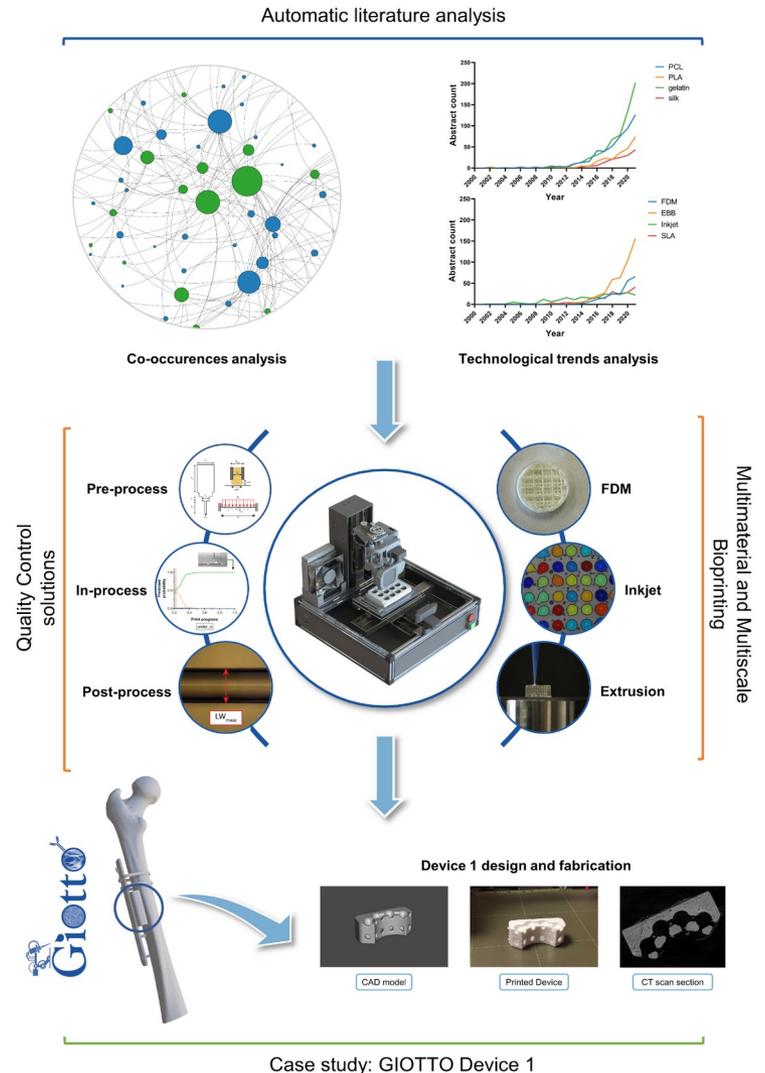




Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione e
Centro di Ricerca «E. Piaggio»,
Università di Pisa



Controllo qualità avanzato per accelerare la traslazione clinica di prodotti biostampati



Outline della presentazione



Introduzione e obiettivo del dottorato

Sviluppo di una piattaforma di biostampa avanzata

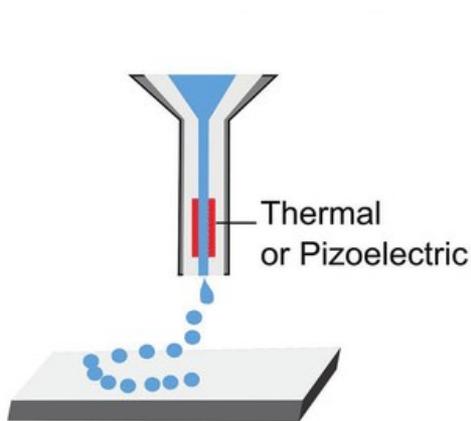
Simulatore CAD/CAM per la biostampa ad estrusione

Controllo qualità online tramite deep learning

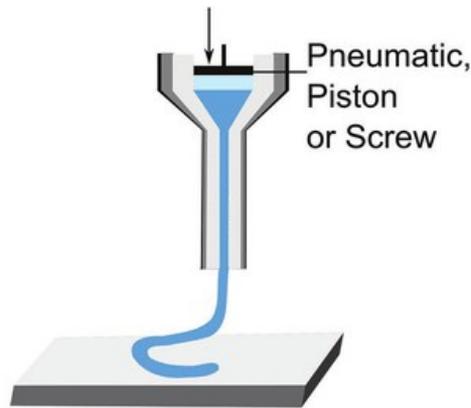
Controllo qualità per la biostampa di tessuto osseo

Conclusioni e sviluppi futuri

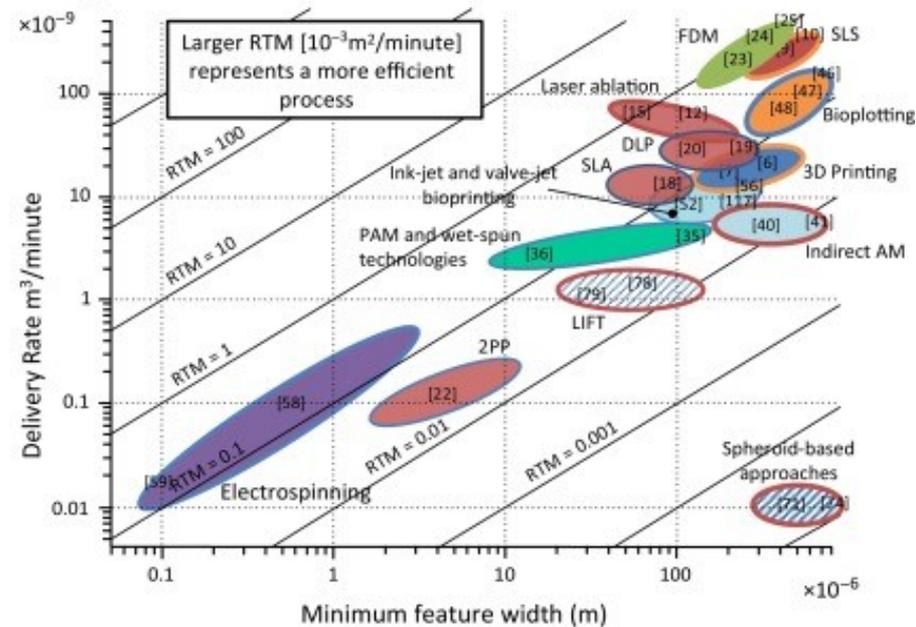
- La **biostampa** (in inglese *bioprinting*) utilizza tecnologie di stampa 3D in combinazione con biomateriali e cellule viventi per fabbricare costrutti che mimano un **tessuto** o **organo**
- L'obiettivo è quello di fabbricare dei sostituti che possono essere **impiantati** per sopperire alla crescente domanda di organi da donatori



Inkjet bioprinting



Extrusion bioprinting



- **Cosa manca per la traslazione clinica di prodotti biostampati?**
- Limiti tecnologici
 - Difficoltà nel replicare la complessità del tessuto nativo
 - Scarso numero di materiali compatibili con le tecnologie di biostampa
 - Lunghi tempi di fabbricazione
 - Difficoltà nell'introdurre vascolarizzazione all'interno del costrutto
- Barriere di regolamentazione
 - Come si possono classificare i prodotti biostampati?
 - Necessità di introdurre il controllo qualità del prodotto

Il controllo qualità è fondamentale per ridurre la **variabilità inter-batch** e garantire la **sicurezza** del prodotto per l'utente

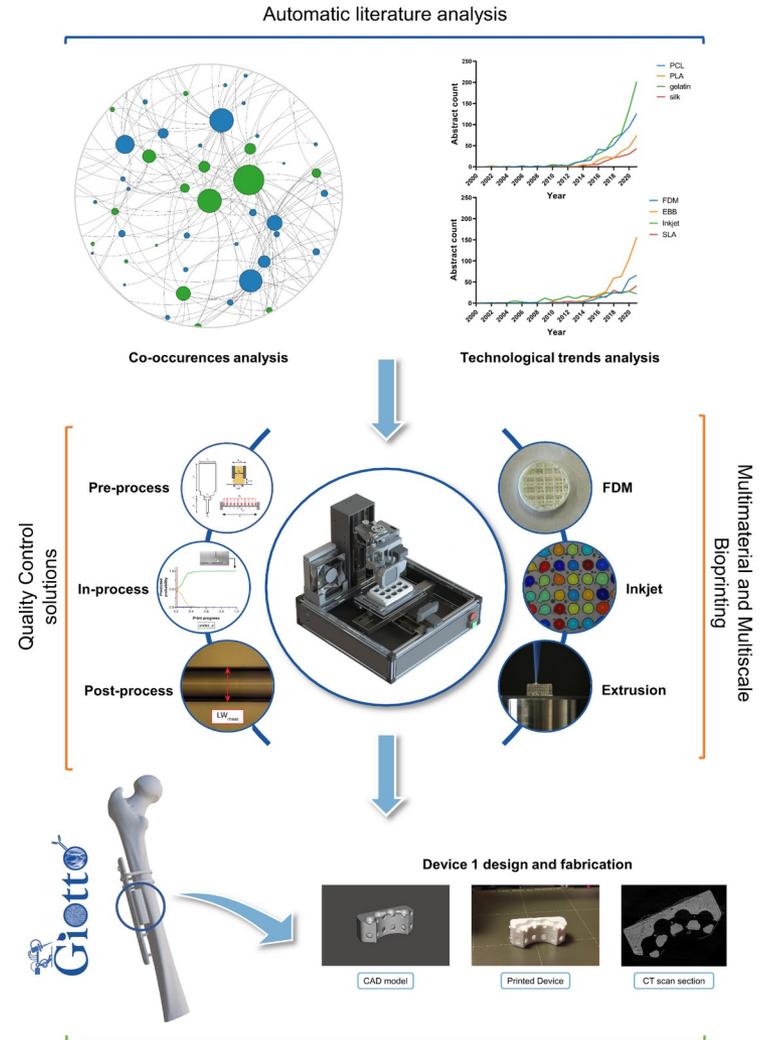




- Il **controllo qualità** del prodotto è fondamentale per **ridurre la variabilità** fra una batch e l'altra, rispettare **standard internazionali** e garantire la **sicurezza e l'efficacia** per il paziente



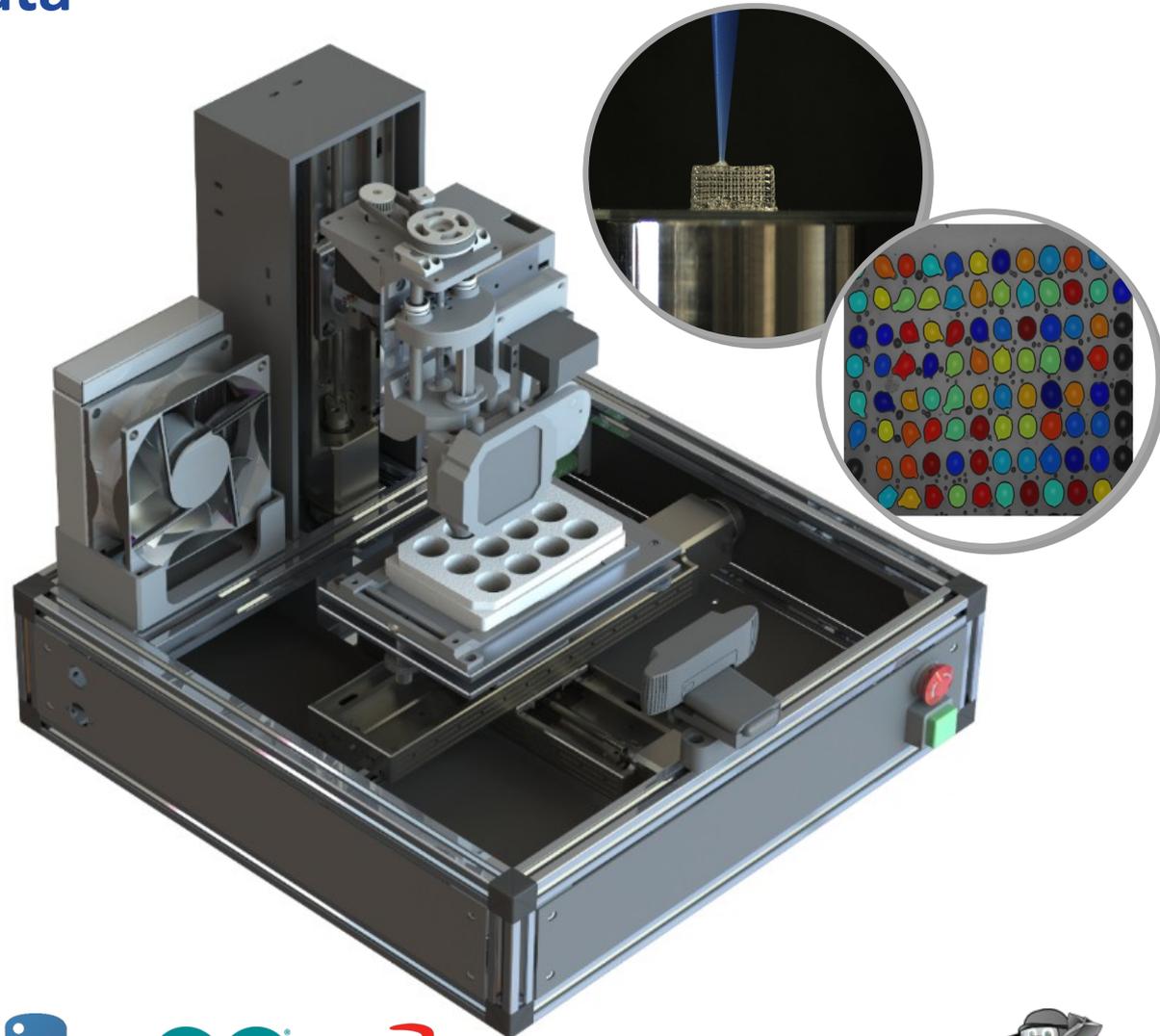
Sviluppo di **sistemi di controllo qualità** che garantiscano un prodotto altamente **accurato** e **riproducibile** in modo da accelerare il passaggio verso l'uso di **routine negli ospedali**



Case study: GIOTTO Device 1

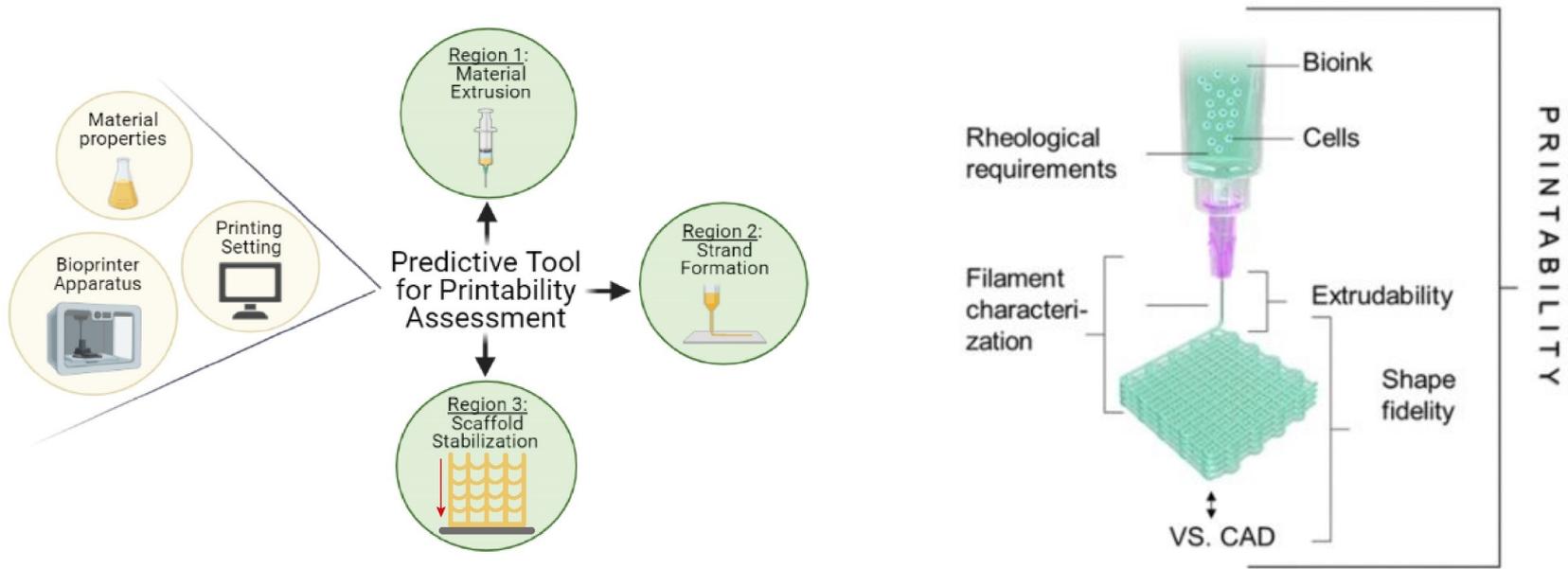
Sviluppo di una piattaforma di biostampa avanzata

- ✓ Elevata precisione e ripetibilità di movimento
- ✓ modularità software e hardware della piattaforma
- ✓ Integrazione di più tecnologie nello stesso processo di stampa



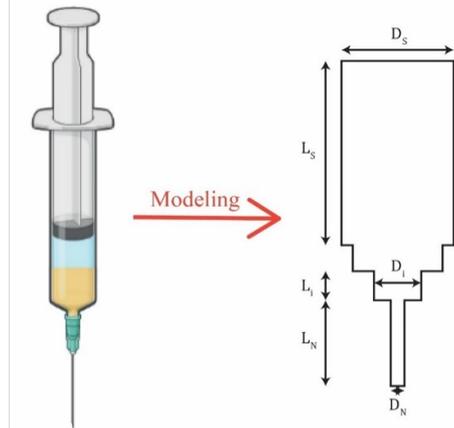
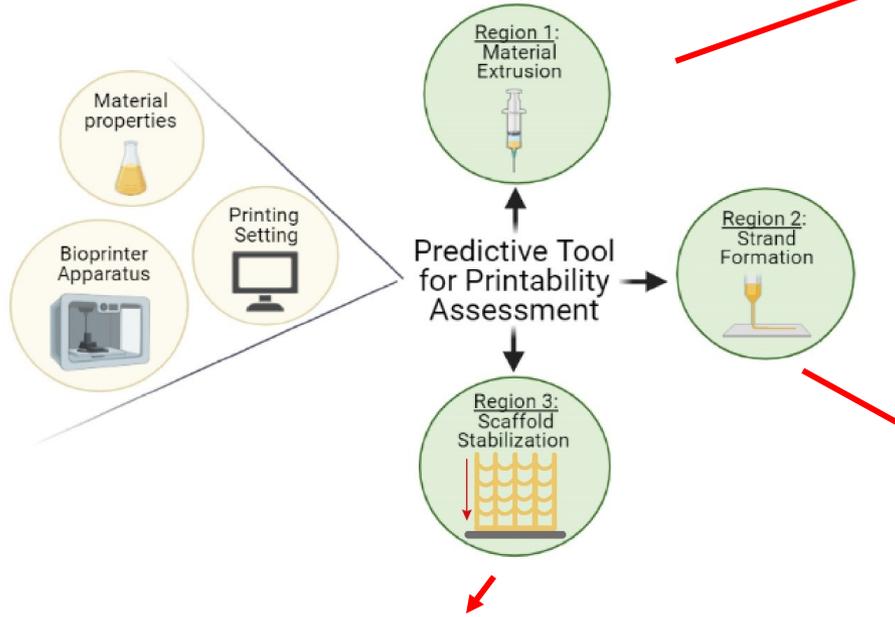
Simulatore CAD/CAM per la biostampa ad estrusione

- **Problema:** elevato spreco di materiale per ottimizzare i parametri di stampa nella biostampa ad estrusione
- **Soluzione:** sviluppo di un modello matematico al fine di predire a priori la «stampabilità» di un materiale considerando set-up di stampa e geometria da stampare

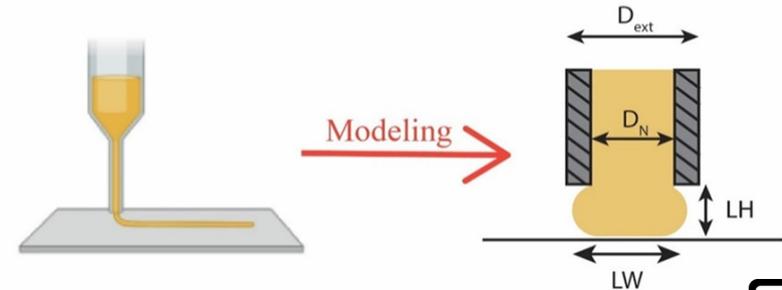


Simulatore CAD/CAM per la biostampa ad estrusione

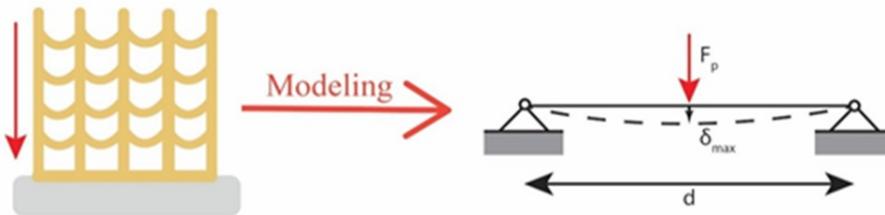
Regione 1: Estrusione di materiale



Regione 2: Formazione della linea



Regione 3: Stabilizzazione post-stampa

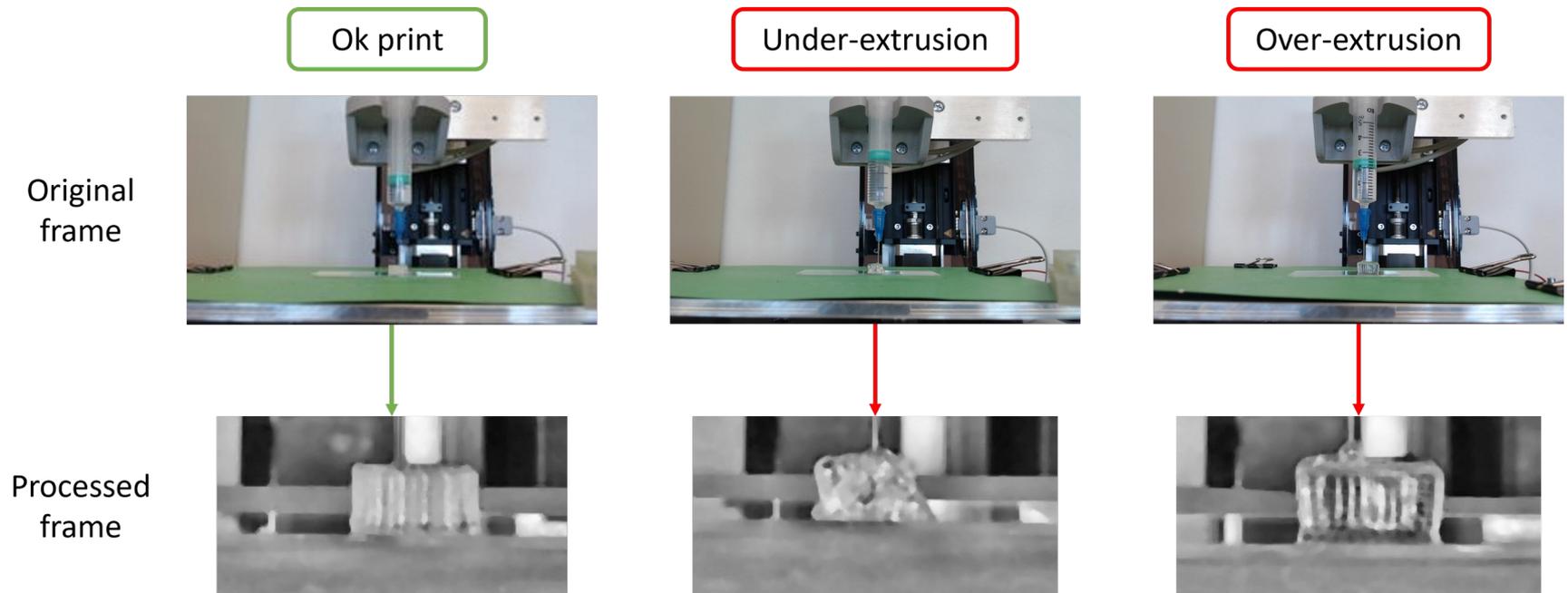


BioP School 2022



Controllo qualità online tramite deep learning

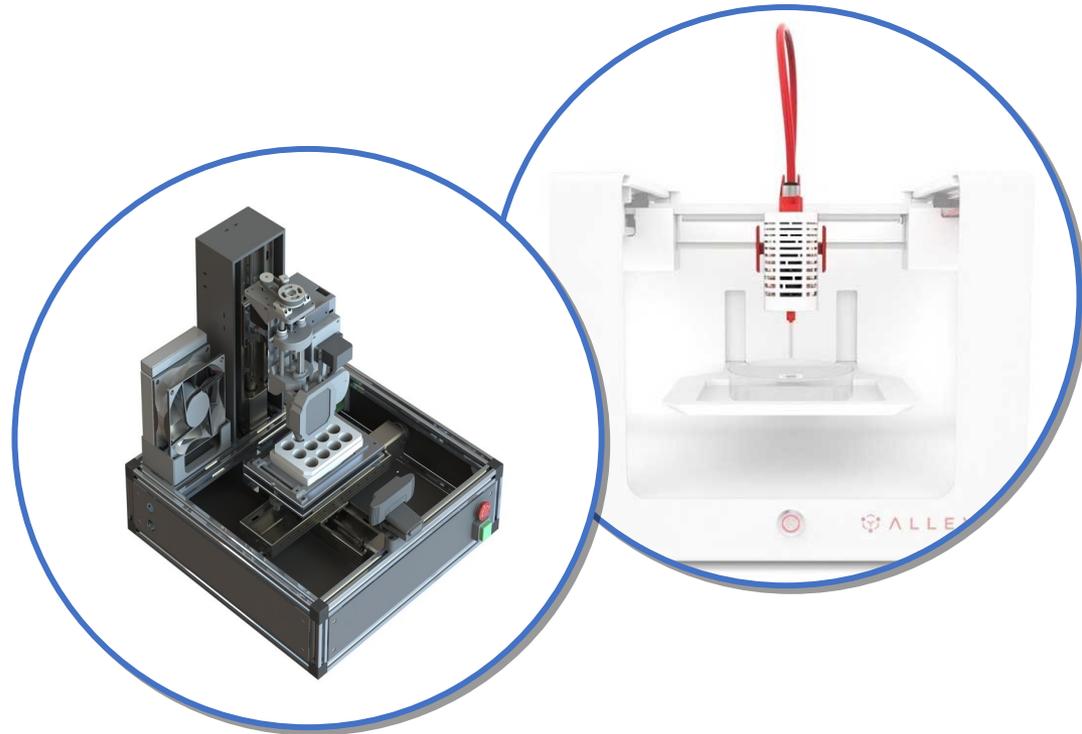
- **Problema:** necessità di monitorare la stampa durante il processo
- **Soluzione:** Sviluppo di un modello di Intelligenza Artificiale per il monitoraggio online del processo di stampa

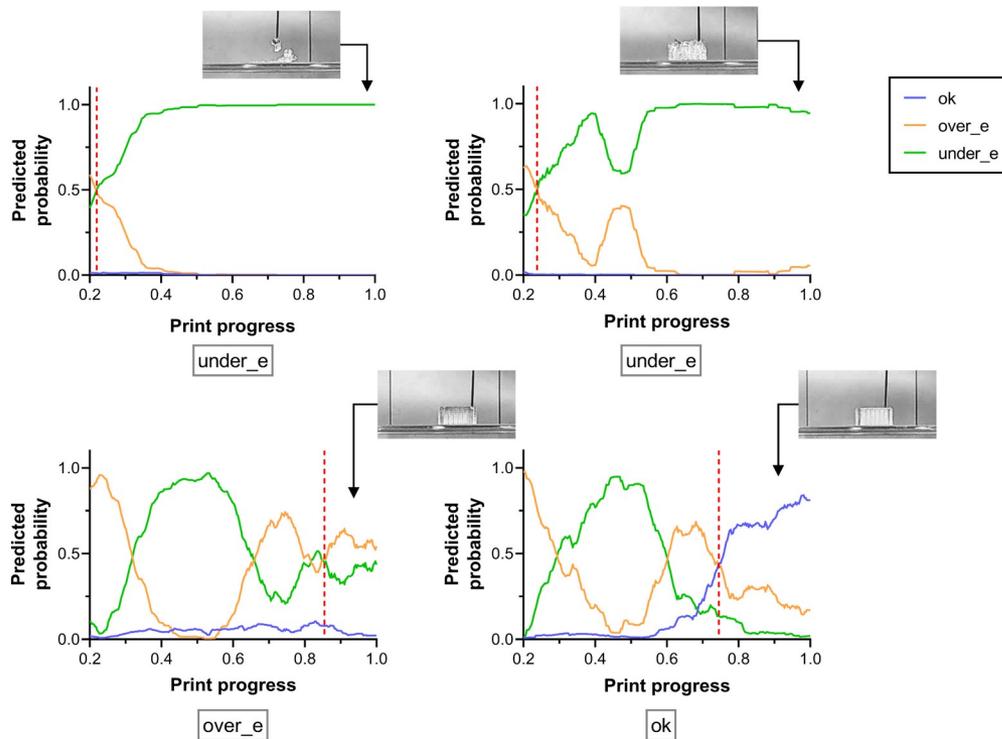


Controllo qualità online tramite deep learning

- Creazione di un dataset ad-hoc andando a registrare il processo di stampa da una vista frontale
- Ogni video corrisponde a una diversa combinazione di parametri di stampa per aumentare la **variabilità** del dataset finale

Printer configuration	Parameter name	Value
Piston actuated	Material color	Transparent
	LH (relative to the needle diameter)	0.5 – 0.7
	EM	0.7 – 1 – 1.3
	S _{fill}	50% - 100%
	Background	Uniform black background/no background
	Needle geometry	Cylindrical
	Needle diameter	0.41 mm
Pneumatic assisted	Material color	Transparent - Red
	LH	0.3 – 0.5 – 0.7
	Pressure	18 psi – 20 psi – 22 psi
	S _{fill}	30% - 50% - 70% - 100%
	Background	No background
	Needle geometry	Cylindrical
	Needle diameter	0.23 mm – 0.41 mm





- Sviluppo ad-hoc di una **rete convoluzionale profonda** dall'elevata **accuratezza di classificazione (94.3%)** e **rapidità di predizione (≈ 180 ms)**
- Applicazione del modello ottimizzato per il **monitoraggio durante il processo di stampa**

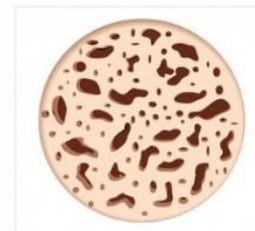


Controllo qualità per la biostampa del tessuto osseo

- **GIOTTO** ha come obiettivo lo sviluppo di dispositivi avanzati per il trattamento di fratture ossee osteoporotiche
- Il progetto prevede lo sviluppo di **dispositivi personalizzati** in base al luogo della frattura:
 - **Fratture peri-protesiche femorali** tramite un dispositivo 3D poroso biostampato (**Device 1**)
 - **Fratture pelviche** usando un dispositivo iniettabile e riassorbibile ottenuto tramite electrospinning
 - **Fratture vertebrali** stabilizzate tramite un cemento bioattivo riassorbibile



NORMAL BONE



OSTEOPOROSIS

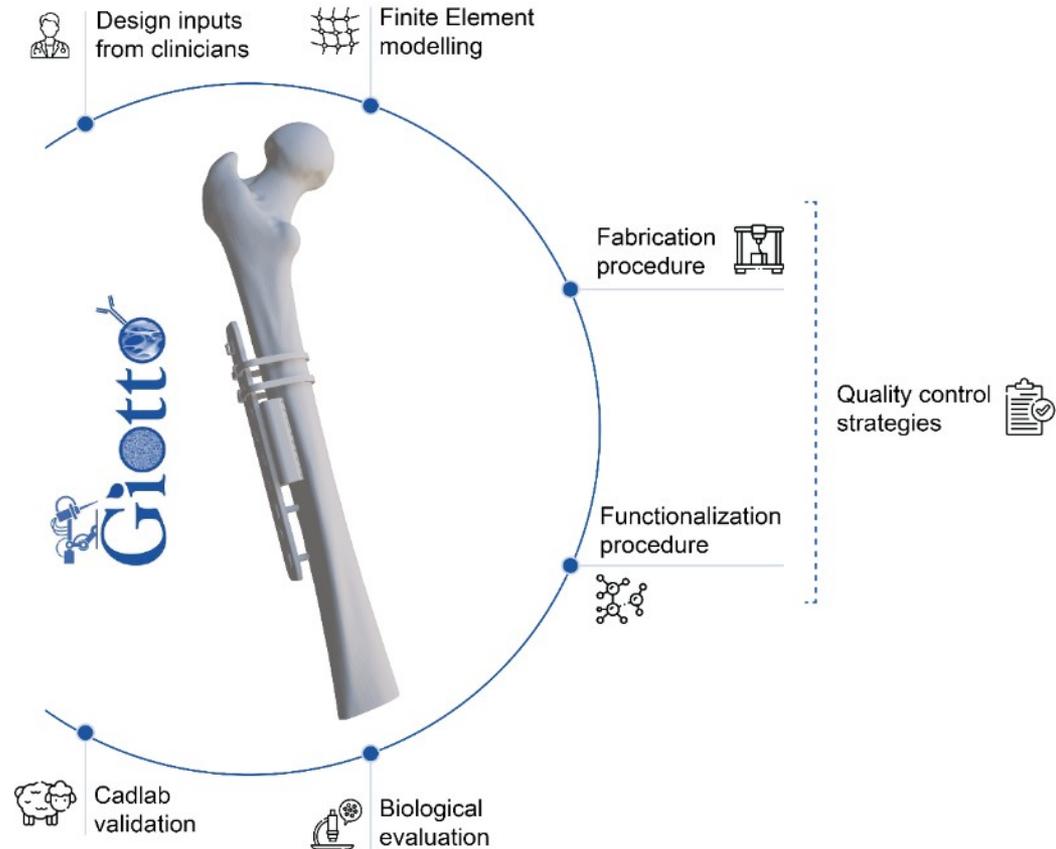
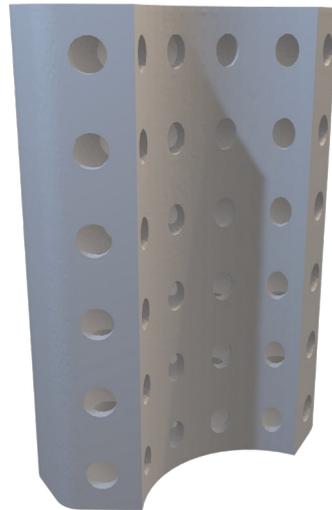
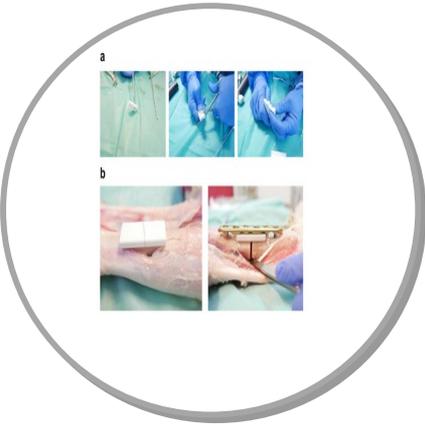


SEVERE OSTEOPOROSIS



Controllo qualità per la biostampa del tessuto osseo

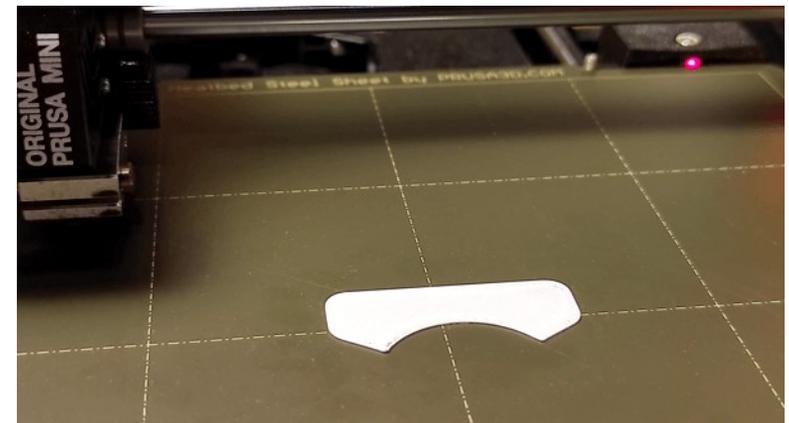
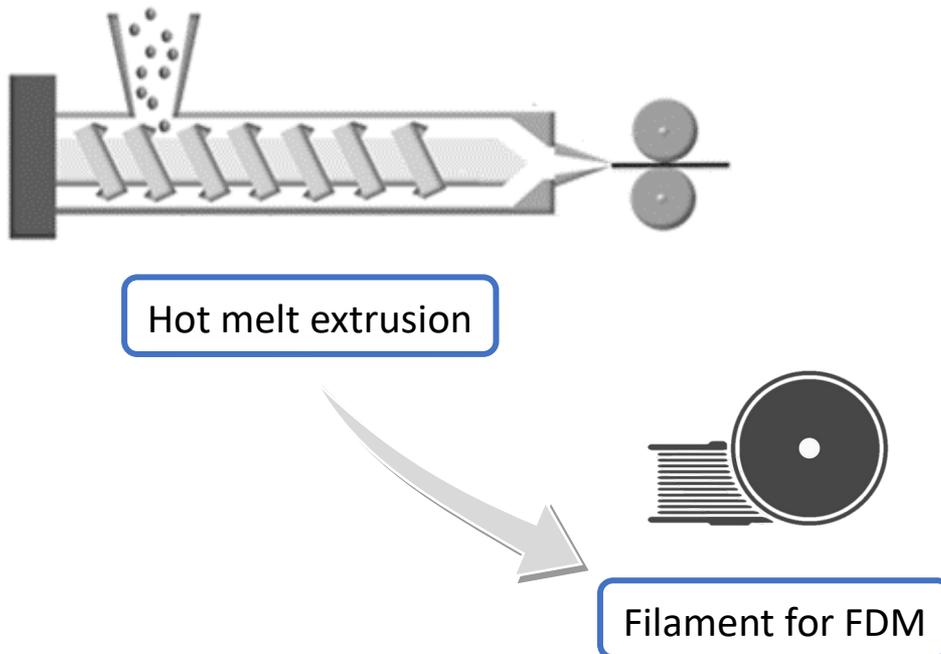
- Il **Device 1** è un dispositivo poroso ottenuto tramite biostampa, in grado di dirigere la diffusione di farmaci e molecole verso la frattura



Controllo qualità per la biostampa del tessuto osseo

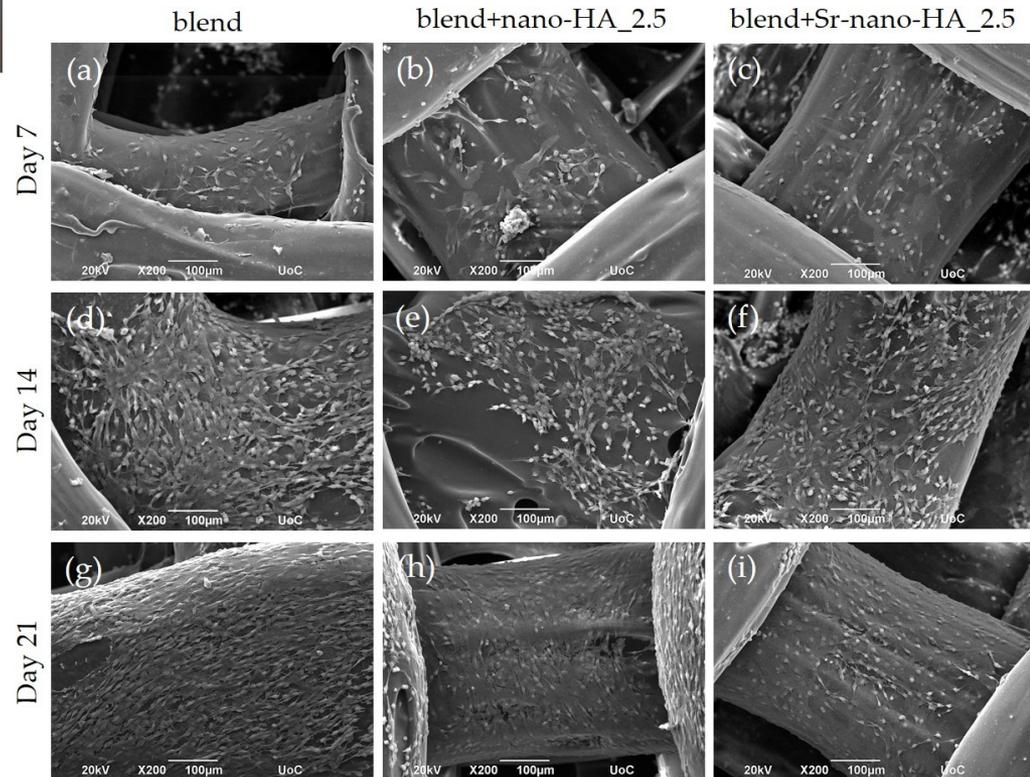
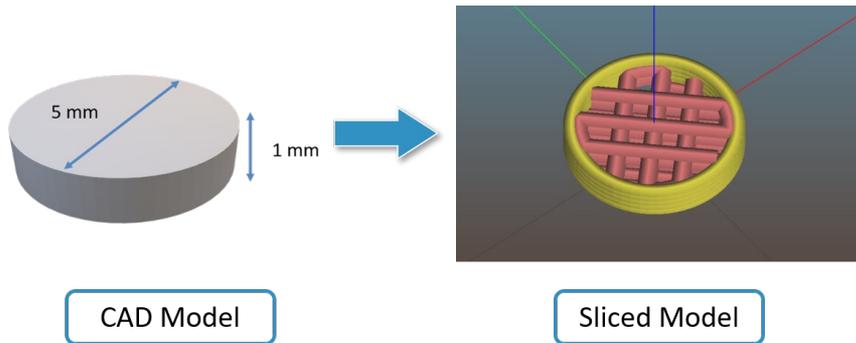


- Il Device 1 è prodotto a partire da un blend di **polimeri termoplastici** (PLLA/PCL/PLDL/PHBV) e **fasi inorganiche** (nano-idrossiapatite), la cui composizione è stata ottimizzata in termini di «**stampabilità**», **proprietà meccaniche** e **rate di degradazione**



Controllo qualità per la biostampa del tessuto osseo

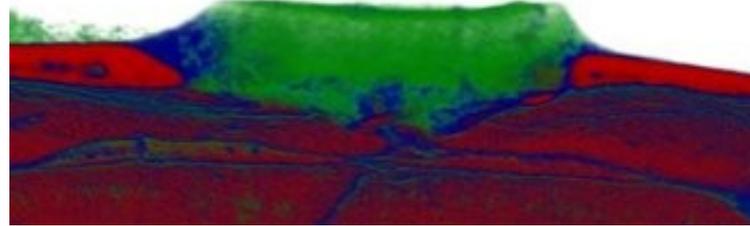
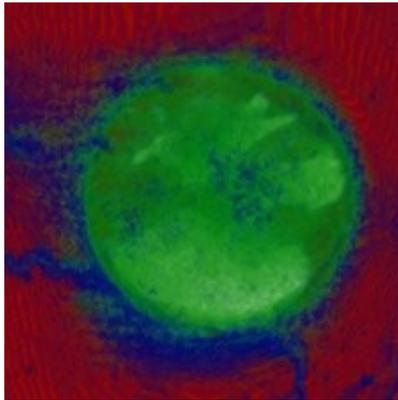
- La **biocompatibilità** dei materiali processati è stata valutata **in vitro** utilizzando scaffold 3D cilindrici e porosi



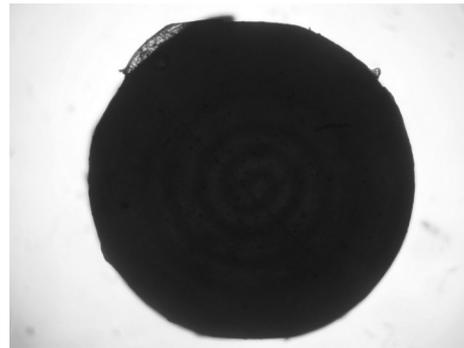
- Blend** → PLLA/PCL/PHBV blend
- Blend+nano-HA_2.5** → PLLA/PCL/PHBV + SrHA
- Blend+Sr-nano-HA_2.5** → PLLA/PCL/PHBV + MBGs

Controllo qualità per la biostampa del tessuto osseo

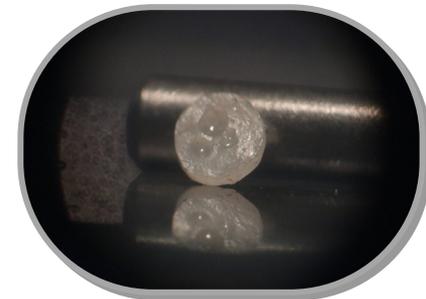
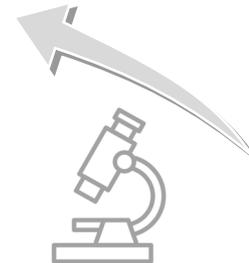
- La **biocompatibilità** dei materiali processati è stata valutata anche **in vivo** utilizzando scaffold 3D cilindrici senza porosità



Rosso → bone tissue
Verde → scaffold
Blu → new forming tissue



4x magnification



- ✓ Sviluppo di una **piattaforma avanzata** per la biostampa multimateriale e multiscala di elevata qualità
- ✓ Sviluppo di **modelli matematici** per l'ottimizzazione del processo di stampa ad estrusione
- ✓ Uso di algoritmi di **Intelligenza Artificiale** per automatizzare il controllo qualità del processo di stampa
- ✓ **Validazione** delle metodologie e strumenti sviluppati nell'ambito del progetto **GIOTTO**



Sviluppi futuri...

- ❑ **Integrazione** di tutte le tecnologie di controllo sulla stessa piattaforma
- ❑ Integrazione di dati provenienti da **sensori** per migliorare i modelli di Intelligenza Artificiale

Grazie per l'attenzione! Ci sono domande?



Biofabrication Group, University of Pisa:

- Prof. Giovanni Vozzi, Ph.D
- Prof. Carmelo De Maria, Ph.D
- Dr. Francesca Montemurro, Ph.D
- Dr. Aurora De Acutis, Ph.D
- Dr. Gabriele Maria Fortunato, PhD
- Dr. Amedeo Franco Bonatti, PhD
- Dr. Irene Chiesa, PhD
- Simone Micalizzi, M.Sc
- Elisa Batoni, M.Sc
- Florinda Coro, M.Sc
- Costanza Daddi, M.Sc
- Ginevra Pegollo, M.Sc
- Alessio Esposito, M.Sc



TRITONE



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 814410



amedeo.bonatti@ing.unipi.it



Amedeo Franco Bonatti
amedeo.bonatti@ing.unipi.it

Ricercatore Post-Doc in Ingegneria dell'Informazione