

TITOLO: Sviluppo e caratterizzazione di forme di dosaggio orali per la somministrazione di antibiotici nei bambini

REFERENTE: Dott.ssa Abruzzo Angela

PROGETTO

L'Assegno di Ricerca si inserisce nel progetto PRIN 2022 dal titolo: "3D-printed antibiotic oral dosage forms for pediatric use. [p3Diatrics]".

Negli ultimi anni, è cresciuta sensibilmente l'attenzione da parte della comunità scientifica nei confronti della necessità di sviluppare nuove forme di dosaggio adatte alla popolazione pediatrica. Ad oggi, la via orale risulta essere la via principalmente adottata per la somministrazione dei farmaci nei bambini [1]. Tra le formulazioni pediatriche orali, le forme di dosaggio liquide (quali soluzioni, sospensioni) e le forme di dosaggio solide (quali compresse, capsule) sono quelle più utilizzate. Le forme farmaceutiche liquide, prescritte generalmente ai bambini con età inferiore ai 5 anni, sono versatili in quanto la dose può essere facilmente regolata ad hoc, in base alle esigenze e all'età del paziente, utilizzando un idoneo dispositivo di dosaggio. Tuttavia, l'utilizzo di tali formulazioni presenta importanti inconvenienti, quali l'errata ricostituzione della preparazione liquida (o della soluzione/sospensione) prima dell'uso, gli errori nel dosaggio, la bassa accettabilità da parte del paziente. Le formulazioni solide, invece, prescritte principalmente a bambini di età superiore ai 5 anni, sono difficilmente deglutite e quindi scarsamente accettate in età pediatrica [2].

Gli antibiotici sono gli agenti terapeutici più prescritti nei bambini. Le classi di antibiotici più comunemente assunte in età pediatrica comprendono le penicilline (ad esempio amoxicillina), le cefalosporine (ad esempio ceftriaxone) e i macrolidi (ad esempio azitromicina), che vengono utilizzate per il trattamento di diverse malattie infettive, come la sinusite batterica acuta, l'otite media, la faringite, la tonsillite, la polmonite, le bronchiti, le infezioni del tratto urogenitale e della pelle. La somministrazione orale degli antibiotici è generalmente caratterizzata da criticità legate alle proprietà biofarmaceutiche dei farmaci, come la scarsa stabilità nel tratto gastrointestinale e la bassa solubilità, e al sapore amaro [3, 4].

Gli errori nel dosaggio dovuti alla mancanza di forme farmaceutiche adeguate e la bassa accettabilità da parte del paziente possono portare ad una scarsa aderenza al regime terapeutico, alla necessità di prescrizioni aggiuntive e ad una riduzione dell'efficienza del trattamento.

EMA (European Medicines Agency) e OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) hanno ultimamente introdotto delle nuove linee guida per promuovere lo sviluppo di medicinali adatte ai bambini. Secondo queste linee guida, un'adeguata formulazione pediatrica deve possedere i seguenti requisiti: a) idonee proprietà fisico-chimiche dei principi attivi (solubilità, stabilità); b) adattabilità a dosi diverse per effettuare una terapia personalizzata in base all'età, al peso e alle condizioni patologiche del bambino; c) semplice somministrazione, senza bisogno di personale specializzato; d) accuratezza della dose; e) accettabilità da parte del bambino; f) ridotta frequenza di somministrazione; g) scalabilità e bassi costi di produzione [5, 6].

Il progetto "3D-printed antibiotic oral dosage forms for pediatric use [p3Diatrics]" ha come obiettivo quello di esplorare e combinare diverse strategie formulative ed approcci produttivi innovativi al fine di ottenere formulazioni orali specificamente progettate per la somministrazione di antibiotici in età

pediatrica. Utilizzando un piano di ricerca altamente interattivo tra le quattro unità di ricerca coinvolte nel progetto (Università di Urbino, Università di Trieste, Università di Bologna, Università di Perugia), saranno progettate e sviluppate varie forme di dosaggio (mini-compresse, film buccali, gomme) con l'obiettivo di migliorare l'efficacia del trattamento e l'accettabilità da parte del paziente pediatrico. Nella fase di preformulazione, effettuata presso l'Università di Trieste, il progetto valuterà la co-cristallizzazione come metodo produttivo per migliorare le proprietà fisico-chimiche, le caratteristiche di assorbimento e la palatabilità delle molecole antibiotiche selezionate. Le formulazioni orali finali verranno sviluppate miscelando i co-cristalli preformati o i principi attivi con eccipienti selezionati ritenuti sicuri per i bambini e in grado di modificare il sapore, il profilo di rilascio e l'assorbimento del farmaco (Università di Urbino, Università di Bologna, Università di Perugia). Le formulazioni saranno prodotte utilizzando diverse metodologie di stampa 3D, al fine di personalizzare la forma e il dosaggio in base alle esigenze del paziente (Università di Urbino), e verranno caratterizzate per quanto riguarda le proprietà fisico-chimiche, tecnologiche e funzionali (Università di Bologna, Università di Perugia).

[1] M. Moreira and M. Sarraguça. *Int. J. Pharm.* 590 (2020) 119905.

[2] RG. Strickley. *J Pharm Sci* 108(4)(2019)1335-1365.

[3] J.P. Maskell et al. *J Antimicrob Chemother* 25(Suppl A)(1990) 19-24.

[4] I. Youngster et al. *J Pediatr* 182(2017) 239-244.

[5] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Development of paediatric medicines: points to consider in the formulation. WHO Technical Report Series No. 970 (2012).

[6] EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. 2013.

PIANO DI ATTIVITA'

Gli studi inerenti al progetto p3Diatrics da effettuare presso l'unità di Bologna rientrano nel piano delle attività dell'assegno di ricerca che si svolgerà nell'arco temporale di 12 mesi. Le attività consisteranno nella:

A1. Valutazione della permeazione dei co-cristalli selezionati attraverso membrane biologiche o biomimetiche.

A2. Selezione di eccipienti per lo sviluppo di forme di dosaggio innovative mediante stampa 3D capaci di migliorare le caratteristiche biofarmaceutiche e la palatabilità dei principi attivi e dei co-cristalli selezionati

A3. Valutazione delle proprietà funzionali delle forme di dosaggio ottenute mediante stampa 3D tramite studi di permeazione.