

Farmacista Più²⁰₂₄

ASSISTENZA FARMACEUTICA E SERVIZI ALLA PERSONA
PER LA TUTELA DELLA SALUTE E IL RILANCIO DELLA SANITÀ.

SPAZIO NOVECENTO

Una iniziativa di:



Con il patrocinio di:



Partner:



Stampa 3d mediante estrusione diretta di polveri di mini-compresse a base di Captopril per il trattamento dell'ipertensione pediatrica

MARIANGELA TOTARO,¹ GIUSEPPE FRANCESCO RACANIELLO,¹ CHIARA LACASSIA,^{1,2} ANTONIO LOPALCO,¹ FLAVIA LA FORGIA,² SERGIO FONTANA,² ANGELA ASSUNTA LOPEDOTA,¹ MASSIMO FRANCO,¹ NUNZIO DENORA¹

¹ Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, 4 B. Via Orabona, 70125 Bari, Italia
² Farmalabor srl - Centro Studi e Ricerche "Dr Sergio Fontana, 1900-1982"

INTRODUZIONE

Una delle terapie più efficaci e sicure per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti pediatrici è l'uso degli ACE-inibitori, generalmente ben tollerati da tutte le classi di pazienti [1]. Il Captopril (CPT), un ACE-inibitore, è un farmaco idrosolubile che rimane stabile in forma solida, ma diventa instabile in soluzione a causa della degradazione ossidativa del suo gruppo sulfidrilico [2]. Attualmente, le formulazioni pediatriche a base di CPT disponibili in commercio sono presenti in forma di soluzione o compresse con dosaggi di 25 mg o 50 mg, che risultano troppo elevati per l'impiego pediatrico. Infatti, il dosaggio massimo raccomandato per i bambini è compreso tra 0,3 e 0,5 mg/kg, evidenziando così una significativa lacuna nel mercato farmaceutico per quanto riguarda le forme di dosaggio ad uso pediatrico.

La stampa in 3 dimensioni (3DP) è attualmente una delle tecniche più innovative per soddisfare le esigenze specifiche dei pazienti pediatrici, superando l'approccio "one-size-fits-all" e consentendo lo sviluppo di terapie personalizzate [3]. Tra le varie tecniche di stampa 3D utilizzate per la produzione di medicinali, la tecnologia di estrusione diretta di polveri, anche nota come Direct Powder Extrusion (DPE), garantisce numerosi vantaggi. Questa tecnica prevede l'estrusione diretta di una miscela di polveri farmaceutiche medicate un singolo passaggio. In questo studio, è stata utilizzata una stampante 3D ad uso farmaceutico basata sulla tecnologia DPE, la 3DForMe[®], al fine di produrre mini-compresse (MT) per rilascio immediato di CPT in dosaggi pediatrici. Le MT prodotte sono state caratterizzate dal punto di vista del contenuto del farmaco, delle proprietà di dissoluzione, della cinetica di rilascio e dell'analisi dello stato solido delle forme farmaceutiche. Inoltre, lo studio ha esaminato la relazione tra le differenti percentuali di infill ed il peso e dosaggio delle MT.

Formulazioni delle miscele di polvere

Sono state formulate tre distinte miscele di polveri con percentuali variabili di polimeri, mantenendo la proporzione di CPT (10% p/p). Come polimero carrier è stato scelto il PVA e come plastificante l'HPMC. La composizione delle tre miscele è presentata nella **Tabella 1**. La miscela 2 ha mostrato la migliore stampabilità ed è stata quindi selezionata.

Samples	CPT	PVA	HPMC
Blend 1	10%	90%	/
Blend 2	10%	80%	10%
Blend 3	10%	70%	20%

Table 1. Composizione delle miscele di polvere.

MTs profilo di rilascio a diversi infill

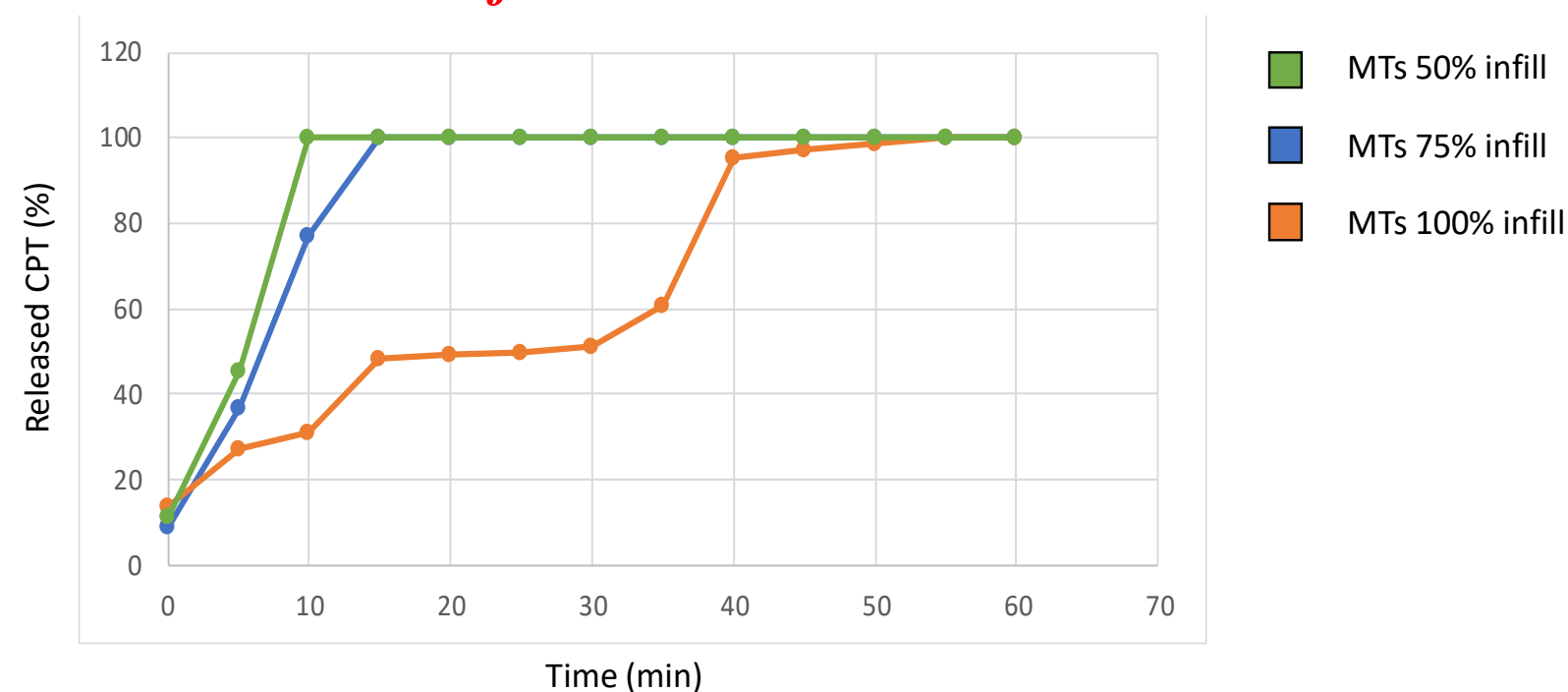


Figure 2. Profilo di rilascio di: MT1 in verde, MT2 in blu, MT3 in arancione

I diversi infill hanno determinato prestazioni diverse in termini di tempo di dissoluzione delle MT e di rilascio del CPT. I risultati ottenuti con l'analisi HPLC hanno mostrato che, a parità di dimensioni, un infill più basso (50% e 75%) corrisponde a un dosaggio inferiore, dovuto al fatto che nella tecnologia di stampa 3D DPE il farmaco è uniformemente disperso all'interno della matrice polimerica utilizzata per costruire l'oggetto 3D, ma anche a un rilascio più rapido rispetto alle MT con un infill più elevato, grazie a una maggiore superficie esposta al mezzo gastrico. Per la caratterizzazione è stato scelto una MT con un infill del 50%, grazie alle migliori prestazioni di dissoluzione.

Studi di caratterizzazione dello stato solido

Gli studi di caratterizzazione dello stato solido sono stati condotti su MT con il 50% di infill. Le MT sono state analizzate e sono risultate conformi ai parametri di durezza e friabilità indicati dalla Farmacopea Ufficiale.

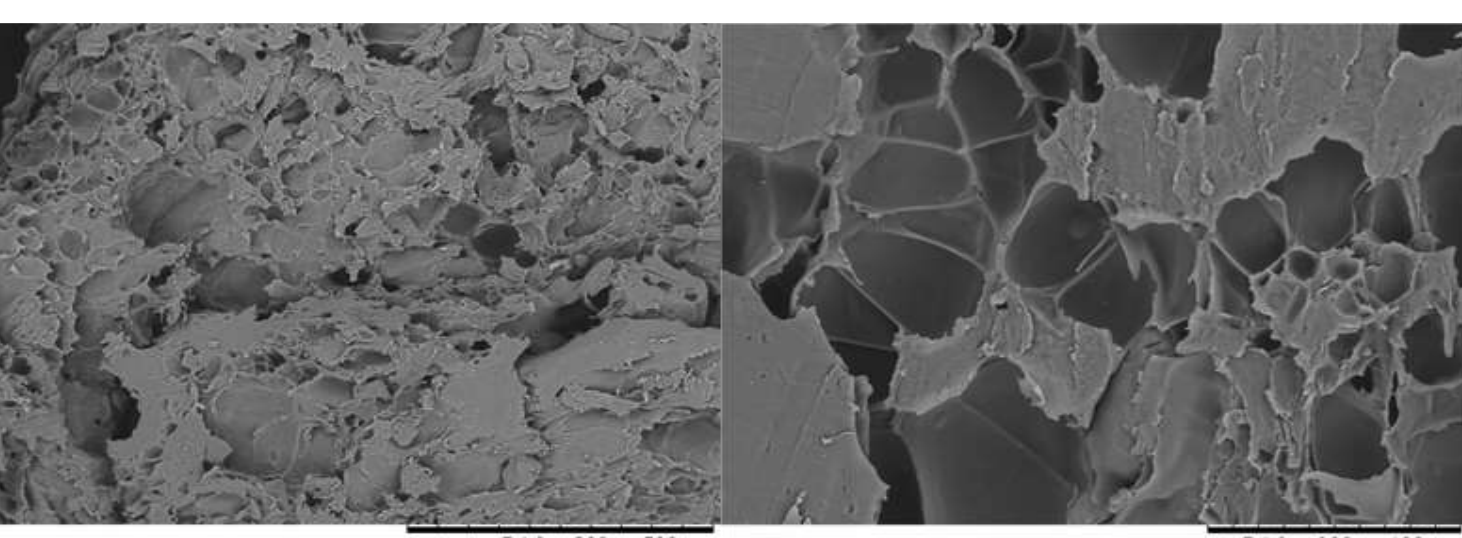


Fig 4. Immagini SEM della matrice interna delle CPT MTs 50% infill

SEM

Le immagini SEM (Fig. 4) delle MT hanno mostrato la presenza di vari spazi vuoti compatibili con l'infill selezionato del 50%.

Gli spazi vuoti sono raggiunti e permeati facilmente dal fluido gastrico, permettendo una dissoluzione più rapida e aumentando la possibilità di rilascio del farmaco.

PXRD

L'analisi PXRD è stata condotta per confermare lo stato amorfo del farmaco dopo la fase di estrusione.

Come si vede dalla Fig. 5, i picchi relativi all'abito cristallino del CPT erano intatti nella miscela fisica. Al contrario, gli stessi picchi risultanti dalla miscela estrusa erano assenti.

Questo comportamento indica che il CPT all'interno della miscela estrusa ha perso la sua cristallinità e si trova quindi in uno stato amorfo.

Design e creazione di 3D MTs con DPE

Per creare la geometria è stato utilizzato il software CAD Fusion360. Per le MT è stata selezionata una geometria cilindrica (4 mm di diametro x 4 mm di altezza).

Parametri di stampa 3D:
-50%,75%,100% densità di riempimento con modello di riempimento Gyroid,
-Temperatura del letto 50°C,
-Temperatura di estrusione 175°C

Le MTs 3D sono state stampate utilizzando la stampante 3dForMeTM.

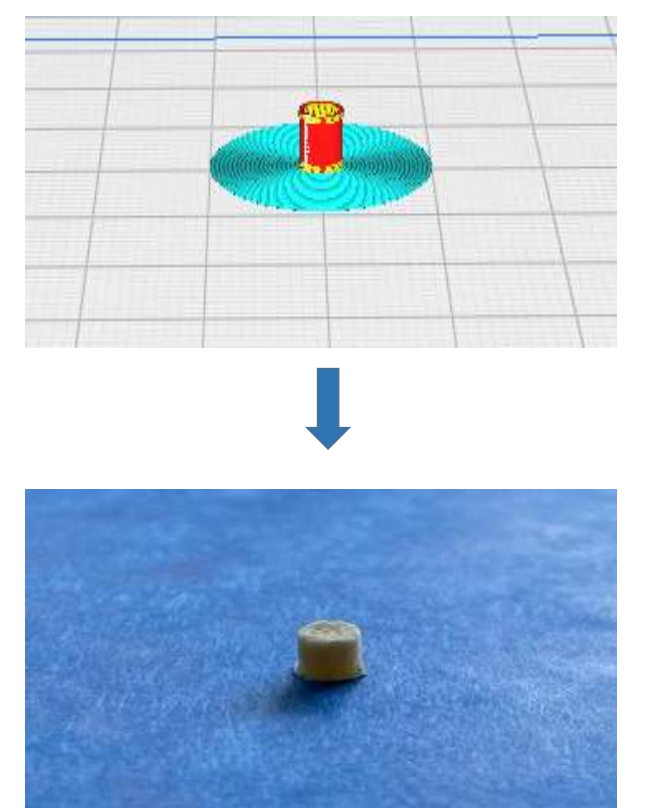


Fig 1. Design MT e MT stampata.

Studi sull'uniformità di massa e contenuto

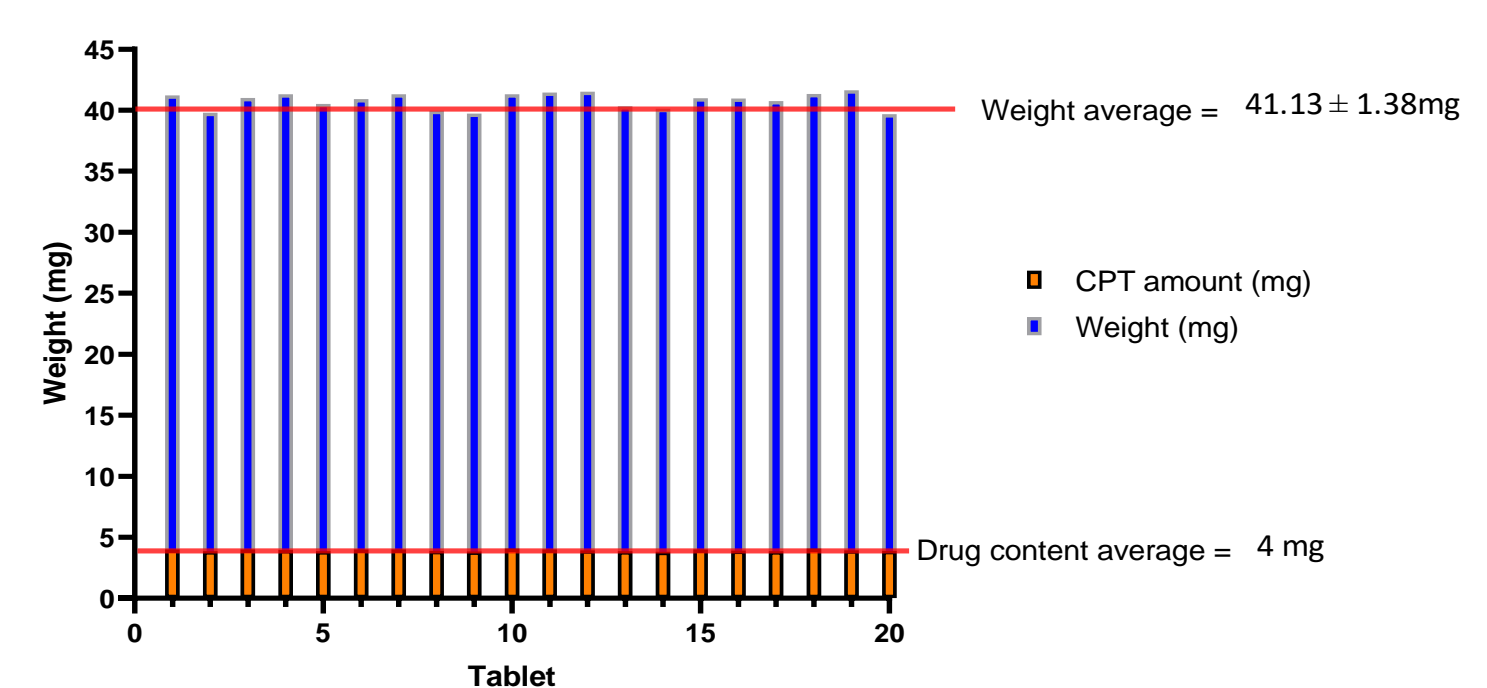


Fig. 3 Peso e contenuto di CPT in un batch di 20 MTs con 50% infill

L'alto livello di ripetibilità del processo DPE è stato confermato dalla bassa variazione di peso osservata nello studio dell'uniformità di massa ($41,13 \pm 1,38$ mg) condotto su un lotto di 20 MT di dimensioni 4 mm x 4 mm e con un infill del 50%, selezionate a caso.

Inoltre, il test di uniformità di massa è stato eseguito su 20 compresse prese a caso da 6 lotti di 5 MT, prodotte dalla stessa miscela di polveri a intervalli di 15 minuti l'una dall'altra. I risultati ottenuti hanno confermato che l'uniformità di peso delle MT è rimasta stabile nel tempo. Questi test sono stati effettuati anche per verificare l'uniformità del contenuto e i risultati ottenuti con il metodo HPLC hanno confermato l'uniformità del contenuto di 4 mg. La stessa valutazione è stata effettuata su una compressa equivalente dopo 6 mesi di conservazione in un luogo asciutto e protetto dal sole mostrando risultati comparabili.

CONCLUSIONI

La MT con percentuali di infill del 50% ha mostrato un rilascio immediato del farmaco, buone caratteristiche meccaniche e fisiche e ha consentito un dosaggio appropriato per la terapia pediatrica. Inoltre, la possibilità di modificare il dosaggio delle MTs cambiando il parametro di stampa dell'infill rappresenta una promettente prospettiva nello sviluppo di una terapia personalizzata non solo in ambito pediatrico, ma in tutte le condizioni patologiche in cui è necessario un dosaggio personalizzato.

Bibliografia

- [1] Meyers RS, Siu A. Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension. Clin Ther. 2011
- [2] Nieto González N, Cerri G, Molpeceres J, Cossu M, Rasso G, Giunchedi P, Gavini E. Surfactant-Free Chitosan/Cellulose Acetate Phthalate Nanoparticles: An Attempt to Solve the Needs of Captopril Administration in Paediatrics. Pharmaceuticals (Basel). 2022
- [3] Monica Pistone, Giuseppe Francesco Racaniello, Rosanna Rizzi, Rosa Maria Iacobazzi, Ilaria Arduino, Antonio Lopalco, Angela Assunta Lopedota, Nunzio Denora, Direct cyclodextrin based powder extrusion 3D printing of budesonide loaded mini-tablets for the treatment of eosinophilic colitis in paediatric patients, International Journal of Pharmaceutics.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

FARMALABOR

