatura di fusione del polimero. Il laser così colpisce la polvere lungo il piano bidimensionale e la sinterizza nei punti stabiliti dal modello del file 3D.

A questo punto la piattaforma si abbassa di una distanza equivalente allo spessore desiderato dello strato e il processo si ripete.

Il rullo stende un nuovo strato di polvere, che viene fuso dal laser al di sopra della sezione precedentemente sinterizzata, garantendone la saldatura termica. Il ciclo prosegue fino al completamento dell'oggetto finale.

Dopo la fase di raffreddamento, il prodotto viene ripulito dalla polvere non polimerizzata in eccesso manualmente, oppure mediante setacciatura.

Sebbene la SLS preveda la possibilità di riciclare la polvere per evitare sprechi, il riutilizzo può comportare la degradazione termica dovuta al riscaldamento ripetuto e di conseguenza un consolidamento non ottimale delle particelle di polvere (22).

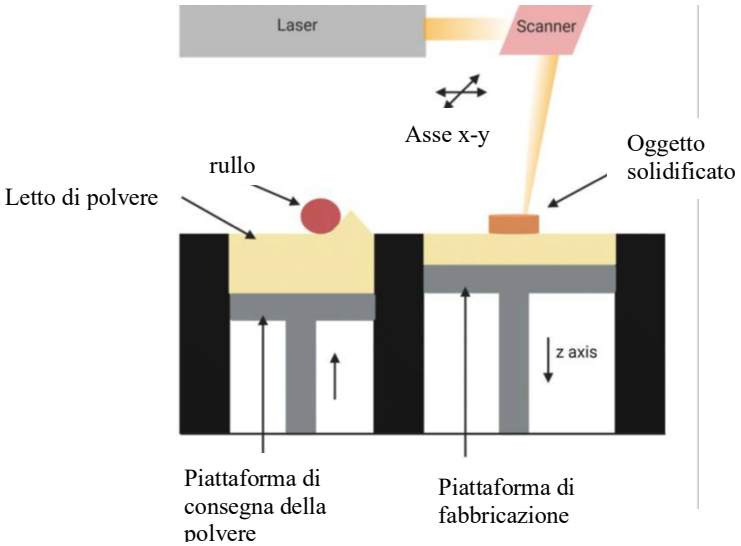


Figura 6. Schema della sinterizzazione laser selettiva (10).

La sinterizzazione laser è un processo rapido, che realizza l'oggetto in un unico passaggio, e non richiede l'uso di solventi chimici organici, che potrebbero rappresentare un rischio per la salute dell'utilizzatore finale. Inoltre, il laser fornisce un'alta risoluzione producendo oggetti con dettagli definiti (23).

Un ulteriore vantaggio è l'assenza di un supporto aggiuntivo, in quanto è la stessa polvere in eccesso non sinterizzata, che circonda l'oggetto, che funge da sostegno meccanico durante la crescita della struttura (10).

Sebbene la tecnica SLS trovi ampia diffusione nel settore farmaceutico per la formulazione di forme farmaceutiche solide, nel settore cosmetico viene utilizzata per l'ingegnerizzazione di applicatori e componenti del packaging primario.

Per esempio, un caso di rilievo globale riguarda la produzione industriale su larga scala di applicatori per il make-up degli occhi, mediante questa tecnologia.

Attraverso questa tecnologia è stato infatti possibile progettare un applicatore caratterizzato da una microarchitettura alveolata con micro-cavità millimetriche integrate nelle setole di poliammide (nylon). Tale geometria permette il rilascio omogeneo del mascara sulle ciglia, prevenendo la formazione di grumi (24).

CAPITOLO 2: SCIENZA DEI MATERIALI PER LA STAMPA 3D COSMETICA

I patch cutanei e le matrici di microaghi rappresentano i principali sistemi per il rilascio cutaneo di ingredienti cosmetici, sviluppati tramite le tecnologie di stampa 3D (3DP).
Il presente capitolo analizza i materiali principalmente impiegati nella loro formulazione, focalizzandosi in modo particolare sull'impiego di biopolimeri.
I biopolimeri sono polimeri di origine naturale o sintetica biodegradabili e biocompatibili che vengono usati nello sviluppo di cosmetici sostenibili.
Oltre ai vantaggi legati alla sostenibilità, questi materiali presentano un'elevata flessibilità e proprietà viscoelastiche ideali per garantire un'ottima adesione alla cute. Inoltre, talvolta alcune di queste sostanze hanno anche un effetto antibatterico.
Tuttavia, l'uso di queste matrici presenta alcune criticità, tra cui una cinetica di rilascio degli ingredienti funzionali, talvolta ridotta e non omogenea (7).

2.1 Polimeri idrofili e biopolimeri per formulazioni topiche

I polimeri idrofili costituiscono una classe fondamentale di materiali per la realizzazione di formulazioni topiche tramite la stampa 3D.
Sono macromolecole caratterizzate da un'elevata affinità per l'acqua, grazie alla presenza di gruppi funzionali polari o ionici in grado di formare legami idrogeno con le molecole d'acqua.
Con l'incorporazione dell'acqua all'interno della loro struttura, questi materiali formano degli idrogel tridimensionali o matrici polimeriche idrate in grado di trattenere elevate quantità di acqua, garantendo un'elevata biocompatibilità con il tessuto cutaneo.

Nei patch cutanei e nelle maschere in gel, questi polimeri fungono da matrici idratanti e veicolanti, che grazie all'azione occlusiva, favoriscono la permanenza degli ingredienti funzionali sulla cute, migliorando l'idratazione e permeazione.
Nei microaghi, invece, vengono impiegati polimeri idrosolubili o idrogel, come l'acido ialuronico, che hanno lo scopo di garantire una resistenza meccanica iniziale sufficiente per permetterne l'applicazione e la penetrazione nello strato corneo, per poi dissolversi a contatto con i fluidi interstiziali dell'epidermide in modo da rilasciare gradualmente le sostanze in essi veicolate (7).

2.1.1 Acido ialuronico

L'acido ialuronico rappresenta uno dei biopolimeri maggiormente impiegato nella formulazione dei microaghi cosmetici dissolventi, sia come ingrediente funzionale con azione idratante, sia come matrice veicolante per altre sostanze con funzione cosmetica sulla cute.
È il biopolimero d'elezione per queste strutture, grazie alla sua elevata viscoelasticità, bassa immunogenicità, alta idrofilia, biocompatibilità e biodegradabilità.
Inoltre, stimola la produzione di collagene, favorendo a un'idratazione profonda, effetti anti-invecchiamento, antirughe e di rigenerazione della cute.
L'acido ialuronico ad alto peso molecolare garantisce una maggiore capacità di rigonfiamento (swelling), permettendo un effetto idratante superiore rispetto all'acido ialuronico a basso peso molecolare. Infatti, è stato dimostrato da Jang et al. nel 2020, che a parità di dimensione dei microaghi l'impiego di acido ialuronico ad alto peso molecolare migliora la densità cutanea, l'elasticità e di conseguenza riduce i segni delle rughe sulla pelle (25).
Un altro parametro da tenere in considerazione è il grado di reticolazione. Lo studio di Zhang et al. nel 2021, evidenzia come la combinazione di acido ialuronico con etere di 1,4-butandiolo diglicidil etere (BDDE) aumenti il grado di cross-

linking, che si traduce in microaghi di dissoluzione dotati di maggiore stabilità e con un tempo di permanenza e di rilascio sulla cute più prolungato (26).
Infine, l'acido ialuronico consente lo sviluppo di idrogel policomplessi tramite estrusione, ideali sia per il trattamento e la guarigione delle ferite, sia per l'ottenimento di sistemi avanzati in grado di controllare il rilascio in maniera graduale di attivi funzionali per la pelle (27).

2.1.2 Cellulosa (Nanocellulosa)

La nanocellulosa è un polimero idrofilo e sostenibile di origine naturale, ampiamente utilizzato nella produzione di matrici idrogel destinate alla produzione di maschere e cerotti cosmetici.
Questo biopolimero è caratterizzato da una complessa struttura tridimensionale e altamente porosa. Questa organizzazione non solo permette di inglobare grandi quantità di acqua, nettamente superiori rispetto al suo peso in forma anidra, ma consente anche l'incorporazione all'interno di ingredienti con funzione cosmetica, controllandone il rilascio graduale sulla superficie cutanea.
Come sostenuto nello studio di Rees et al. nel 2015, la nano cellulosa dimostra un'efficacia nel contrastare la proliferazione di agenti patogeni, come lo *Pseudomonas aeuroginosa*.
In ambito cosmetico, questa spiccata attività antimicrobica risulta importante sia per preservare la stabilità microbiologica del cerotto, senza ricorrere all'aggiunta di conservanti; sia per la formulazione di cosmetici coadiuvanti nel trattamento di cuti impure a tendenza acneica o con barriera cutanea compromessa, proteggendo il tessuto da infezioni e stress ambientali.
Questo polimero non è citotossico, quindi presenta un buon profilo di sicurezza per l'applicazione topica, anche su pelli reattive e sensibili.
Inoltre, la combinazione tra carbossimetilazione della nanocellulosa e la successiva ossidazione con periodato permette la produzione di un film omogeneo con nanofibrille corte, con una larghezza inferiore a 20 nm e una lunghezza

inferiore a 200 nm. Le ridotte dimensioni di queste strutture conferiscono al materiale ottime proprietà reologiche, ideali per l'impiego come bioinchiostro nella stampa di patch porosi ed elastici (28).

Tali caratteristiche di elasticità e fluidità del gel sono ideali in ambito cosmetico, per avere un effetto "seconda pelle", che favorisce l'adesione della maschera o del cerotto alle curve del viso, creando un film occlusivo ad alta tenuta.

Un ulteriore fronte applicativo della nanocellulosa riguarda la fotoprotezione cutanea. Nello studio condotto da Mendoza et al. nel 2021, viene illustrato come i nanocristalli di nanocellulosa possano essere ingegnerizzati mediante funzionalizzazione con il diethyl sinapate per agire come filtri UV di origine naturale.

Questa modificazione permette alla matrice di assorbire le radiazioni ultraviolette, offrendo allo stesso tempo una attività antiossidante.

L'incorporazione di questi nanocristalli di nanocellulosa nei cerotti cutanei consente di proteggere la cute dal foto-invecchiamento e dallo stress ossidativo indotto dalle radiazioni solari (29).

Infine, questo materiale viene spesso utilizzato per la sua sostenibilità, poiché proviene da fonti naturali rinnovabili come la cellulosa vegetale. Inoltre, i processi di modifica chimica al fine di ottenere un'ossidazione controllata evitano l'utilizzo di polimeri sintetici potenzialmente tossici e inquinanti (28).

I nanomateriali cellulosici, come i nanocristalli o le nanofibrille di cellulosa rappresentano una rivoluzione nell'ambito della manifattura additiva, in quanto sono valide alternative a polimeri sintetici derivati dal petrolio comunemente utilizzati come modificatori reologici e texturizzanti nei cosmetici.

La tecnica di manifattura additiva che viene usata generalmente è la stampa 3D mediante estrusione, nota come Direct Ink Writing.

La nanocellulosa in forma cristallina è caratterizzata da un alto modulo di Young, che si traduce in alta resistenza alla deformazione meccanica, pur mantenendo contestualmente proprietà pseudoplastiche (shear-thinning). All'interno dell'ugello, il gel subisce uno sforzo di taglio, che ne riduce temporaneamente la

viscosità, permettendogli di fluire facilmente, ma una volta depositato sul substrato recupera la sua viscosità originaria mantenendo la forma stampata.
Il processo di scrittura diretta può essere successivamente accoppiato a un processo di liofilizzazione (freeze-drying), per rimuovere il solvente acquoso per sublimazione e prevenire il collasso della struttura (30).

2.1.3 Carragenina

La carragenina è un polisaccaride solfato di origine naturale che viene estratto da alcune specie di alghe rosse, come *Chondrus crispus.*
Questo polimero è biodegradabile, rinnovabile, sicuro e a basso costo. Inoltre, presenta buone proprietà viscoelastiche che ne giustificano l'utilizzo come stabilizzante e addensante per emulsioni. In particolare, è un polisaccaride impiegato per la formazione di idrogel, grazie alla sua capacità di gelificazione termoreversibile.
La carragenina viene usata come inchiostro nel metodo di stampa 3D basato su estrusione.
Nello studio condotto da Diañez et al. nel 2019 viene descritto il processo di gelificazione *in situ* di una dispersione acquosa di κ-carragenina. Il meccanismo di gelificazione si struttura in due fasi, che iniziano con la formazione di dimeri elicoidali: durante l'aggregazione delle due eliche, le catene molecolari si estendono e si associano ad altre molecole, creando una rete tridimensionale.
Il processo prevede un iniziale aumento della temperatura in un intervallo tra 40°C e 60°C che favorisce l'idratazione e il rigonfiamento delle particelle, con conseguente aumento della viscosità. Successivamente, tra 70°C e 80°C, la viscosità diminuisce, poiché le catene polimeriche assumono una conformazione a gomitoli disordinata (random coil), che raffreddandosi si riordinano progressivamente con formazione del reticolo del gel.
Nei metodi convenzionali, la formazione del gel prevede tempi di agitazione e riscaldamento più lunghi, seguiti da un lento raffreddamento.

Grazie al metodo di stampa 3D, il processo viene ottimizzato. La stampante viene modificata per alimentare la soluzione a bassa viscosità direttamente nell'ugello dell'estrusore. Contestualmente, un sistema a convenzione forzata distribuisce un flusso d'aria accelerando il raffreddamento. In questo modo la κ-carragenina si struttura all'istante all'uscita dell'ugello, permettendo la formazione dell'oggetto strato dopo strato senza collassare (31).

Tuttavia, l'impiego della sola κ-carragenina nella tecnica di manifattura additiva presenta dei limiti. Prima di tutto le strutture che vengono stampate in 3D risultano instabili dal punto di vista meccanico, tendendo a perdere la propria forma e a collassare. Inoltre, la temperatura di gelificazione elevata può degradare gli ingredienti cosmetici termolabili, come alcune vitamine e antiossidanti, durante la fase di preparazione dell'inchiostro. Per ovviare a queste criticità, lo studio condotto da Boonlai et al. nel 2022 illustra lo sviluppo di un sistema di inchiostro ibrido, combinando la κ-carragenina e la metilcellulosa, che a differenza della carragenina gelifica all'aumentare della temperatura.

I due polimeri vengono miscelati, in particolare allo 0,3 % p/p di κ-carragenina e al 7 % p/p di metilcellulosa, per formare un idrogel in grado di strutturarsi alla temperatura corporea di 37 °C.

Per ottimizzare ulteriormente le prestazioni di questo inchiostro vengono aggiunti lo 0,1 % p/p di cloruro di potassio, che promuove la trasformazione della carragenina nella conformazione a doppia elica; e nanocristalli di cellulosa al 2 % p/p e al 4 % p/p, per aumentare la resistenza alla compressione. Tali cristalli, infatti, si legano tramite legami a idrogeno alla matrice dell'idrogel rafforzando la struttura (32).

2.1.4 Collagene

Il collagene è una delle principali proteine strutturali del nostro corpo, con funzione di conferire sostegno, elasticità e resistenza meccanica a tessuti come

cute, cartilagini, ossa e tendini: nel corpo umano sono presenti 28 diversi tipi di collagene.

Si tratta di un materiale biocompatibile, con bassa immunogenicità, biodegradabile e altamente solubile a pH neutro. Grazie a queste proprietà viene impiegato come bio-inchiostro nella stampa 3D per la realizzazione di maschere cutanee e patch cosmetici.

Tramite una tecnologia basata sull'estrusione si ottiene una matrice porosa, che è perfetta per fungere da sistema di veicolazione per ingredienti con funzione idratante e antiossidante. Questi ingredienti vengono dispersi in modo omogeneo con l'inchiostro, rimanendo intrappolati nella rete polimerica.

Nel momento dell'applicazione sulla cute questi sistemi sfruttano l'effetto occlusivo e la capacità di ritenzione idrica, per migliorare l'adesione del cerotto alla cute, modulando di conseguenza l'assorbimento degli ingredienti funzionali e ottimizzando l'efficacia del trattamento cosmetico (33).

2.1.5 Gelatina

La gelatina è una miscela di macromolecole proteiche idrosolubili e deriva dall'idrolisi parziale e rottura incompleta dei legami di reticolazione del collagene.

Dal punto di vista tecnologico, questo biopolimero presenta alcuni limiti: risulta infatti molto fragile da un punto di vista meccanico con tendenza alla deformazione e alla rottura, oltre a mostrare un basso punto di fusione e scarsa stabilità termica.

Per ovviare a queste criticità, si ricorre a modifiche fisico-chimiche, al fine di aumentarne la resistenza strutturale.

Una delle strategie più innovative è rappresentata dalla fotopolimerizzazione mediante l'impiego di un fotoiniziatore. Tale processo permette di modulare la geometria del biopolimero e il suo tempo di esposizione ai raggi UV, al fine di ottenere una struttura del gel personalizzata, in grado di controllare la cinetica di rilascio degli ingredienti cosmetici veicolati al suo interno (34).

In questo contesto, uno studio condotto da Liu et al. nel 2020 mostra come si possono produrre, grazie alla tecnica di stampa 3D, dei patch a base di gelatina derivata da pesci d'acqua fredda, modificandola in gelatina metacrilita (F-GelMA).

Questa gelatina modificata presenta una quantità minore di amminoacidi, come prolina e idrossiprolina, il cui calo determina una riduzione della viscosità a temperatura ambiente.

A questa soluzione viene aggiunta la carbossimetilcellulosa sodica (CMC), che agendo da modificatore reologico, permette la formazione di un idrogel ibrido e stabile. Il sistema viene quindi sottoposto a fotopolimerizzazione in presenza di un fotoiniziatore, in modo da strutturare un patch o una maschera cutanea. La cinetica di rilascio degli ingredienti cosmetici incorporati risulta così controllata, dipendendo sia dalla geometria tridimensionale del gel, sia dalla durata di irraggiamento UV (35).

Lo studio di Al-Nimry et al. nel 2021 evidenzia la possibilità di impiegare la gelatina e i suoi idrolizzati di pesce in ambito cosmetico, in seguito ad una approfondita valutazione della relazione struttura-attività.

In particolare, questi ingredienti potrebbero essere impiegati come agenti reologici e gelificanti per la produzione di creme viso, lozioni per il corpo, prodotti per i capelli e solari, ma anche come ingredienti funzionali. Infatti, la gelatina possiede spiccate proprietà antiossidanti e protettive contro i danni da radiazioni UV, contrastando il fotoinvecchiamento cutaneo.

A livello biochimico, l'esposizione alle radiazioni solari senza adeguata protezione riduce le difese antiossidanti endogene della cute. L'applicazione topica di questi idrolizzati di gelatina può ripristinare e stimolare l'attività di alcuni enzimi antiossidanti cutanei fondamentali, come la superossido dismutasi (T-SOD), la catalasi (CAT) e la glutatione perossidasi (GSH-Px). Inoltre, agisce da scavenger dei radicali liberi, riducendo la perossidazione lipidica e la comparsa di marcatori infiammatori cutanei, preservando l'integrità del collagene nativo (36).

2.1.6 Alginato

L'alginato è un polisaccaride lineare anionico estratto da diverse specie di alghe marine brune, appartenenti ai generi *Laminaria e Macrocystis* (33).

Tale polimero viene utilizzato in molti settori industriali, tra cui quello cosmetico, per la sua ottima biocompatibilità e biodegradabilità; inoltre, è in grado di assorbire grandi quantità di acqua, riducendo la perdita di acqua transepidermica (Trans-Epidermal Water Loss, TEWL) con conseguente azione idratante. Per tali caratteristiche, è uno dei materiali di elezione per la produzione di patch cosmetici biodegradabili (7).

Tuttavia, l'alginato da solo spesso mostra una stabilità meccanica insufficiente nella fase di post-stampa. Per questo motivo è stato condotto uno studio da Karavasili et al. nel 2020 che dimostra come la combinazione tra alginato e metilcellulosa permetta di superare tale limite, in quanto la metilcellulosa agisce da agente viscosizzante, migliorando le proprietà reologiche dell'inchiostro.

Miscele di alginato di sodio con metilcellulosa, carbossimetilcellulosa e nanocellulosa hanno evidenziato una migliore stampabilità e un'elevata capacità di stratificare e uniti a un ulteriore miglioramento della biocompatibilità (30,38,39)

L'alginato presenta, inoltre, buone capacità batteriostatiche, utili nella guarigione delle ferite, ma anche come coadiuvante nel trattamento cosmetico di manifestazioni infiammatorie, come *l'acne vulgaris*. (40).

All'interno di questa matrice di idrogel a base di alginato e derivati della cellulosa vengono veicolati ingredienti come il gel di aloe vera, il miele di Manuka e l'olio essenziale di eucalipto (40).

L'aloe vera viene utilizzata per incrementare la capacità di rigonfiamento, permettendo di ottenere un buono stato di idratazione, grazie alla sua natura igroscopica (41).

Il miele di Manuka conferisce, invece, ulteriori proprietà antimicrobiche favorendo i processi di rigenerazione epidermica, riducendo contestualmente la viscosità e il modulo elastico dell'inchiostro (42).

L’olio essenziale di eucalipto viene incorporato nelle matrici idrofile grazie all’azione di tensioattivi. Utilizzando un tensioattivo si riesce ad inserire la fase lipofila in matrici idrofile come gli idrogel. Dal punto di vista reologico, questa formulazione presenta un comportamento fortemente pseudoplastico, con una viscosità che tende a diminuire linearmente all’aumentare della velocità di taglio (40).

Questo comportamento fa sì che durante il passaggio nell’ugello l’inchiostro, riduca la sua viscosità evitando l’ostruzione dell’ago. Nel momento in cui si deposita sulla piattaforma di stampa, la velocità di taglio si annulla e il materiale recupera la sua viscosità iniziale, consentendo la formazione dello strato.

I test di frequency sweep condotti per determinare il modulo elastico (G’) e il modulo viscoso (G’’) hanno mostrato che, in queste miscele, G' risulta nettamente superiore a G" nell’intervallo di frequenze analizzato. Tale comportamento solido-viscoelastico a riposo è fondamentale per garantire la capacità di supporto strutturale durante la sovrapposizione dei vari strati per ottenere la geometria tridimensionale (40,43).

Un maggior rapporto ponderale tra metilcellulosa e alginato determina un incremento dei valori di G’, mentre l’aggiunta di miele di Manuka tende a ridurli (40,42).

Come già indicato in precedenza le capacità di rigonfiamento dell’alginato sono legate alla possibilità di trattenere nella sua rete polimerica tridimensionale, reticolata mediante cationi come gli ioni calcio, molecole di acqua in quantità fino al 360 % in più del peso iniziale del gel anidro. Questa capacità viene ulteriormente aumentata con l’aggiunta di aloe vera (40).

In ambito cosmetico, queste proprietà vengono fortemente sfruttate per ottenere prodotti come patch in grado di fungere da serbatoio d’idratazione per lo strato corneo, permettendo di modulare il rilascio degli ingredienti veicolati (40).

Infine, sono stati impiegati anche test sperimentali di nanoindentazione e modellizzazione computazionale tramite Analisi degli Elementi Finiti (FEA), per

poter caratterizzare la risposta meccanica superficiale e la deformabilità degli idrogel stampati in 3D.

Nella nanoindentazione si misura in continuo lo spostamento e la profondità di penetrazione di una punta di diamante, sulla superficie del gel sotto l'applicazione di un carico. Si ottiene un grafico, detto curva carico-profondità, che indica la rigidità del materiale.

Poiché i gel sono molto elastici e morbidi, i dati sono stati inseriti in un software FEA, per ricreare un modello geometrico virtuale e ricavare il modulo di elasticità (Modulo di Young). L'aggiunta di metilcellulosa all'alginato incrementa il modulo elastico, conferendo maggiore rigidità alla struttura; mentre l'aggiunta di attivi come miele e aloe vera attenua il modulo elastico, conferendo al patch o alla maschera una maggiore flessibilità (40).

2.1.7 Alcol Polivinilico (PVA)

L'alcol polivinilico (PVA) è un polimero sintetico lineare e vinilico ottenuto per idrolisi parziale o completa dell'acetato di polivinile.

In base al suo grado di idrolisi presenta proprietà fisico-chimiche come un'elevata biocompatibilità, biodegradabilità, solubilità in acqua e stabilità termica. Grazie a queste caratteristiche, il PVA trova spesso impiego come emulsionante o stabilizzante in diverse formulazioni. Inoltre, la presenza di gruppi idrossilici in grado di formare legami con le molecole d'acqua conferiscono al materiale la capacità di rigonfiarsi. Essendo un materiale sicuro, non tossico e non cancerogeno il suo utilizzo è ampiamente consolidato nel settore cosmetico, ma anche farmaceutico e biomedico (44).

Nel settore della stampa 3D in cosmetica, questo polimero non viene usato solo come materiale di supporto, ma anche come carrier funzionale. Infatti, è ampiamente impiegato per lo sviluppo di maschere e patch, tramite tecniche di manifattura additiva basate su estrusione o fotopolimerizzazione (DLP) (7).

Gli idrogel a base di PVA si ottengono dal rigonfiamento delle catene seguite da reazioni di reticolazione che generano una rete polimerica tridimensionale.
Nelle tecniche di estrusione, la miscela fluisce facilmente grazie alla pressione dell'ugello e recupera la sua viscosità originaria, una volta depositata sul substrato di stampa, garantendo una buona fedeltà della forma del prodotto prima del processo di asciugatura e della successiva formazione del film (44).
La letteratura scientifica evidenza come la combinazione del PVA con sistemi di vettori nanostrutturati (ad esempio le nanoparticelle) rappresenti una strategia fondamentale per migliorare l'applicazione locale e l'assorbimento cutaneo di ingredienti cosmetici e oli essenziali (7).
Tramite la stampa 3D è infatti possibile incorporare queste nanostrutture all'interno di idrogel o filamenti di PVA, creando dei dispositivi topici a rilascio graduale e controllato degli ingredienti funzionali (7).

2.1.8 Polivinilpirrolidone (PVP)

Il Polivinilpirrolidone (PVP) è un polimero lineare altamente solubile in acqua grazie alla presenza del pirrolidone lungo la catena laterale.
Questo materiale mostra una buona biocompatibilità, una bassa tossicità e una natura chimicamente inerte.
Tuttavia, se utilizzato come tale, presenta una scarsa reattività nei confronti dei processi di fotopolimerizzazione e un'elevata fragilità meccanica. Di conseguenza, per ovviare a tali limitazioni, il PVP viene comunemente formulato in miscela con un fotopolimero o plasticizzanti e reticolanti per modulare le proprietà fisico-chimiche e meccaniche (7).
Nella stampa 3D, il PVP viene impiegato per creare una vera e propria matrice polimerica di supporto, in grado di inglobare ingredienti cosmetici. In particolare, viene utilizzato nella fabbricazione di microstrutture, come patch e microaghi, che a contatto con l'umidità cutanea, si dissolvono rilasciando gli attivi (7).

Inoltre, la scelta del solvente e dei parametri di processo sono fondamentali per determinare la microstruttura e le proprietà finali del prodotto.
Nel caso della stampa 3D applicata alla cosmetica, il controllo di queste variabili permette per esempio di ottenere strutture con diverso grado di porosità. Una struttura più porosa aumenta l'area superficiale a contatto con la cute, accelerando i tempi di dissoluzione del polimero e il conseguente rilascio delle sostanze funzionali veicolate. Inoltre, la corretta ingegnerizzazione del materiale risulta essere fondamentale per garantire la stabilità del prodotto nel tempo, impedendo che il patch o il microago assorba l'umidità ambientale prima dell'applicazione (7).
Il monomero del PVP, ossia l'1-vinil-2-pirrolidone (VP), allo stato puro presenta forti limitazioni, dovute alla sua velocità di reazione estremamente lenta, che lo rende incompatibile con i rapidi tempi di esposizione richiesti dalla stampa 3D DLP.
Per superare questa limitazione, nello studio condotto da Lim et al. nel 2021 è stata sviluppata una miscela di VP al 70 % (p/p) con polietilenglicole diacrilato (PEGDA) al 30 % (p/p), un agente reticolante rapido.
Tale combinazione presenta un tempo di gelificazione ridotto, portando alla formazione del gel in 2,8 secondi (sotto irraggiamento a 405 nm e 15 mW/cm^2), mentre il VP puro non mostrava segni di gelificazione nemmeno dopo 6 secondi (45).

2.2 Polimeri termoplastici e di supporto

I polimeri termoplastici sono una classe fondamentale di materiali utilizzati nelle tecnologie di estrusione, in particolare la FDM.
Questi materiali sono caratterizzanti da un comportamento termo-sensibile che ne favorisce la malleabilità durante la fase di riscaldamento e la successiva solidificazione per abbassamento della temperatura.

2.2.1 Acido polilattico (PLA)

L'acido polilattico o polilattide (PLA) è un poliestere alifatico termoplastico, ampiamente utilizzato nella stampa 3D grazie alla sua biocompatibilità, biodegradabilità e bassa tossicità.

In ambito cosmetico e farmaceutico, il PLA e alcuni suoi derivati sono stati valutati per la fabbricazione di dispositivi topici e matrici personalizzate tramite la tecnica FDM.

In particolare, nello studio condotto da Goyanes et al. nel 2016 è stata impiegata una variante commerciale più flessibile del PLA, il Flex EcoPLA™ (FPLA), per la produzione di patch e maschere viso a base di acido salicilico mettendo a confronto la tecnologia FDM con la SLA.

L'impiego di FPLA associato a policaprolattone (PCL) ha consentito l'ottenimento di strutture più flessibili, con maggiore robustezza meccanica e comfort d'uso rispetto al PLA convenzionale. Tuttavia, la stampa FDM, a causa delle elevate temperature di processo, può causare una degradazione termica dell'attivo incorporato, riducendo anche la stabilità termica della matrice polimerica stessa (7).

Per ovviare a questo limite, è stato sviluppato un patch a due strati (PLA/ficocianina-alginato) mediante il metodo di solvent casting. In questo approccio il PLA è stato essiccato in stufa a 40 °C per 24 ore e successivamente dissolto in cloroformio per 4 ore e poi colato su un supporto di vetro, per ottenere il primo strato.

Successivamente, la miscela di ficocianina e polvere di alginato, in un rapporto di 40:60 (p/p), è stata miscelata in 40 mL di acqua distillata e stratificata sullo strato di PLA. Il prodotto è stato quindi lasciato asciugare per 24 ore.

In questo modo è stato possibile ottenere un patch caratterizzato da un'eccellente flessibilità e una rapida cinetica di rilascio degli ingredienti funzionali (46).

Un'ulteriore applicazione riguarda la funzionalizzazione del PLA con biopolimeri attivi. Lo studio di Domìnguez-Robles et al. nel 2019 ha descritto la produzione di

pellet a base di PLA rivestiti di lignina, un polimero naturale, mediante tecniche di estrusione a caldo e stampa FDM.
L'aggiunta della lignina ha conferito al PLA proprietà antiossidanti e antiradicaliche, rendendo i prodotti ottenuti particolarmente promettenti oltre che in ambito cosmetico anche nei processi di guarigione delle ferite.
L'efficacia di prodotti cosmetici come patch e maschere fabbricati mediante stampa 3D è strettamente subordinata alla natura e al comportamento degli ingredienti funzionali che possono essere incorporati nelle matrici polimeriche descritte nei paragrafi precedenti.

2.3 Ingredienti attivi

Il rilascio degli ingredienti con funzionalità cosmetica dipende sia dalla concentrazione di ingrediente effettivamente incorporata, sia dalle interazioni fisico-chimiche (legami a idrogeno, interazioni elettrostatiche o van der Waals) che si possono stabilire tra l'ingrediente e la matrice polimerica impiegata come vettore. Un'interazione chimica eccessivamente forte, per esempio, potrebbe ostacolare o rallentare la cinetica di rilascio condizionando l'efficacia del prodotto cosmetico.
Al fine di determinare l'efficacia di tali sistemi di rilascio sviluppati tramite stampa 3D, è possibile effettuare studi di dissoluzione e rilascio *in vitro*, seguiti da studi permeazione cutanea *in vitro* e/o *in vivo*.
Tra le metodologie che possono essere usate per la caratterizzazione di questi sistemi i più diffusi sono le celle di diffusione verticale di Franz, la spettroscopia confocale Raman e Imaging ToF-SIMS.
Le celle di diffusione di Franz rappresentano lo strumento comunemente utilizzato per misurare la quantità di attivo in grado di permeare membrane sintetiche o i tessuti cutanei nel tempo.

La Spettroscopia Confocale Raman (CRS), tecnica analitica in cui viene accoppiata la precisione ottica di un microscopio con la spettroscopia Raman, permette invece di monitorare come un attivo sia in grado di permeare attraverso strati di cute (7,47).
Da ultima, la tecnica Imaging ToF-SIMS (Imaging Time of Flight-Secondary Ion Mass Spectrometry) è in grado di mappare e quantificare più ingredienti cosmetici all'interno di una matrice (48).
Di seguito sono riportati alcuni esempi di attivi che possono essere utilizzati in tale contesto.

2.3.1 Acido salicilico

L'acido salicilico è un beta-idrossiacido (BHA) derivato dalle piante, spesso impiegato in cosmetica per le sue proprietà esfolianti e antinfiammatorie, caratterizzato da un basso peso molecolare che favorisce la sua permeazione a livello dello strato corneo. Grazie alle sue proprietà viene utilizzato come esfoliante nei prodotti anti-age e come coadiuvante nel trattamento dell'acne. (7).
In letteratura sono riportati studi per la realizzazione di patch con acido salicilico a base di PLA e policaprolattone (PCL), miscelati insieme tramite stampante 3D di tipo FDM. Tuttavia, a causa delle alte temperature di estrusione e stampa, si è verificata la degradazione termica dell'ingrediente attivo. Inoltre, il patch a base di PCL non ha permesso l'ottenimento di forme complesse come patch nasali, poiché la cinetica di raffreddamento troppo lenta del materiale stampato non consentiva di mantenere la struttura nelle zone curve.
Al contrario, tramite la tecnica SLA l'acido salicilico viene prima dissolto in miscele di PEGDA e PEG in rapporto 4:6 (p/p), e successivamente fotopolimerizzato con laser a 405 nm. In questo modo vengono evitate le alte temperature e la conseguente degradazione del BHA.

La concentrazione di acido salicilico nel prodotto stampato è risultata essere pari all' 1,9 % p/p (concentrazione teorica = 2 %) con un profilo di rilascio pari al 229 e 291 $\mu g/cm^2$ in 3 ore (16).

2.3.2 Acetil-esapeptide 3 (AHP-3)

L' Acetil-esapeptide 3 (AHP-3) è un peptide idrofilo noto commercialmente come Argireline, caratterizzato da un elevato peso molecolare ed utilizzato nella formulazione di creme e sieri per la sua azione antirughe. La molecola, infatti, viene classificata come molecola botox-like, in quanto, come la tossina botulinica, è in grado di inibire il rilascio di acetilcolina, diminuendo le micro-contrazioni muscolari facciali, responsabili delle rughe d'espressione.

Diversi studi clinici dimostrano una riduzione visibile del 49 % delle rughe dopo 4 settimane di applicazione.

Tuttavia, nonostante la sua attività e il buon profilo di efficacia e sicurezza, la permeazione cutanea per via topica del AHP-3 rimane estremamente bassa a causa della sua elevata idrofilia e dell'elevato peso molecolare.

Per ovviare a queste limitazioni, la stampa 3D mediante tecnica DLP di microneedles sembra essere una strategia innovativa per veicolare AHP-3.

L' AHP-3 viene disciolto direttamente in una resina di PEGDA e VP, prima del processo di fotopolimerizzazione.

In questo modo, il peptide rimane così intrappolato come dispersione solida all'interno della matrice di idrogel . Questo approccio permette di non alterare la stabilità chimica e l'attività funzionale del peptide, permettendone il rilascio per diffusione in seguito al rigonfiamento della matrice nei fluidi interstiziali.

2.3.3 Resveratrolo

Il resveratrolo è un polifenolo, appartenente alla classe delle fitoalessine e che si ottiene per estrazione da diversi tipi di piante.

Nel settore cosmetico viene impiegato sia come ingrediente puro sia come estratto (soprattutto dalla vite) per le sue proprietà anti-invecchiamento. La sua azione si esplica attraverso un'efficace attività antiossidante contro i radicali liberi e i danni indotti dai raggi UV. In particolare, riduce l'espressione di fattori di trascrizione come la proteina attivatrice 1 (AP-1) e il fattore nucleare kappa B (NF-kB) proteggendo le cellule dal danno ossidativo e rallentando il processo di fotoinvecchiamento.

Le formulazioni a base di resveratrolo possono, inoltre, stimolare la proliferazione dei fibroblasti e aumentare il collagene di tipo III. Da ultimo, ha anche una affinità per i recettori estrogenici alfa (ERα) e beta (ERβ), stimolando la produzione anche di collagene di tipo I e II.

Tuttavia, il resveratrolo presenta scarsa biodisponibilità cutanea e solo una piccola percentuale riesce a permeare nella barriera dello strato cutaneo. Solo il 3,4 % della quantità applicata riesce a penetrare, mentre lo 0,5 % raggiunge l'epidermide.

Inoltre, è caratterizzato da una marcata instabilità chimica, essendo una molecola fotosensibile e facilmente degradabile in presenza di ossigeno.

Per superare queste limitazioni sono stati sviluppati sia derivati chimici più stabili, come il resveratril triacetato, sia formulazioni come microemulsioni a base di sucrose oleate e sistemi nano-micro-incapsulati (45,49).

2.3.4 Lignina

La lignina è un polimero naturale con proprietà antimicrobiche e antiossidanti, grazie alla presenza di gruppi fenolici che permettono di avere un'azione scavenger nei confronti dei radicali liberi e un'efficace azione schermante contro i raggi UV.

Tuttavia, l'impiego formulativo della lignina presenta alcune criticità legate principalmente alla sua fragilità meccanica e all'elevata viscosità allo stato fuso.

Per questo motivo Domínguez-Robles et al. nel 2019 hanno miscelato la lignina in concentrazioni fino al 15 % in peso con PLA per ottenere un filamento idoneo alla stampa 3D con tecnica FDM.

Le polveri di PLA e lignina vengono preventivamente essiccate sottovuoto, in modo da eliminare l'umidità residua ed evitare fenomeni di idrolisi durante il processo si stampa e i pellet di PLA inseriti in una Falcon da 50 mL e miscelati con olio di ricino come agente plastificante tramite un vortex a temperatura ambiente.

Successivamente si aggiunge la polvere di lignina, la miscela omogenea viene quindi introdotta nell'estrusore, a una temperatura compresa tra 175 °C e 190°C, in modo tale da favorire la fusione del PLA e la formazione del filamento.

Tramite questa tecnologia è possibile ottenere maschere e patch, con minore resistenza meccanica, ma maggiore bagnabilità rispetto al PLA puro.

Dal punto di vista funzionale, invece, l'inclusione della lignina, protegge la barriera cutanea dallo stress ossidativo, rendendo il materiale adatto alla formulazione di prodotti anti-age (50).

Oltre all'incorporazione di ingredienti con attività cosmetica è possibile aggiungere agli inchiostri per la stampa 3D opportuni eccipienti, in modo da ottenere matrici polimeriche stabili in grado non solo di garantire la stampabilità del prodotto cosmetico ma anche la sua funzionalità.

2.4 Inchiostri pigmentati ed eccipienti

Tra gli eccipienti che possono essere incorporati negli inchiostri adatti alla stampa di prodotti cosmetici, particolarmente utili sono i modificatori reologici in grado di regolare la viscosità dell'inchiostro.

Per prevenire invece l'essiccamento dell'inchiostro e la conseguente ostruzione degli ugelli durante l'estrusione possono essere addizionati umettanti, come il glicerolo (51). Tra questi possono essere utili plastificanti, per evitare l'essiccamento della matrice negli ugelli.

Da ultimo, possono essere incorporati pigmenti inorganici come il biossido di titanio e l'ossido di zinco, impiegati come agenti opacizzanti, o per le loro proprietà schermanti nei confronti dei raggi UV (7,51).

CAPITOLO 3: AMBITI DI APPLICAZIONE

Negli ultimi anni, l'attenzione verso la salute in generale e la cura della propria cute è cresciuta in modo significativo.
L'industria cosmetica è in continuo cambiamento ed evoluzione, guidata dalla ricerca per migliorare la biodisponibilità cutanea e, di conseguenza, l'efficacia funzionale delle formulazioni topiche.
In questo contesto, la stampa 3D rappresenta una tecnologia emergente particolarmente promettente per lo sviluppo di prodotti personalizzati, in modo da riuscire a soddisfare le esigenze e le condizioni individuali dei consumatori (7).
Il grande vantaggio è quello di riuscire a superare limiti delle tecniche di produzione convenzionale basate su stampi fissi. La manifattura additiva consente la produzione on-demand e un controllo digitale di parametri come la macrostruttura, la porosità interna e distribuzione spaziale degli ingredienti con funzione cosmetica. Tale approccio permette di realizzare prodotti su misura per le caratteristiche anatomiche e fisiologiche del singolo consumatore (7). Tra le tipologie di prodotti stampati in 3D abbiamo maschere facciali personalizzate sulla morfologia del viso, patch, film o microneedles.

3.1 Formulazione di maschere e patches

Sul mercato si possono trovare maschere con una funzione idratante, schiarente, antirughe e sebo-regolatrice. Tuttavia, i prodotti industriali realizzati mediante stampi fissi non considerano la variabilità fisiologica del volto, che presenta delle esigenze diverse in base alla zona anatomica di interesse, come una zona T seborroica o guance iperpigmentate. Di conseguenza, tali formulazioni risultano essere trattamenti poco mirati e scarsamente adattabili alle esigenze individuali.

Per questi limiti, emerge l'esigenza di sviluppare delle alternative cosmetiche più efficaci, ma allo stesso tempo rapide e a basso costo, finalizzate alla formulazione di maschere facciali personalizzate e conformi alle caratteristiche cutanee del singolo consumatore. La stampa 3D permette di depositare formulazioni diverse nella stessa piattaforma, permettendo la realizzazione di un trattamento multi-zona in un unico step produttivo (51).

Tra gli esempi applicativi già esistenti sul mercato vi è Neutrogena MaskiD™, che combina la tecnologia di manifattura additiva e l'analisi cutanea Skin360®, per ottenere maschere in idrogel contenenti ingredienti funzionali cosmetici diversi per le varie zone della cute del viso. Parallelamente, l'azienda cosmetica coreana AmorePacific ha sviluppato maschere in idrogel personalizzate per il singolo utente, ottenibili in 5 minuti, grazie a una scansione del viso tramite un'applicazione per smartphone (52).

In questo ambito, Chen et al. nel 2024 hanno realizzato una maschera facciale in gel partizionata e multi-effetto, utilizzando la tecnologia di stampa 3D ad estrusione semi-solida. Tale tecnica a temperatura ambiente viene utilizzata preferibilmente, in modo da evitare la degradazione termica degli attivi sensibili e dell'idrogel.

Il modello di maschera facciale che è stato progettato è diviso in tre diverse zone, tramite l'utilizzo di tre diversi ugelli: la fronte e il solco naso-labiale, aree che necessitano maggiormente di un'azione antirughe, in cui viene incorporato l'esapeptide; le guance in cui viene veicolata l'arbutina, per avere un effetto schiarente e antimacchia; la zona a T (naso e mento), in cui viene veicolato l'acido salicilico, per la sua attività sebo-regolatrice e di riduzione dei pori.

Dopo aver analizzato tramite uno screening sei matrici gelificanti, la formulazione ottimale per la stampa di questo tipo di maschera è risultata essere a base di idrossietilcellulosa al 2 % (p/p) come matrice e il glicerolo al 7 % (p/p) come umettante.

L’idrossietilcellulosa risulta facilmente applicabile e conferisce una sensazione di freschezza sulla cute; inoltre, non essendo troppo viscoelastica, il gel durante la stampa riesce a estrudere più facilmente in un intervallo di pH tra 4.0 e 8.5.

L’efficacia *in vivo* dei singoli gel è stata valutata a intervalli di tempo definiti: giorni 0, 3, 7, 10, 14 e 21 dall’applicazione.

Come mostrato in Figura 7, il gel con arbutina ha determinato una riduzione progressiva dell’indice di melanina del 4,54 %, del 5,09 % e del 5,68 % rispettivamente dopo 10, 14 e 21 giorni di trattamento. L’uso del gel con arbutina ha determinato quindi una diminuzione statisticamente significativa dei livelli di melanina cutanea già dopo dieci giorni rispetto al baseline (giorno 0) ($p < 0,05$), misurato utilizzando una sonda cutanea Antsci Skin-SP (Guangzhou Yiren Analytical Instrument Co., Ltd., Guangzhou, Cina). Al contrario, i gel a base di esapeptide e acido salicilico non hanno apportato variazioni significative sul parametro di melanina, confermando la selettività d’azione dei singoli ingredienti nelle rispettive zone di applicazione (51).

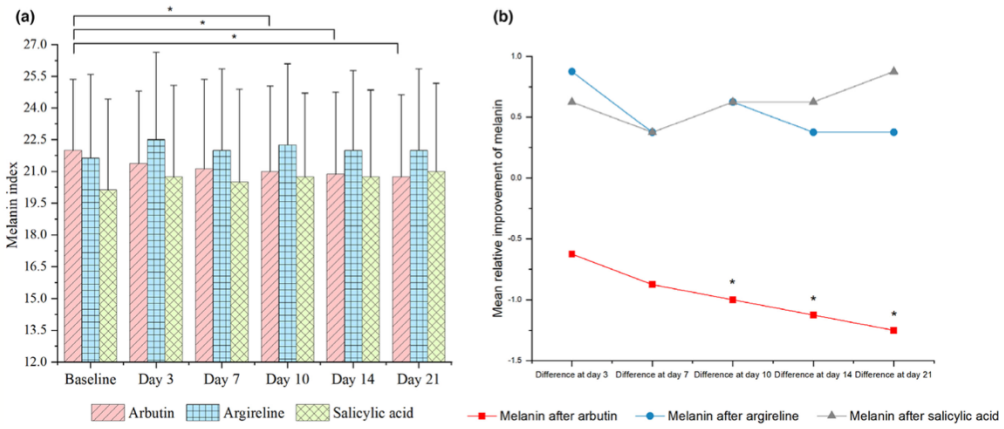


Figura 7. Effetti sull’indice di melanina dopo l’applicazione del gel partizionato. (a) valori di melanina rilevati sulla cute, (b) cambiamenti di melanina nella cute. Dati ottenuti con Antsci Skin-SP ($p < 0,05$) vs gruppo arbutina (51).

La frazione di gel contenente esapeptide (Argireline) ha mostrato con filtro small Antera 3D®, una riduzione della profondità delle rughe fino allo 0,78 % (Figura 8) e della rugosità cutanea fino allo 0,46 % (Figura 9), oltre a evidenziare un incremento dell'elasticità cutanea del 3,47 % dopo 21 giorni di applicazione giornaliera (Figura 10).

Per contro, non è stato dimostrato un miglioramento di elasticità e di diminuzione delle rughe da parte di arbutina e acido salicilico, confermando ulteriormente la specificità dei singoli trattamenti (51).

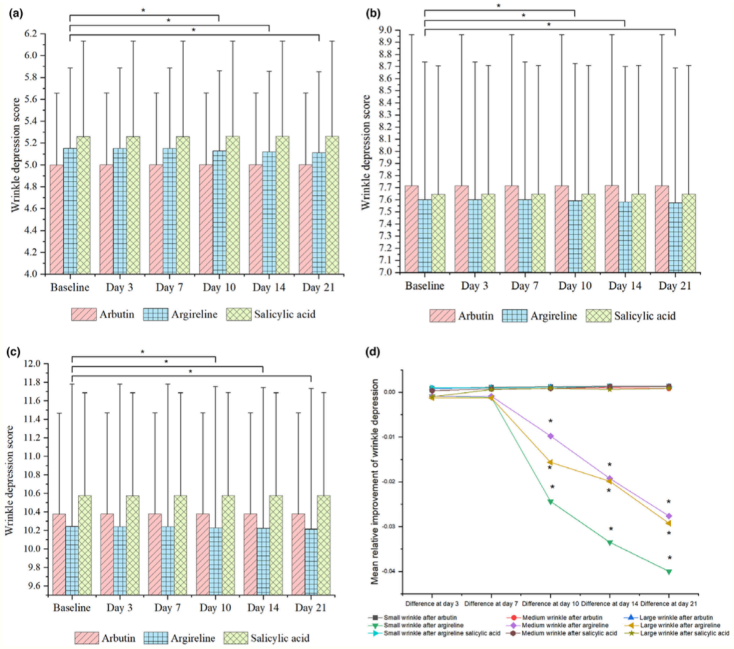


Figura 8. Effetti sulla profondità delle rughe (Wrinkle depression score) ai giorni 0-21. (a) rughe piccole, (b) medie, (c) grandi, (d) variazione della profondità delle rughe cutanee. Analisi Antera 3D (Miravex, Dublino, Irlanda). $p < 0,05$, gruppo esapeptide/Argireline (51).

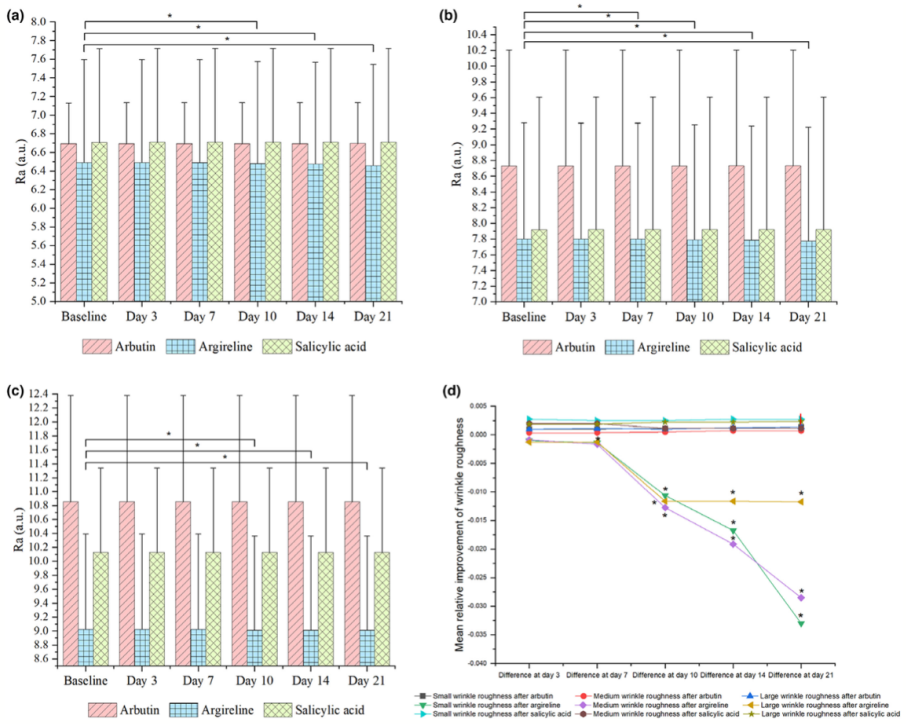


Figura 9. Effetti sulla rugosità cutanea (Ra) ai giorni 0-21. (a) rughe piccole, (b) medie, (c) grandi, (d) variazione della rugosità della trama cutanea. Analisi Antera 3D ($p < 0,05$) (51).

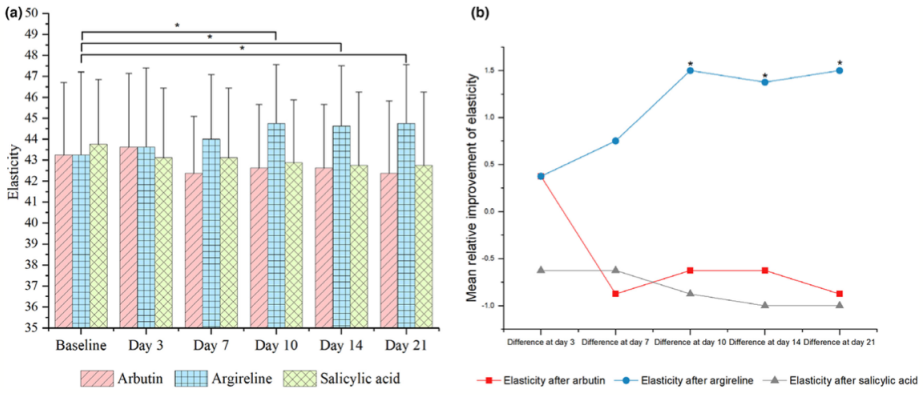


Figura 10. Effetti sull'elasticità cutanea ai giorni 0-21. (a) valori di elasticità della pelle, (b)variazioni dell'elasticità cutanea. Tester Antsci Skin-SP ($p < 0,05$) (51).

Infine, la frazione di gel a base di acido salicilico ha esercitato un'azione sebo-regolatrice, con una riduzione della secrezione sebacea fino del 3,25 % e del 3,56% rispettivamente a 14 e a 21 giorni di applicazione, unitamente e una riduzione del volume dei pori fino al 18,18 % a 21 giorni (Figura 11), (51).

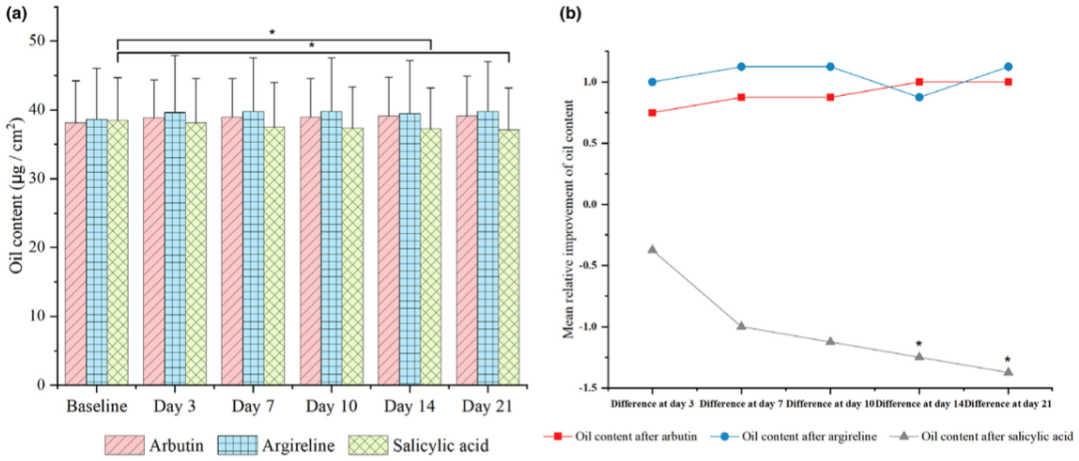


Figura 11. Effetti sulla secrezione sebacea (Oil content µg/cm²) ai giorni 0-21. (a) secrezione sebacea cutanea. (b) variazioni della secrezione sebacea cutanea. Antsci Skin-SP ($p<0,05$).

Tutti i risultati ottenuti in seguito all'applicazione continuativa della maschera per giorni sono riassunti nella Tabella 2.

Tabella 2. Risultati clinici ottenuti dopo 21 giorni di applicazione del gel multi-effetto

Zona di applicazione/ingrediente attivo	Azione cosmetica	Risultato clinico a 21 giorni	Strumento analitico di misurazione
Guance / Arbutina 2 %	Schiarente	Melanina -5,68%* (significativa già a 10gg)	Antsci Skin-SP
Fronte e solco naso-labiale / Esapeptide (Argireline)	Antirughe	Profondità rughe -0,78%, Rugosità -0,46%*, Elasticità +3,47%	Antera 3D e Skin-SP
Zona T / Acido salicilico	Sebo-regolatrice / cheratolitica	Secrezione sebacea -3,56%* (significativa a 14-21gg), Volume pori -18,18%*	Skin-SP

*$p < 0,05$ vs baseline

Nonostante le variazioni siano risultate statisticamente significative, i limiti dello studio riguardano le dimensioni del campione e l'assenza di un gruppo di controllo trattato con una maschera placebo stampata, ma priva degli ingredienti funzionali.

A differenza delle maschere viso, la formulazione di patch tramite la tecnologia 3D non risulta ancora commercializzata su larga scala, ciononostante rappresenta l'approccio più avanzato per superare i limiti legati alla massima concentrazione di sostanze attive veicolabili e alla variabilità dei profili di rilascio (7).
In generale, i patch possono essere formulati con o senza un supporto adesivo separato. Se il supporto è assente, la funzione adesiva è svolta direttamente dalla matrice polimerica che contiene le sostanze funzionali. Se invece è presente lo strato adesivo, questo può essere direttamente caricato con gli ingredienti cosmetici durante la fabbricazione, oppure può svolgere inizialmente il ruolo di ancoraggio cutaneo e saturarsi in un secondo momento per diffusione delle sostanze tramite il serbatoio sovrastante.
Come viene illustrato in Figura 12 i sistemi di rilascio tradizionali si dividono in: sistemi a matrice, in cui l'ingrediente funzionale è disperso direttamente nella matrice adesiva (a); sistemi a serbatoio separato, in cui il serbatoio contenente la sostanza funzionale è fisicamente separato dallo strato adesivo e dal film protettivo (b); e infine, sistemi a serbatoio con membrana di controllo in cui il serbatoio contenente gli ingredienti è separato dallo strato adesivo da una membrana, che ne controlla la velocità di rilascio (c) (7).

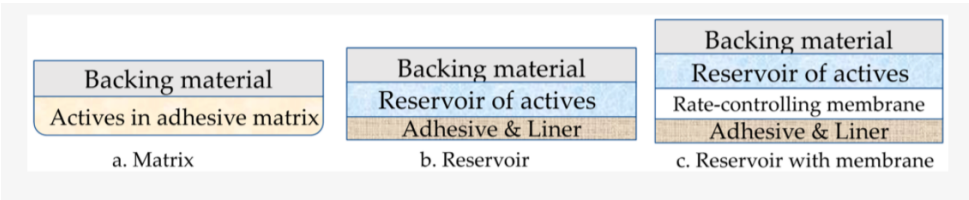


Figura 12. Sistemi di rilascio dei patch cutanei (7).

La natura e le proprietà fisico-chimiche del supporto adesivo non hanno solo funzioni strutturali, ma condizionano anche la cessione del principio attivo e quindi l'efficacia del trattamento.
Inoltre, l'applicazione dei patch sulla cute crea un'occlusione che diminuisce la TEWL, aumentando l'idratazione dello strato corneo. Tutto ciò comporta un aumento del gradiente di concentrazione, che agisce come driving force per la diffusione transcutanea degli ingredienti attivi. Tuttavia, i patch convenzionali possono veicolare una bassa concentrazione di sostanze funzionali e presentare variabilità nei profili di diffusione. Per questo, i patch ottenuti mediante stampa 3D rappresentano un'alternativa promettente, in quanto permettono la realizzazione di strutture monostrato e personalizzabili, in grado di garantire una migliore adesione cutanea e un profilo di rilascio potenzialmente più efficiente e controllato (7).

3.2 Prodotti di make-up

La personalizzazione del colore e della texture dei rossetti è già una pratica consolidata nel settore cosmetico, ma è con la stampa 3D che si può perfezionare e innovare la struttura dell'applicatore (21).
Nello studio condotto da Stevic et al. nel 2017 viene valutata la fattibilità di una produzione personalizzata di applicatori per rossetti, tramite l'utilizzo di tecnologie a scansione tridimensionale e stampa 3D.
Il processo prevede, inizialmente, una scansione 3D della morfologia delle labbra del consumatore, per creare un modello digitale tridimensionale, successivamente ottimizzato e stampato in tre componenti: lo stampo per la formulazione, la base di supporto e il cappuccio di chiusura.
Quello che si è voluto ottenere non è la realizzazione del tradizionale stick girevole, ma un dispositivo a pressione tipo "timbro" in grado di depositare un film omogeneo di prodotto sulla superficie delle labbra. Tale meccanismo

permetterebbe di eliminare la necessità di precisione manuale e di uno specchio durante l'applicazione.

Vengono confrontate due tecnologie di stampa tridimensionale, la FDM e la SLA, e tre materiali polimerici, una resina trasparente, acrilonitrile butadiene stirene (ABS) e PLA. Le evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'impiego della tecnologia FDM con PLA è superiore in termini di riproducibilità e distacco del prodotto cosmetico (21).

Questo approccio sposta il concetto di personalizzazione dal colore al design dell'applicatore, riducendo contestualmente gli sprechi di prodotto in fase di applicazione e produzione.

CAPITOLO 4: IL RUOLO DELLA STAMPA 3D NELLA VALUTAZIONE CLINICA E NELLA SOSTENIBILITA'

In questo capitolo vengono approfonditi due aspetti imprescindibili per l'immissione in commercio di dispositivi cosmetici fabbricati tramite manifattura additiva: la validazione clinica di sicurezza ed efficacia e la conformità ai principi di sostenibilità ambientale promossi dalla normativa europea.

4.1 La Stampa 3D come piattaforma per la ricerca clinica: test di sicurezza ed efficacia

Per i prodotti cosmetici, la dimostrazione di sicurezza ed efficacia costituisce un requisito normativo fondamentale ai sensi del Regolamento Europeo (CE n. 1223/2009).

Nel caso di piattaforme innovative ottenute tramite stampa tridimensionale, tale dimostrazione richiede sia la caratterizzazione dei prodotti finiti stampati, sia l'ottimizzazione del processo di stampa stesso, inclusi gli intermedi come i filamenti polimerici (7)

Questo duplice approccio permette ai formulatori di prevedere il comportamento delle piattaforme durante le fasi di produzione, stoccaggio e utilizzo, ma anche di valutare eventuali interazioni tra il vettore polimerico e l'ingrediente attivo veicolato. In particolare, per quanto riguarda i patch cosmetici, la valutazione di parametri come le proprietà reologiche, la resistenza del gel e le capacità biadesive rappresenta un aspetto chiave per comprendere la stampabilità dell'inchiostro e di conseguenza l'efficacia del dispositivo finale (7).

4.1.1 Valutazione della sicurezza

La valutazione della sicurezza rappresenta il prerequisito fondamentale che precede qualsiasi studio di efficacia. Negli studi presenti in letteratura emergono due livelli di approccio.

Il primo approccio, di base, è rappresentato dallo studio di Chen et al. nel 2024. In particolare, nella valutazione delle maschere in gel partizionato a effetti multipli, i test di irritazione cutanea vengono eseguiti in conformità ai Safety and Technical Standards for Cosmetics (STSC). Il protocollo prevede di reclutare 10 volontari sani, di età compresa tra i 20 e i 30 anni, ai quali viene applicato giornalmente il gel in esame per un periodo di 4 settimane.

L'assenza di reazioni avverse sul sito di applicazione (esito negativo) costituisce il criterio minimo di tollerabilità per proseguire con le valutazioni funzionali (51).

La seconda metodologia, che è stata adottata da Bom et al. nel 2025 per la valutazione della potenziale sensibilizzazione, è descritto dall'Human Repeat Insult Patch Test (HRIPT) di Marzulli e Maibach.

In questo studio, vengono reclutati 55 volontari sani, ai quali viene applicato nella regione dorsale un patch occlusivo di diametro di 8 mm contenente 20 μL di prodotto, inserito in camere tipo Finn Chambers. Il protocollo prevede una fase di induzione di tre settimane consecutive, con l'applicazione del patch nella stessa area cutanea, rimozione ogni 48 ore e contestuale valutazione delle reazioni secondo i criteri dell'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG); seguita da un periodo di riposo di tre settimane e una successiva fase di challenge.

L'assenza di risposte allergiche o irritative durante l'intero periodo di osservazione conferma un' ottima compatibilità cutanea e l'assenza di potenziale sensibilizzazione delle formulazioni testate (52).

A differenza delle forme cosmetiche convenzionali, la stampa 3D consente di variare in modo controllato i parametri di design interno come la densità di riempimento e la distanza tra le linee di stampa, rendendoli variabili sperimentali direttamente correlabili all'efficacia clinica (52).

4.1.2 Valutazione della efficacia

Una volta accertata la sicurezza e la compatibilità cutanea, si prosegue valutando l'efficacia delle piattaforme stampate.

In letteratura, la valutazione dell'efficacia dei patch ottenuti tramite la tecnologia di manifattura additiva viene condotta su due livelli: con metodi convenzionali non invasi e con tecniche biofisiche avanzate.

Bom et al. nel 2025, si focalizzarono sulla valutazione dell'efficacia idratante di diversi tipi di patch, misurando l'idratazione dello strato corneo tramite Corneometro® CM 82 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Colonia, Germania), e la TEWL mediante un Tewameter® TM 300 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Colonia, Germania).

Nello studio vengono applicati sull'avambraccio di volontari sani dei patch occlusivi (Ocl_Patch 100 % infill) e porosi (Por_Patch grid LD 1,3 mm) per quattro ore, in condizioni non occlusive, valutando anche l'effetto dell'interposizione di 100 μL di gel tra la cute e il patch.

Per approfondire la funzionalità di barriera, è stato condotto il Plastic Occlusion Stress Test (POST) della durata di 24 ore: una garza è stata posta tra due fogli di Parafilm® e fissata alla cute con Mefix® per indurre un'iper-idratazione e un accumulo d'acqua nello strato corneo.

In seguito alla rimozione dell'occlusione, la TEWL viene monitorata continuamente per 30 minuti. Le curve di decadimento ottenute vengono interpolate con un modello bi-compartimentale, che permette di estrapolare la costante di evaporazione (K_{evap}) e la costante di idratazione (K_{hydr}), successivamente convertite in tempo di emivita di evaporazione ($t_{1/2\_evap}$).

Il patch poroso Por_Patch, caratterizzato da un maggiore spazio tra le linee di stampa, mostra una capacità di rigonfiamento superiore rispetto a quello occlusivo, rispettivamente del 109 % contro il 38 %, traducendosi *in vivo* in una cinetica di perdita d'acqua significativamente più lenta (52).

Gli studi più avanzati sono stati condotti tramite la microscopia confocale a riflettanza (RCM VivaScope® 1500, Caliber I.D., Rochester, NY, USA; laser a 830 nm, potenza <35 mW), impiegata sull'avambraccio ventrale di dieci volontarie sane. Tale tecnica ha permesso di visualizzare l'organizzazione cellulare dello strato corneo *in vivo* e quantificare lo stato di idratazione attraverso la misura della luminosità e della regolarità morfologica cellulare (52).

Inoltre, è stata utilizzata anche la Spettroscopia Raman Confocale (CRS Model 3510 SCA, RiverD International B.V., Rotterdam, Paesi Bassi), in grado di quantificare il contenuto di acqua in profondità, da 0 a 18 μm al di sotto della superficie cutanea.

Per ogni profilo è stata calcolata l'area sotto la curva (AUC) come indicatore dell'idratazione totale dello strato corneo. I dati spettroscopici ottenuti hanno confermato i risultati del POST: i patch porosi mostrano un AUC significativamente maggiore e una cinetica di perdita d'acqua più lenta, con un $t_{1/2\_evap}$ prolungato a dimostrazione del fatto che a parità di composizione, il solo design della struttura interna del dispositivo è in grado di influenzare l'efficacia idratante negli strati profondi dell'epidermide (52).

4.2 Sostenibilità ambientale ed economia circolare nella stampa cosmetica

La manifattura additiva introduce nel settore cosmetico un cambio di paradigma, che supera la semplice innovazione tecnologica, promuovendo l'impiego di materie prime rinnovabili, la produzione on-demand con una riduzione degli scarti, e la semplificazione delle fasi di smaltimento del packaging.

4.2.1 Dai polimeri sintetici ai biopolimeri: i nuovi inchiostri per la stampa cosmetica

Una delle tendenze più rilevanti nello sviluppo di piattaforme cutanee stampate in 3D è la progressiva sostituzione dei polimeri sintetici con biopolimeri di origine naturale. Tali materiali risultano completamente biodegradabili in condizioni ambientali, flessibili e viscoelastici, caratteristiche ideali per la formulazione di maschere e patch cutanei.

Un materiale particolarmente promettente è la nanocellulosa, che si ottiene da fonti rinnovabili e viene impiegata per la stampa di matrici idrogeliche. Presenta una struttura altamente porosa che la rende ideale per la veicolazione di ingredienti di attivi dermofunzionali.

Anche la lignina è un polimero naturale molto abbondante e utilizzato per il suo basso costo, la biocompatibilità cutanea e le proprietà antiossidanti (7).

Tale matrice può essere anche combinata con acido polilattico (PLA) attraverso hot melt extrusion e FDM, ottenendo patch flessibili ad alta concentrazione di ingredienti cosmetici (7).

Infine, possono essere impiegati anche sistemi a base di miscele di alginato e amido; quest'ultimo aumenta la dimensione dei pori dell'idrogel di alginato, migliorandone la stabilità strutturale dopo reticolazione. Inoltre, è stato registrato *in vivo* un aumento del rilascio dell'attivo rispetto alla matrice senza amido, mantenendo comunque una completa biodegradabilità del supporto (7).

4.2.2 Riduzione degli sprechi e produzione on-demand

Con la stampa 3D il materiale viene depositato strato su strato, lungo il percorso definito dal file 3D. Tale caratteristica garantisce un importante vantaggio ambientale, con una netta riduzione degli sprechi di materia prima rispetto alle tecniche convenzionali.

Le tecnologie come la scrittura diretta dell'inchiostro consentono di stampare emulsioni olio-in acqua stabilizzate con chitosano. Tale sistema permette di veicolare sia composti idrofili che idrofobi, posizionandoli con precisione nella struttura tridimensionale e impiegando unicamente la quantità di ingrediente funzionale strettamente necessaria (7).

I patch stampati in 3D sono realizzati principalmente con un unico materiale in un singolo strato, con una fabbricazione one-step, rispetto alla produzione di piattaforme convenzionali che prevedono strutture multistrato.

La stampa tridimensionale permette la produzione just-in-time, controllando digitalmente la geometria e la porosità interna del dispositivo. Nel lavoro di Bom et al. nel 2025, la realizzazione di patch idrogelici personalizzati avviene in circa 10 minuti, prospettando la reale fattibilità di una produzione diretta (on-demand) nel punto vendita o in farmacia.

In questo modo non è più necessario produrre e stoccare un numero elevato di varianti di prodotto diverse per taglia e dimensioni. Esempi commerciali come Neutrogena MaskiD™ e le piattaforme di Amorepacific, dimostrano come in commercio sia possibile stampare in cinque minuti una maschera, previa scansione 3D del volto del consumatore, fornendo un servizio personalizzato evitando sprechi per sovrapproduzioni (52).

Infine, la stampa 3D consente la fabbricazione di patch direttamente sul materiale di packaging finale, minimizzando i rischi di contaminazione microbiologica e i problemi legati al trasporto. Tale approccio elimina i passaggi produttivi intermedi, riduce l'impiego di imballaggi secondari e la produzione di rifiuti legati a prodotti deteriorati o scaduti in magazzino (7).

CAPITOLO 5: SFIDE REGOLATORIE, LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE

5.1 Aspetti regolatori e sicurezza del consumatore

A differenza di altri settori, ad oggi non esiste ancora una normativa dedicata alla stampa 3D in campo cosmetico, né in Europa né negli Stati Uniti. Il riferimento resta il Regolamento CE 1223/2009 unitamente alla norma ISO 22716 relativa alle buone pratiche di fabbricazione nell'industria cosmetica (Cosmetic Good Manufacturing Practices, GMP).

Tale aspetto, nonostante siano state stilate delle procedure per la produzione di lotti standardizzati su larga scale, rimane ancora oggi il limite principale per prodotti personalizzati ottenuti con la stampa 3D (7,53).

La scelta di materiali che siano allo stesso tempo stampabili, stabili e sicuri resta molto limitata. In particolare, per tecnologie come la SLA e la DLP possono rimanere nel prodotto residui di fotoiniziatori e monomeri non polimerizzati potenzialmente tossici, che rendono necessari ulteriori passaggi di lavaggio e post-polimerizzazione (7).

A questo si aggiunge il rischio di instabilità chimica degli ingredienti funzionali: è stato dimostrato, anche se in campo farmaceutico e non cosmetico, che con la tecnologia FDM l'acido salicilico, possibile ingrediente cosmetico con funzione cheratolitica/antiacne, subisce degradazione termica durante l'estrusione ad alta temperatura, mentre con la tecnologia SLA questo non avviene perché si lavora a temperatura ambiente (16).

Pertanto, viene sottolineato come le presenti normative siano state concepite per produzioni su larga scala e risultino difficilmente applicabile alle formulazioni personalizzate, ottenute tramite stampa 3D. Inoltre, la maggior parte delle stampanti attualmente in commercio non risponde ai requisiti previsti dalle buone pratiche di fabbricazione, rendendo necessario lo sviluppo di regolamentazioni dedicate (53).

5.2 Limiti tecnici ed economici

Nonostante si tratti di una tecnica innovativa con un elevato potenziale applicativo, la stampa 3D in campo cosmetico e in particolare per la fabbricazione di maschere viso presenta ancora limiti significativi che ne ostacolano lo scale-up industriale.
Il primo limite riguarda l'aspetto formulativo, in particolare la stampabilità degli inchiostri. Come è emerso nella fase sperimentale di selezione delle matrici, non tutti gli idrogel che vengono tradizionalmente usati in cosmetica risultano idonei alle diverse tecniche di stampa, come per esempio la tecnologia SSE. Nella valutazione comparativa, in uno studio eseguito da Chen e colleghi nel 2024, di sei matrici a diverse concentrazioni, solo l'idrossietilcellulosa al 2 % (p/p) ha mostrato le caratteristiche ideali in termini di colore e odore, proprietà reologiche e soprattutto stampabilità (51).
Le altre matrici polimeriche testate hanno mostrato diverse criticità. In particolare, il sodio poliacrilato presenta un comportamento troppo viscoelastico, con formazione di grumi durante la fase di estrusione; allo stesso modo i carbomer, caratterizzati dalla presenza di gruppi carbossilici, subiscono una riduzione della loro viscosità nell'intervallo di pH di tollerabilità cutanea (4.0-8.5) con conseguente incapacità di mantenere la propria forma geometrica tridimensionale dopo la fase di stampa (51).
Questo conferma che per essere adatte alla stampa per estrusione semi-solida, le formulazioni necessitano la definizione precisa di parametri fisico-chimici e reologici (7).
Anche la scelta dell'umettante è critica; per esempio l'impiego del glicerolo al 7 % (p/p) ha rappresentato la concentrazione ideale, poiché percentuali oltre il 10 % non apportano incrementi significativi al tasso di ritenzione idrica della matrice, aumentandone al contrario il potenziale irritante a livello cutaneo (51).

Un’altra criticità riguarda i parametri di processo. La qualità finale del prodotto cosmetico dipende strettamente da parametri tecnologici come il diametro dell’ugello, la velocità di stampa, il rapporto di estrusione e l’altezza del singolo strato. I dati sperimentali della recente letteratura hanno dimostrato che l’ugello con diametro di 0,26 mm garantisce bordi molto più definiti rispetto a quello con diametro maggiore da 0,6 mm, che al contrario, causava una deposizione eccessiva del materiale (Figura 13).

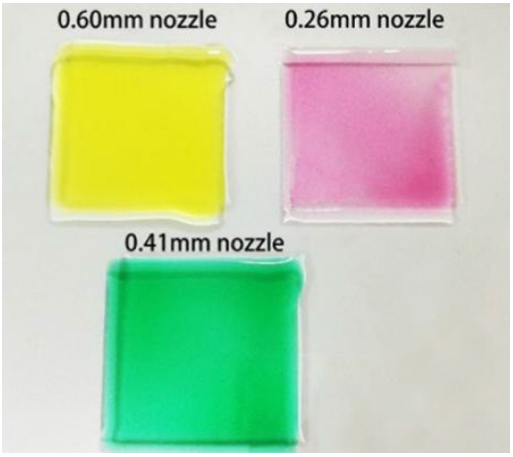


Figura 13. Risultati ottenuti con diversi diametri dell'ugello (0,26 mm, 0,4 mm e 0,6 mm) (51).

Allo stesso modo, la velocità ideale è risultata essere di 90 mm/s, rappresentando il giusto equilibrio tra un’eccessiva deposizione di materiale, riscontrabile a basse velocità, e la rottura o sfilacciamento del filo, osservabile ad alte velocità. Il rapporto di estrusione ottimale è stato impostato al 140 %, permettendo di ottenere un modello di maschera facciale omogenei e privi di porosità superficiali (Figura 14).

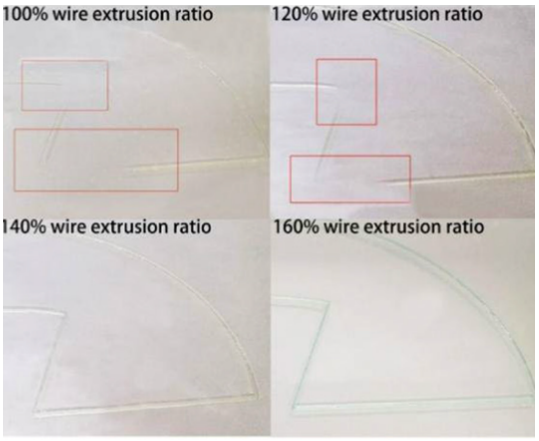


Figura 14. Risultati ottenuti con un rapporto di estrusione del 100 %, 120 %, 140 % e 160 % (51).

Analogamente, l'altezza dello strato è stata definita a 0,25 mm; in tali condizioni, la distanza operativa tra la punta dell'ugello e il piatto di disposizione corrisponde al diametro del filo di stampa, garantendo un'adeguata adesione al piano di lavoro e uniformità geometrica durante la stratificazione (Figura 15) (51).

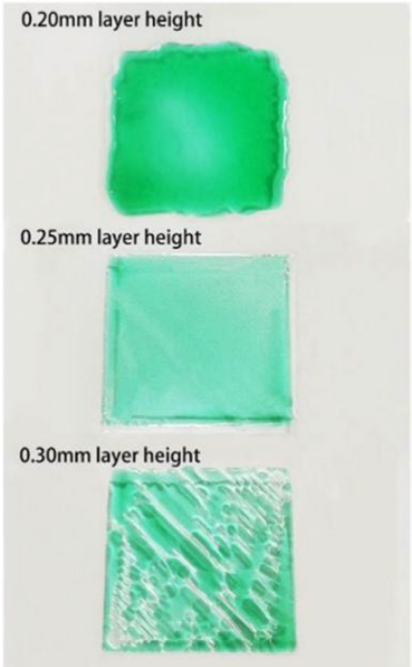


Figura 15. Risultati ottenuti con altezze diverse dello strato (0,20 mm, 0,25 mm e 0,30 mm) (51).

Questi dati dimostrano che la tecnologia a estrusione presenta due grandi limitazioni: la bassa risoluzione geometrica, strettamente dipende dalle dimensioni dell'ugello, e il rischio di deformazione strutturale o collasso dell'oggetto durante il processo di accrescimento, portando alla formazione del caratteristico fenomeno di discontinuità superficiale noto come effetto a scalino in seguito alla deposizione strato su strato (7).

Il terzo limite riguarda la stabilità fisico-chimica e microbiologica del sistema formulativo. Infatti, un prodotto cosmetico ad personam che viene stampato al momento presso il punto vendita, non viene sottoposto ai test di stabilità a lungo termine previsti dal regolamento cosmetico, per la valutazione della sicurezza. Nelle indagini riportate in letteratura, gli studi di stabilità vengono condotti a breve termine, ad esempio per 24 ore a -8 °C e a 40 °C, abbinandoli a test di centrifugazione, per verificare l'assenza di cambiamenti di colore, separazioni di fase o fenomeni di sineresi. Tuttavia, tali test rapidi non costituiscono un sostitutivo esaustivo degli studi di stabilità condotti generalmente nell'arco di 12-36 mesi (51).

Da ultimo, emerge anche un limite strettamente economico. Oltre all'investimento inziale necessario per l'acquisto di stampanti multi-ugello, risulta indispensabile integrare con uno scanner 3D per mappare il sito di applicazione del cosmetico, i software dedicati alla modellazione del prodotto finale, oltre che alla presenza necessaria di personale specializzato. Per tutte queste ragioni, allo stato attuale, la tecnologia di stampa 3D è sostenibile solo per modelli di nicchia basati sull'alta personalizzazione al dettaglio e non per la produzione industriale di massa (7).

5.3 Il futuro della cosmetica additiva

Le prospettive per la stampa 3D in ambito cosmetico sono molto promettenti e riguardano principalmente l'integrazione di software all'avanguardia e una maggiore sostenibilità ecologica attraverso l'evoluzione del bioprinting.

Ad oggi, la personalizzazione si basa sulla scansione tridimensionale del volto tramite dispositivi ad alta risoluzione, come Antera 3D, e sulla successiva rielaborazione digitale tramite software dedicati, come SolidWorks e Magics (51). In una prospettiva futura, l'automatizzazione di queste fasi permetterà di passare da una semplice personalizzazione della forma della maschera a una personalizzazione formulativa, modulando e distribuendo gli ingredienti attivi in funzione delle specifiche esigenze della cute del singolo consumatore. Come mostrato nella Figura 16, il software MaskPrinter permette di suddividere la maschera in tre aree distinte, ognuna con una specifica funzione cosmetica a seconda delle necessità di ogni zona del volto (51).

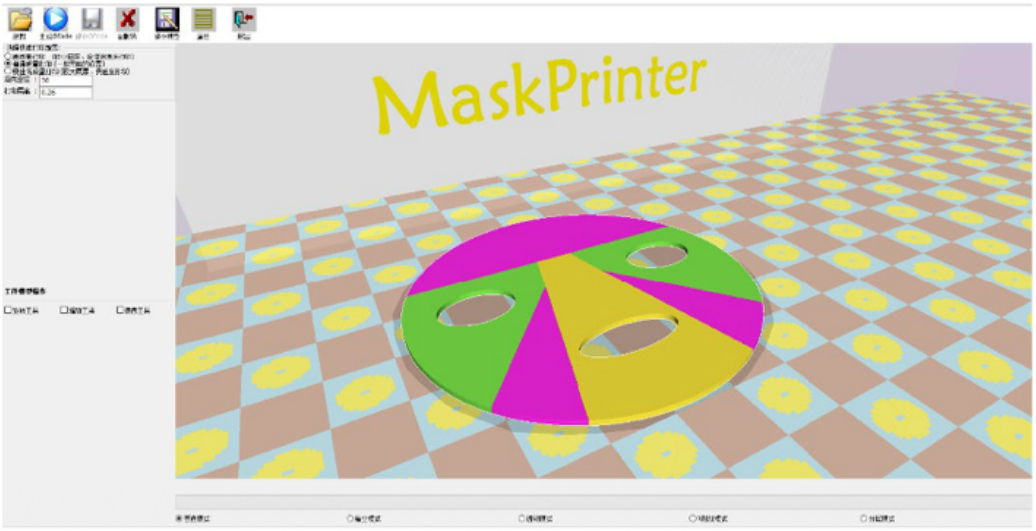


Figura 16. Suddivisione della maschera in tre zone con il software MaskPrinter per la personalizzazione degli ingredienti funzionali (51).

Sotto il profilo formulativo, mentre le tecnologie attuali utilizzano principalmente polimeri come l'idrossietilcellulosa, l'orientamento della letteratura più recente si sta indirizzando verso l'uso di biopolimeri naturali e biocompatibili come il

collagene, gelatina, alginato e acido ialuronico, in modo da creare delle matrici in grado di veicolare e rilasciare sostanze funzionale quali peptidi, antiossidanti e probiotici (7).

Un'altra prospettiva riguarda il modello produttivo e l'esperienza del consumatore. Nonostante i costi elevati della tecnologia, attualmente ne limitino la produzione a sistemi personalizzati piuttosto che alla produzione su larga scala (7), tale paradigma favorisce un nuovo approccio on-demand. La preparazione estemporanea del prodotto cosmetico permetterebbe di utilizzare solo la quantità necessaria di formulazione al momento dell'applicazione, eliminando gli sprechi legati alla sovrapproduzione.

Questo livello di personalizzazione non risponde soltanto a requisiti di efficacia dermocosmetica e tollerabilità, ma anche a dinamiche emozionali. Una maschera che aderisce perfettamente al viso, in quanto creata ad hoc per il proprio volto, aumenta la percezione di esclusività, benessere cutaneo e coinvolgimento sensoriale del consumatore (52).

Conclusioni

La stampa 3D si configura come una tecnologia emergente e all'avanguardia nell'ambito della scienza cosmetica, in grado di rivoluzionare il settore e di superare due limiti tipici delle formulazioni convenzionali: la ridotta biodisponibilità cutanea degli ingredienti attivi (spesso inferiore al 2 % della dose applicata a causa della funzione barriera dello strato cutaneo) e la produzione di formati standardizzati su larga scala.

Le tre principali tecniche di stampa 3D applicate in ambito cosmetico sono: l'inkjet printing, le tecnologie basate sulla fotopolimerizzazione (SLA, DLP, CLIP e TPP), e quelle ad estrusione (FDM e SSE), che presentano caratteristiche complementari.

La tecnologia a getto d'inchiostro risulta ideale per il caricamento ad alta precisione di sostanze funzionali, e per il rivestimento di matrici a microaghi (microneedles).

Le tecnologie basate sulla fotopolimerizzazione garantiscono un'elevata risoluzione geometrica e permettono di lavorare a temperatura ambiente, evitando la degradazione termica di sostanze termolabili, come l'acido salicilico.

Tra le tecnologie ad estrusione, la SSE a temperatura ambiente rappresenta ad oggi la tecnica più promettente per la lavorazione di idrogel cosmetici, in quanto preserva l'integrità funzionale di ingredienti, quali vitamine, antiossidanti e peptidi.

La maggiore sfida tecnologica risiede nella decisione dei materiali. Le evidenze riportate in letteratura dimostrano che non tutte le matrici idrofile, impiegate in cosmetica possiedono i requisiti di stampabilità richiesti. Attualmente, la formulazione ottimale per la realizzazione di maschere è rappresentata da una matrice a base di idrossietilcellulosa al 2 % (p/p) integrata con glicerolo al 7 % (p/p), che garantisce un'ottima stampabilità, una gradevolezza sensoriale e una stabilità strutturale entro l'intervallo di pH fisiologico (4.0-8.5).

L'evoluzione formulativa più significativa è la transizione dai polimeri sintetici ai biopolimeri biocompatibili e biodegradabili: come la nanocellulosa, κ-

carargenina/metilcellulosa (0,3 %/7 % p/p gelificante a 37°C), alginato, collagene, gelatina metacrilata, PVA e PVP.

L'ibridazione di questi polimeri con nanocristalli di cellulosa, lignina (fino a 15 % in matrici di PLA) o alghe (ficocianina) permette di modulare le proprietà reologiche, meccaniche e funzionali del sistema, come lo sweeling, la capacità di fotoprotezione e il potenziale antiossidante.

L'applicazione più interessante e più innovativa della stampa 3D in questo settore è rappresentata dalla cosmetica personalizzata multi-zona. L'impiego del software MaskPrinter e di sistemi di stampa a triplo ugello ha permesso la realizzazione di maschere suddivise in tre aree funzionali, dimostrando una spiccata efficacia clinica *in vivo*.

La zona fronte/solco naso-labiale è stata caricata con esapeptide biomimetico (Argireline) con attività anti-age; la zona delle guance funzionalizzata con arbutina ha contribuito a una riduzione delle macchie cutanee ed infine, la zona a T caricata con l'acido salicilico ha permesso una funzione sebo-normalizzante.

L'ingresso nel mercato di realtà industriali come Neutrogena MaskiD™ e AmorePacific, ha confermato la fattibilità di una produzione on-demand in grado di fornire un prodotto cosmetico, come una maschera viso, in soli 5-10 minuti, previa scansione tridimensionale del volto del consumatore.

La stampa 3D introduce così un nuovo paradigma formulativo in cui il design interno diventa una variabile in grado di modulare l'efficacia dermocosmetica. Infatti, l'utilizzo di matrici porose mostra una capacità di idratazione maggiore e tempi prolungati di dimezzamento dell'evaporazione dell'acqua rispetto a strutture completamente occlusive, a parità di composizione.

Nonostante le notevoli potenzialità, restano dei limiti importanti da superare.

Dal punto di vista regolatorio, manca una normativa specifica dedicata alla fabbricazione con stampa 3D nel settore cosmetico. Il riferimento rimane il Regolamento Europeo (CE) n.1223/2009 e le linee guida ISO 22716, che però non disciplinano la produzione personalizzata. A ciò si aggiungono i rischi legati alla

possibile presenza di residui di fotoiniziatori, nei processi di SLA/DLP e la degradazione termica nelle tecnologie FDM.
Sul piano tecnologico ed economico, aspetti come la bassa risoluzione dei dettagli geometrici, l'effetto a scalino, l'assenza dei test di stabilità a lungo termine (12-36 mesi) e gli elevati costi delle apparecchiature, dei software e del personale specializzato, limitano attualmente lo scale-up industriale.

In conclusione, la stampa 3D non si prospetta come tecnologia sostituta della cosmetica tradizionale, bensì come uno strumento ad alto valore tecnologico in grado di superarne i limiti di standardizzazione e biodisponibilità. Con il progressivo perfezionamento dei parametri di stampa, l'ottimizzazione degli inchiostri a base di biopolimeri e l'adeguamento del quadro normativo attuale, la tecnologia della stampa 3D potrà passare dalla fase di prototipazione sperimentale a pratica consolidata e d'avanguardia nell'industria cosmetica del futuro.

Bibliografia e Sitografia

1. Hadgraft J, Lane ME. Advanced topical formulations (ATF). Int J Pharm. novembre 2016;514(1):52–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.065

2. Menon GK, Cleary GW, Lane ME. The structure and function of the stratum corneum. Int J Pharm. ottobre 2012;435(1):3–9. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.06.005

3. Huang Y, Yu H, Wang L, Shen D, Ni Z, Ren S, et al. Research progress on cosmetic microneedle systems: Preparation, property and application. Eur Polym J. gennaio 2022;163:110942. doi:10.1016/j.eurpolymj.2021.110942

4. Economidou SN, Lamprou DA, Douroumis D. 3D printing applications for transdermal drug delivery. Int J Pharm. giugno 2018;544(2):415–24. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.01.031

5. Martinez PR, Goyanes A, Basit AW, Gaisford S. Fabrication of drug-loaded hydrogels with stereolithographic 3D printing. Int J Pharm. ottobre 2017;532(1):313–7. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.003

6. Elahpour N, Pahlevanzadeh F, Kharaziha M, Bakhsheshi-Rad HR, Ramakrishna S, Berto F. 3D printed microneedles for transdermal drug delivery: A brief review of two decades. Int J Pharm. marzo 2021;597:120301. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120301

7. Jiao Y, Stevic M, Buanz A, Uddin MJ, Tamburic S. Current and Prospective Applications of 3D Printing in Cosmetics: A Literature Review. Cosmetics. 9 novembre 2022;9(6):115. doi:10.3390/cosmetics9060115

8. Rui Y, Gang X, Shuang-Shuang M, Hua-Yu Y, Xin-Ting S, Wei S, et al. Three-dimensional printing: review of application in medicine and hepatic surgery. Cancer Biol Med. 2016;13(4):443. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0075

9. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. Procedia Manuf. 2019;35:1286–96. doi:10.1016/j.promfg.2019.06.089

10. Vaz VM, Kumar L. 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. AAPS PharmSciTech. gennaio 2021;22(1):49. doi:10.1208/s12249-020-01905-8

11. Azizi Machekposhti S, Mohaved S, Narayan RJ. Inkjet dispensing technologies: recent advances for novel drug discovery. Expert Opin Drug Discov. febbraio 2019;14(2):101–13. doi:10.1080/17460441.2019.1567489

12. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM. Inkjet printing for pharmaceutics – A review of research and manufacturing. Int J Pharm. ottobre 2015;494(2):554–67. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.03.017

13. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? Asian J Pharm Sci. settembre 2019;14(5):465–79. doi:10.1016/j.ajps.2018.11.008

14. Alomari M, Mohamed FH, Basit AW, Gaisford S. Personalised dosing: Printing a dose of one's own medicine. Int J Pharm. ottobre 2015;494(2):568–77. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.12.006

15. Souto EB, Campos JC, Filho SC, Teixeira MC, Martins-Gomes C, Zielinska A, et al. 3D printing in the design of pharmaceutical dosage forms. Pharm Dev Technol. 14 settembre 2019;24(8):1044–53. doi:10.1080/10837450.2019.1630426

16. Goyanes A, Det-Amornrat U, Wang J, Basit AW, Gaisford S. 3D scanning and 3D printing as innovative technologies for fabricating personalized topical drug delivery systems. J Controlled Release. luglio 2016;234:41–8. doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.034

17. Gittard SD, Miller PR, Jin C, Martin TN, Boehm RD, Chisholm BJ, et al. Deposition of antimicrobial coatings on microstereolithography-fabricated microneedles. JOM. giugno 2011;63(6):59–68. doi:10.1007/s11837-011-0093-3

18. Caudill CL, Perry JL, Tian S, Luft JC, DeSimone JM. Spatially controlled coating of continuous liquid interface production microneedles for transdermal protein delivery. J Controlled Release. agosto 2018;284:122–32. doi:10.1016/j.jconrel.2018.05.042

19. Cordeiro AS, Tekko IA, Jomaa MH, Vora L, McAlister E, Volpe-Zanutto F, et al. Two-Photon Polymerisation 3D Printing of Microneedle Array Templates with Versatile Designs: Application in the Development of Polymeric Drug Delivery Systems. Pharm Res. settembre 2020;37(9):174. doi:10.1007/s11095-020-02887-9

20. Shaqour B, Samaro A, Verleije B, Beyers K, Vervaet C, Cos P. Production of Drug Delivery Systems Using Fused Filament Fabrication: A Systematic Review. Pharmaceutics. 5 giugno 2020;12(6):517. doi:10.3390/pharmaceutics12060517

21. Stevic MC. Exploring the use of 3D Printing Technology in the Fabrication of Personalised Lipstick Applicators. J Dermatol Cosmetol. 27 dicembre 2017;1(4). doi:10.15406/jdc.2017.01.00024

22. Gueche YA, Sanchez-Ballester NM, Cailleaux S, Bataille B, Soulairol I. Selective Laser Sintering (SLS), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms (SOFs) by 3D Printing. Pharmaceutics. 6 agosto 2021;13(8):1212. doi:10.3390/pharmaceutics13081212

23. Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. Int J Pharm. agosto 2017;529(1–2):285–93. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.06.082

24. Produzione di massa e stampa 3D: i prodotti sul mercato – 3Dnatives [Internet]. [citato 8 ottobre 2026]. Disponibile su: https://www.3dnatives.com/it/produzione-di-massa-e-stampa-3d-i-prodotti-sul-mercato/#!

25. Jang M, Baek S, Kang G, Yang H, Kim S, Jung H. Dissolving microneedle with high molecular weight hyaluronic acid to improve skin wrinkles, dermal density and elasticity. Int J Cosmet Sci. giugno 2020;42(3):302–9. doi:10.1111/ics.12617

26. Zhang X, Fu X, Chen G, Wang Y, Zhao Y. Versatile Ice Microneedles for Transdermal Delivery of Diverse Actives. Adv Sci. settembre 2021;8(17):2101210. doi:10.1002/advs.202101210

27. Maiz-Fernández S, Barroso N, Pérez-Álvarez L, Silván U, Vilas-Vilela JL, Lanceros-Mendez S. 3D printable self-healing hyaluronic acid/chitosan polycomplex hydrogels with drug release capability. Int J Biol Macromol. ottobre 2021;188:820–32. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.08.022

28. Rees A, Powell LC, Chinga-Carrasco G, Gethin DT, Syverud K, Hill KE, et al. 3D Bioprinting of Carboxymethylated-Periodate Oxidized Nanocellulose Constructs for Wound Dressing Applications. BioMed Res Int. 2015;2015:1–7. doi:10.1155/2015/925757

29. Mendoza DJ, Maliha M, Raghuwanshi VS, Browne C, Mouterde LMM, Simon GP, et al. Diethyl sinapate-grafted cellulose nanocrystals as nature-inspired UV filters in cosmetic formulations. Mater Today Bio. settembre 2021;12:100126. doi:10.1016/j.mtbio.2021.100126

30. Li VCF, Dunn CK, Zhang Z, Deng Y, Qi HJ. Direct Ink Write (DIW) 3D Printed Cellulose Nanocrystal Aerogel Structures. Sci Rep. 14 agosto 2017;7(1):8018. doi:10.1038/s41598-017-07771-y

31. Diañez I, Gallegos C, Brito-de La Fuente E, Martínez I, Valencia C, Sánchez MC, et al. 3D printing in situ gelification of κ-carrageenan solutions: Effect of printing variables on the rheological response. Food Hydrocoll. febbraio 2019;87:321–30. doi:10.1016/j.foodhyd.2018.08.010

32. Boonlai W, Tantishaiyakul V, Hirun N. Characterization of κ-carrageenan/methylcellulose/cellulose nanocrystal hydrogels for 3D bioprinting. Polym Int. febbraio 2022;71(2):181–91. doi:10.1002/pi.6298

33. Xiong S, Zhang X, Lu P, Wu Y, Wang Q, Sun H, et al. A Gelatin-sulfonated Silk Composite Scaffold based on 3D Printing Technology Enhances Skin Regeneration by Stimulating Epidermal Growth and Dermal Neovascularization. Sci Rep. 27 giugno 2017;7(1):4288. doi:10.1038/s41598-017-04149-y

34. Wang Z, Kumar H, Tian Z, Jin X, Holzman JF, Menard F, et al. Visible Light Photoinitiation of Cell-Adhesive Gelatin Methacryloyl Hydrogels for Stereolithography 3D Bioprinting. ACS Appl Mater Interfaces. 15 agosto 2018;10(32):26859–69. doi:10.1021/acsami.8b06607

35. Liu J, Tagami T, Ozeki T. Fabrication of 3D-Printed Fish-Gelatin-Based Polymer Hydrogel Patches for Local Delivery of PEGylated Liposomal Doxorubicin. Mar Drugs. 20 giugno 2020;18(6):325. doi:10.3390/md18060325

36. Al-Nimry S, Dayah AA, Hasan I, Daghmash R. Cosmetic, Biomedical and Pharmaceutical Applications of Fish Gelatin/Hydrolysates. Mar Drugs. 8 marzo 2021;19(3):145. doi:10.3390/md19030145

37. Rastogi P, Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. Biofabrication. 1 ottobre 2019;11(4):042001. doi:10.1088/1758-5090/ab331e

38. Habib A, Sathish V, Mallik S, Khoda B. 3D Printability of Alginate-Carboxymethyl Cellulose Hydrogel. Materials. 20 marzo 2018;11(3):454. doi:10.3390/ma11030454

39. Leppiniemi J, Lahtinen P, Paajanen A, Mahlberg R, Metsä-Kortelainen S, Pinomaa T, et al. 3D-PrintableBioactivated Nanocellulose–AlginateHydrogels. ACS Appl Mater Interfaces. 5 luglio 2017;9(26):21959–70. doi:10.1021/acsami.7b02756

40. Karavasili C, Tsongas K, Andreadis II, Andriotis EG, Papachristou ET, Papi RM, et al. Physico-mechanical and finite element analysis evaluation of 3D printable alginate-methylcellulose inks for wound healing applications.

Carbohydr Polym. novembre 2020;247:116666. doi:10.1016/j.carbpol.2020.116666

41. Pereira R, Mendes A, Bártolo P. Alginate/Aloe Vera Hydrogel Films for Biomedical Applications. Procedia CIRP. 2013;5:210–5. doi:10.1016/j.procir.2013.01.042

42. Datta S, Sarkar R, Vyas V, Bhutoria S, Barui A, Roy Chowdhury A, et al. Alginate-honey bioinks with improved cell responses for applications as bioprinted tissue engineered constructs. J Mater Res. 27 luglio 2018;33(14):2029–39. doi:10.1557/jmr.2018.202

43. Benning L, Gutzweiler L, Tröndle K, Riba J, Zengerle R, Koltay P, et al. Assessment of hydrogels for bioprinting of endothelial cells. J Biomed Mater Res A. aprile 2018;106(4):935–47. doi:10.1002/jbm.a.36291

44. Asthana N, Pal K, Aljabali AAA, Tambuwala MM, De Souza FG, Pandey K. Polyvinyl alcohol (PVA) mixed green–clay and aloe vera based polymeric membrane optimization: Peel-off mask formulation for skin care cosmeceuticals in green nanotechnology. J Mol Struct. aprile 2021;1229:129592. doi:10.1016/j.molstruc.2020.129592

45. Lim SH, Kathuria H, Amir MHB, Zhang X, Duong HTT, Ho PCL, et al. High resolution photopolymer for 3D printing of personalised microneedle for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide. J Controlled Release. gennaio 2021;329:907–18. doi:10.1016/j.jconrel.2020.10.021

46. Adli SA, Ali F, Azmi AS, Anuar H, Nasir NAM, Hasham R, et al. Development of Biodegradable Cosmetic Patch Using a Polylactic Acid/Phycocyanin–Alginate Composite. Polymers. 27 luglio 2020;12(8):1669. doi:10.3390/polym12081669

47. Iliopoulos F, Caspers PJ, Puppels GJ, Lane ME. Franz Cell Diffusion Testing and Quantitative Confocal Raman Spectroscopy: In Vitro-In Vivo Correlation. Pharmaceutics. 18 settembre 2020;12(9):887. doi:10.3390/pharmaceutics12090887

48. Munem M, Djuphammar A, Sjölander L, Hagvall L, Malmberg P. Animal- free skin permeation analysis using mass spectrometry imaging. Toxicol In Vitro. marzo 2021;71:105062. doi:10.1016/j.tiv.2020.105062

49. Ratz-Łyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. J Cosmet Laser Ther. 17 febbraio 2019;21(2):84–90. doi:10.1080/14764172.2018.1469767

50. Domínguez-Robles J, Martin NK, Fong ML, Stewart SA, Irwin NJ, Rial-Hermida MI, et al. Antioxidant PLA Composites Containing Lignin for 3D Printing Applications: A Potential Material for Healthcare Applications. Pharmaceutics. 4 aprile 2019;11(4):165. doi:10.3390/pharmaceutics11040165

51. Chen J, Liufu C, Zhang W, Luo C, Fu K, Lin J, et al. Preparation and efficacy verification of three-dimensional printed partitioned multi-effect precision-care gel facial mask. Int J Cosmet Sci. aprile 2024;46(2):209–27. doi:10.1111/ics.12925

52. Bom S, Pinto PC, Ribeiro HM, Marto J. Digital Tools in Action: 3D Printing for Personalized Skincare in the Era of Beauty Tech. Cosmetics. 25 giugno 2025;12(4):136. doi:10.3390/cosmetics12040136

53. De Oliveira RS, Fantaus SS, Guillot AJ, Melero A, Beck RCR. 3D-Printed Products for Topical Skin Applications: From Personalized Dressings to Drug Delivery. Pharmaceutics. 17 novembre 2021;13(11):1946. doi:10.3390/pharmaceutics13111946