

L'uso dei Farmaci in Italia rapporto annuale 2021 a cura di
AIFA

Figura 1.1.1 Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2021 (Figura e Tabella)

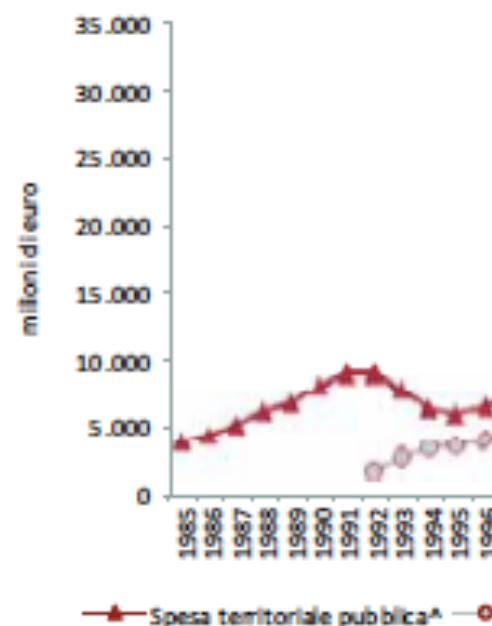
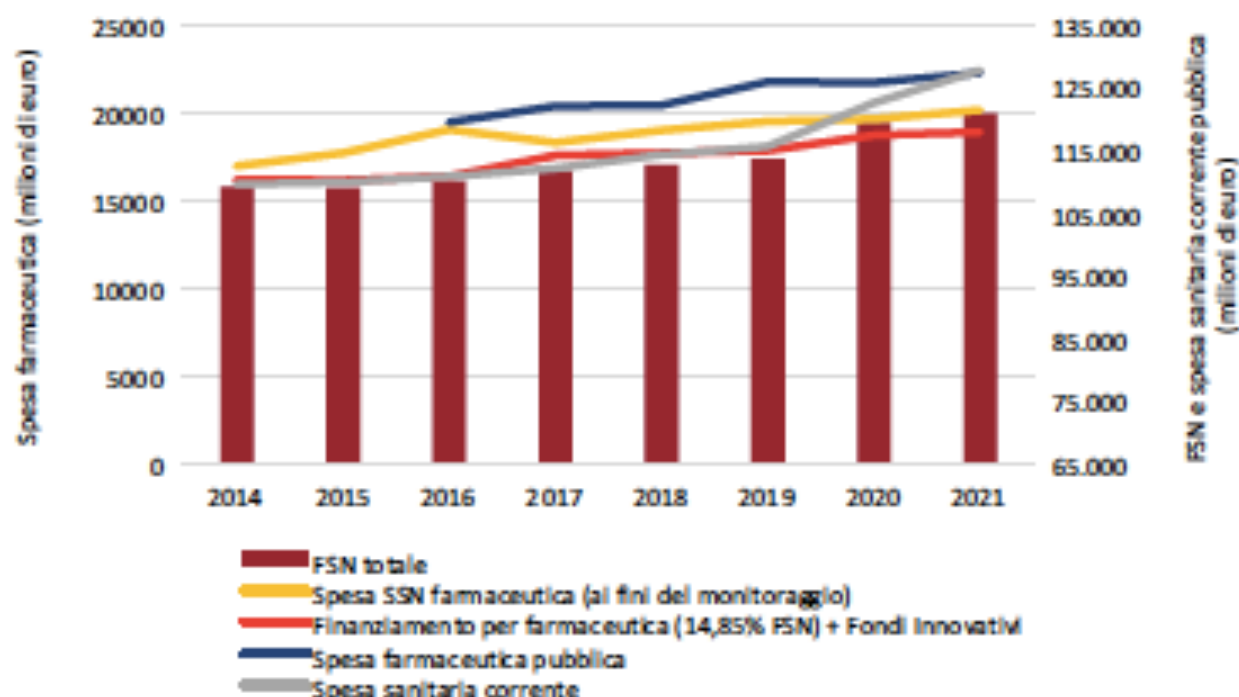


Figura 1.1.2 Andamento del FSN, della spesa sanitaria, del finanziamento della spesa farmaceutica e della spesa farmaceutica a carico del SSN nel periodo 2014-2021



Fonte: Per la spesa sanitaria 2014-2017 elaborazione AIFA dei dati provenienti da: MEF-Monitoraggio della spesa sanitaria- Rapporto N.8. Per gli anni 2018-2021 è stato utilizzato il dato pubblicato nel DEF 2022.

La spesa SSN farmaceutica ai fini del monitoraggio include:

- la spesa convenzionata netta, cioè quella al netto degli sconti versati dalle farmacie, del payback 1,83% versato alle regioni al lordo del ticket regionali;
- spesa acquisti diretti dei medicinali di fascia A e H al netto dei vaccini e del payback, inclusa la spesa dei farmaci innovativi.

La spesa farmaceutica pubblica include la spesa convenzionata netta, gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche compreso ossigeno e vaccini, farmaci di classe C e C-NN, i farmaci importati dall'estero, le preparazioni galeniche e la spesa extra DRG.

Figura 1.2.1 Composizione della spesa farmaceutica territoriale: confronto 2014-2021

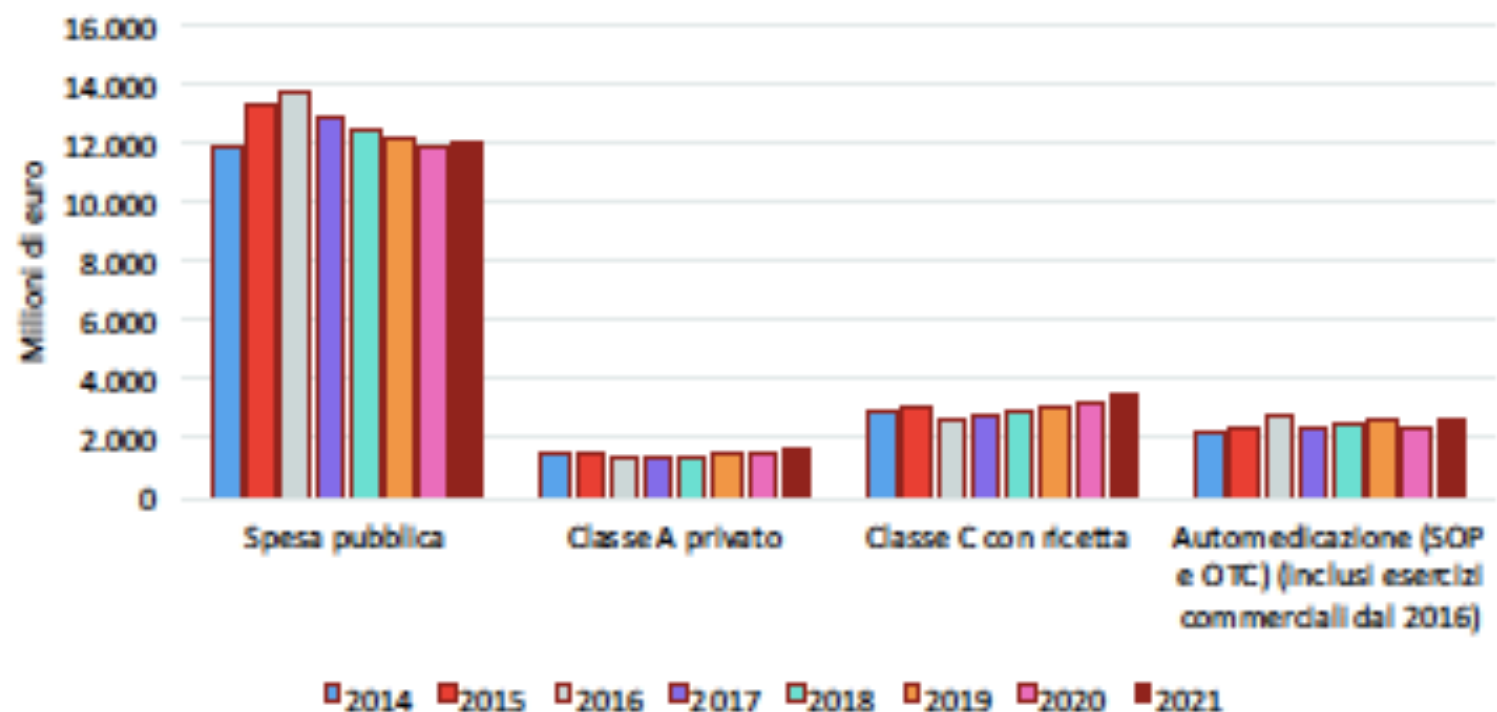
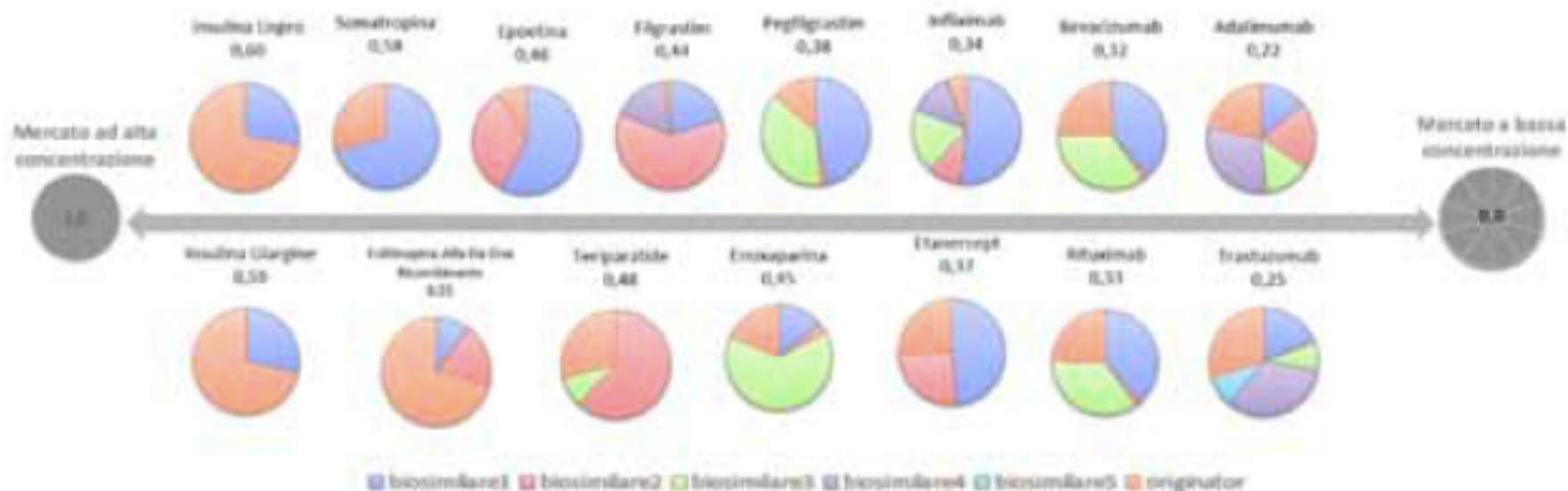
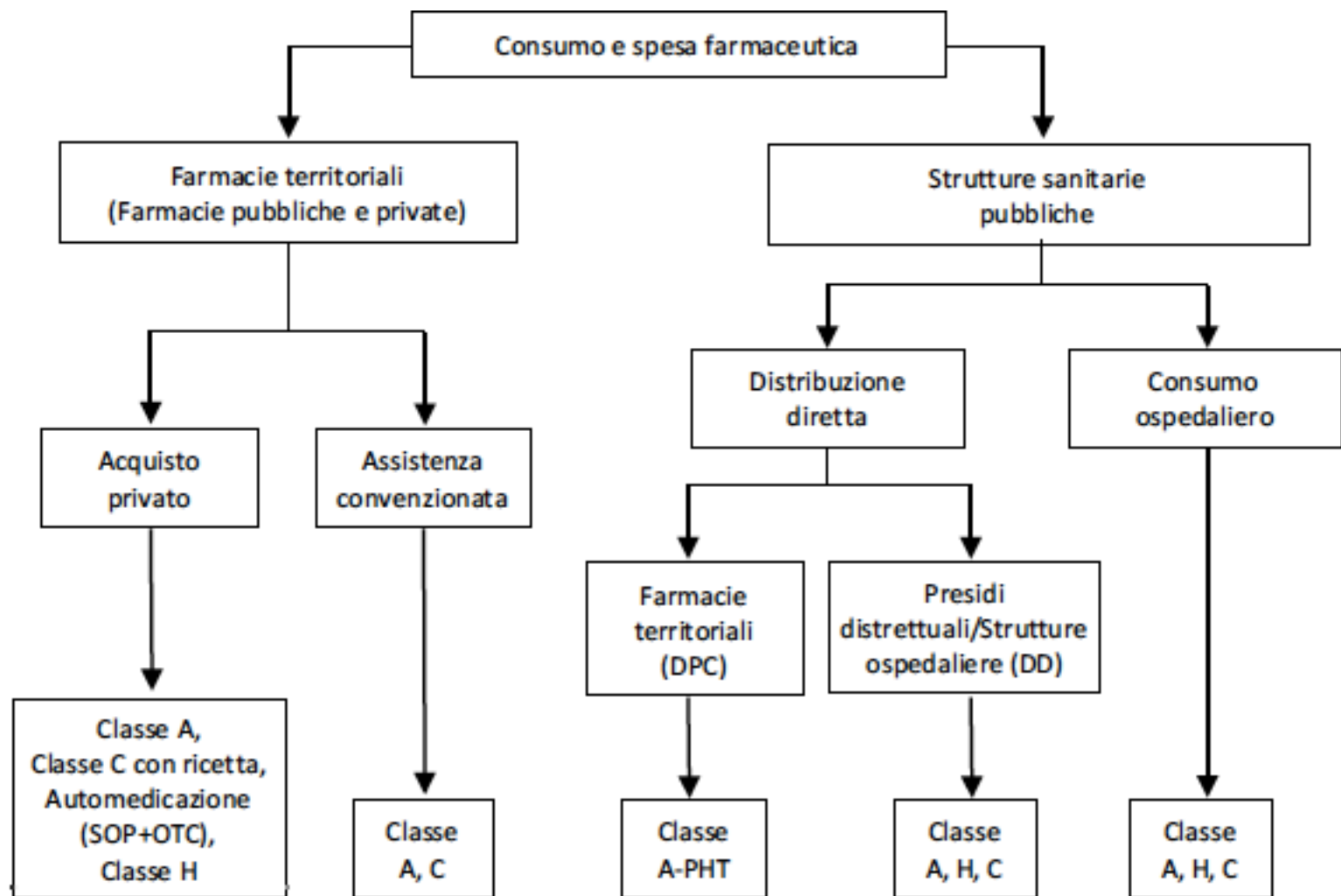


Figura 2.1.8. Biologici a brevetto scaduto: indice di Herfindahl-Hirschman (HHI) e quote di mercato per competitor (anno 2021)





FARMACOPEA

Europea: PE

Italiana: FUI

EUROPEA:

22 Luglio 1964 otto paesi di cui 1 non comunitario firmarono la *CONVENZIONE PER L'ELABORAZIONE DELLA PE* con 2 scopi fondamentali:

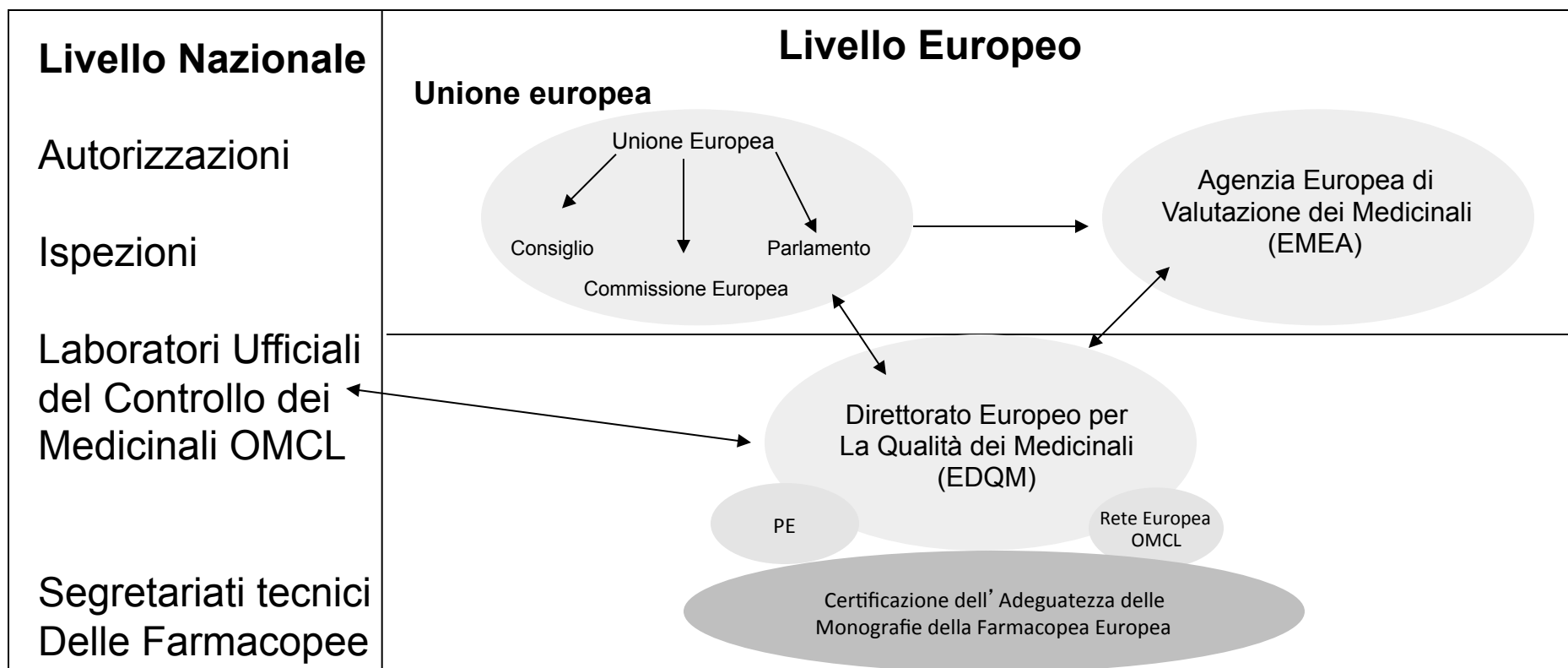
- 1) l'elaborazione di una farmacopea comune
- 2) l'attuazione di tutti i provvedimenti necessari per garantire il riconoscimento legale nei paesi firmatari

21 Giugno 1994 UE partecipa alla convenzione quale parte firmataria

Oggi la Commissione è costituita da 38 Stati membri più la UE e da 16 osservatori tra cui l'OMS

2 ORGANI PRINCIPALI PER L' ELABORAZIONE:

- 1) **IL COMITATO DI SALUTE PUBBLICA:** formato da delegazioni nazionali nominate dalle Parti Contraenti: controllo generale
- 2) La Commissione della PE è responsabile della redazione dei testi; composta da delegazioni con non più di 3 membri nominati dalle Parti Contraenti.
Stabilire i metodi di analisi, nel predisporre la preparazione e l' adozione delle monografie



COMMISSIONE PER LA FARMACOPEA EUROPEA

La Commissione per la Farmacopea europea si riunisce a Strasburgo almeno tre volte all'anno ed è composta da delegati nazionali dei singoli Paesi

La Commissione deve:

- ✓ determinare i principi generali applicabili all'elaborazione della Farmacopea europea;
- ✓ decidere i relativi metodi di analisi;
- ✓ Preparare le monografie e i capitoli generali da includere nella Farmacopea europea e valutare le proposte di loro revisione o soppressione;
- ✓ Raccomandare la fissazione dei termini entro i quali le proprie decisioni di carattere tecnico devono essere rese esecutive nei territori delle parti contraenti.



La Farmacopea Europea viene pubblicata ogni 3 anni, con supplementi ogni 4 mesi, ed esiste in francese e in inglese.



L'edizione **in vigore** dal 1 gennaio

2020 è la decima (X)



L'elenco aggiornato dei testi in vigore è tenuto dall'Istituto Superiore di Sanità ed è consultabile al link:
<http://www.iss.it/farc/>.

La Farmacopea europea è articolata in 2 volumi.

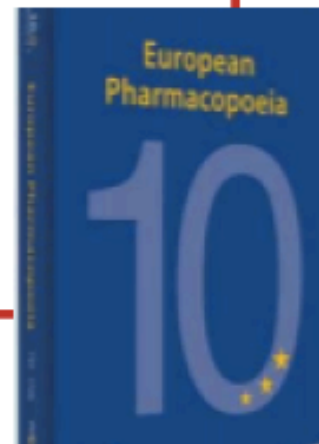
PRIMO VOLUME

- **Parte generale**, che comprende una prefazione, un'introduzione l'elenco dei membri della commissione
- **Capitoli generali**
- **Monografie generali**

SECONDO VOLUME

Monografie specifiche delle sostanze:

- prodotti chimici
- organici
- di sintesi o estrattivi
- inorganici
- vegetali
- biotecnologici



I controlli durante il processo sono effettuati per assicurare la consistenza delle condizioni durante la fermentazione e i successivi trattamenti e la consistenza della qualità del prodotto isolato. Si deve verificare con particolare attenzione che qualsiasi contaminazione microbica che può influenzare negativamente la qualità, la purezza e l'innocuità del prodotto sia rivelata mediante i controlli che vengono effettuati.

Le condizioni di produzione possono essere controllate, come appropriato, mediante idonee procedure per esempio per controllare e verificare:

- temperatura,
- pH,
- entità di areazione,
- entità di agitazione,
- pressione,

e per controllare la concentrazione del prodotto richiesto.

TRATTAMENTI SUCCESSIVI ALLA FERMENTAZIONE

Alla fine della fermentazione, il microrganismo produttore è inattivato o eliminato. Ulteriori trattamenti sono applicati per ridurre a un livello accettabile i residui originati dal terreno di coltura e per assicurare che il prodotto desiderato sia ottenuto con una qualità costante.

Il processo di purificazione impiegato (per esempio trattamento con carbone attivato, ultrafiltrazione, estrazione con solvente) deve dimostrare di ridurre al minimo o di eliminare:

- i residui che derivano dal microrganismo produttore, i terreni di coltura, i substrati e i precursori,
- i prodotti indesiderati della trasformazione dei substrati e dei precursori.

Se necessario sono effettuati saggi appropriati sia come controlli durante il processo sia sul prodotto di fermentazione isolato.

IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

I requisiti che il prodotto deve soddisfare durante il periodo di validità, così come i metodi di saggio specifici, sono riportati nella singola monografia.

PRODOTTI OTTENUTI CON LA TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE

Producta ab arte ADN recombinandorum

Questa monografia dà i requisiti generali per lo sviluppo e la produzione di prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA). Questi requisiti possono non essere necessariamente completi per uno specifico caso; pertanto requisiti complementari o addizionali a quelli indicati possono essere imposti in una singola monografia o dall'Autorità competente.

La monografia non si applica agli organismi viventi modificati da utilizzare direttamente sull'uomo o sull'animale come, per esempio, i vaccini vivi.

DEFINIZIONE

I prodotti della tecnologia del rDNA sono ottenuti mediante una modificazione genetica nella quale il DNA che codifica per il prodotto richiesto è introdotto, di solito utilizzando un plasmide o un vettore virale, in un microrganismo o in una linea cellulare idonea, dove questo DNA è espresso e tradotto in proteina. Il prodotto desiderato è successivamente recuperato mediante estrazione e purificazione. La cellula o il microrganismo che non contengono ancora il vettore sono definiti come cellula ospite e l'associazione stabile dei due, usata nel processo di produzione, è definita sistema ospite-vettore.

PRODUZIONE

La produzione è basata su un sistema di lotto di semenza convalidato che utilizza una combinazione ospite-vettore, dimostratasi idonea ed approvata dall'Autorità competente. Il sistema di lotto di semenza si avvale di una banca cellulare primaria e di una banca cellulare di lavoro, ottenute dal lotto di semenza primario della combinazione ospite-vettore. Si deve stabilire una descrizione dettagliata delle fasi di coltura, estrazione e purificazione e la definizione del lotto di produzione.

Quando i prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante sono preparati con materie di origine umana o animale si applicano i requisiti del capitolo 5.1.7. *Sicurezza virale.*

La determinazione dell'idoneità della combinazione ospite-vettore e la convalida del sistema di lotto di semenza comprendono i seguenti elementi.

CLONAGGIO ED ESPRESSIONE

L'idoneità del sistema ospite-vettore, in particolare per quello che riguarda la purezza microbiologica, si dimostra mediante i punti seguenti:

Caratterizzazione della cellula ospite per quanto riguarda l'origine, il fenotipo, il genotipo, e dei terreni di coltura cellulare;

Documentazione della strategia di clonaggio del gene e caratterizzazione del vettore ricombinante, incluso:

- i. origine e caratterizzazione del gene;
- ii. analisi della sequenza nucleotidica del gene clonato e delle zone di controllo contigue del vettore di espressione. Le sequenze clonate sono limitate al minimo e tutte le principali sequenze espresse sono chiaramente identificate e confermate a livello dell'RNA; la sequenza del DNA del gene clonato è confermata generalmente allo stadio di lotto di semenza e ai livelli uguali o superiori al normale livello di raddoppiamento della popolazione per una fermentazione completa. In alcuni sistemi, per esempio, quando copie multiple del gene sono inserite nel genoma di una linea cellulare continua, può non essere appropriato analizzare la sequenza del gene clonato a livello della produzione. In questi casi, può essere utile procedere con l'analisi mediante "Southern blot" del DNA cellulare totale o analizzare la sequenza dell'RNA messaggero (mRNA), prestando un'attenzione particolare alla caratterizzazione della proteina espressa;
- iii. costruzione, caratteristiche genetiche e struttura del vettore di espressione nella sua totalità.

Caratterizzazione del sistema ospite-vettore, compreso:

- i. meccanismo di trasferimento del vettore nelle cellule ospiti;
- ii. numero di copie, stato fisico e stabilità del vettore all'interno della cellula ospite;
- iii. mezzi utilizzati per promuovere e controllare l'espressione.

SISTEMA DI BANCA CELLULARE

La *banca cellulare primaria* è una sospensione omogenea delle cellule originali già trasformate per introduzione del vettore di espressione contenente il gene desiderato, ripartita in volumi uguali in recipienti

singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido). In alcuni casi, può essere necessario stabilire banche cellulari primarie separate per il vettore di espressione e per le cellule ospiti.

La *banca cellulare di lavoro* è una sospensione omogenea del materiale cellulare derivato dalla o dalle banche cellulari primarie per un numero limitato di passaggi, ripartita in volumi uguali in recipienti singoli per la conservazione (per esempio in azoto liquido).

In entrambe queste banche cellulari, tutti i recipienti sono trattati in maniera identica durante la conservazione ed una volta usciti dal luogo di conservazione essi non sono reintrodotti nella riserva cellulare.

La banca cellulare può essere utilizzata per la produzione con un numero definito di passaggi oppure per la produzione in coltura continua.

Produzione con un numero definito di passaggi

Questo metodo di coltura è definito da un numero limitato di passaggi o di raddoppi di popolazione che non deve essere superato nel corso della produzione. Si deve indicare il numero massimo di raddoppi del numero di cellule o di livelli di passaggio durante i quali il processo di produzione abitualmente soddisfa ai criteri descritti più avanti.

Produzione in coltura continua

Con questo metodo di coltura il numero di passaggi o di raddoppi di popolazione non è limitato all'inizio della produzione. I criteri della raccolta e della fine della produzione devono essere definiti dal produttore. È necessario esercitare un controllo per tutta la durata della coltura; la frequenza richiesta e il tipo di controlli necessari dipendono dalla natura del sistema di produzione e del prodotto.

È necessario disporre di informazioni sull'integrità molecolare del gene espresso e sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche della cellula ospite dopo la coltivazione a lungo termine. L'accettazione delle raccolte per il successivo trattamento deve essere chiaramente vincolata al piano di controllo adottato ed è richiesta una definizione chiara del "lotto" prodotto destinato al successivo trattamento.

CONVALIDA DELLE BANCHE CELLULARI

La convalida delle banche cellulari comprende i punti seguenti:

- i. stabilità, dimostrata misurando la vitalità cellulare e la conservazione del vettore nelle cellule;
- ii. identità delle cellule mediante i caratteri fenotipici;

- iii. se del caso, la dimostrazione che le banche cellulari sono esenti da agenti estranei potenzialmente oncogeni o infettivi (virus, batteri, funghi o micoplasmi). Un'attenzione particolare deve essere prestata ai virus che possono comunemente contaminare le specie dalle quali deriva la linea cellulare. Alcune linee cellulari contengono dei virus endogeni, per esempio retrovirus, che possono non essere rapidamente eliminati. Si devono effettuare dei saggi per evidenziare l'espressione di questi organismi, nelle differenti condizioni note come favorevoli a provocare la loro induzione;
 - iv. per le cellule di mammiferi, disponibilità di informazioni dettagliate sul potenziale oncogeno della banca cellulare.
- mantenimento, nei limiti stabiliti, della resa di produzione della coltura;
 - stabilità adeguata di ciascun intermedio di produzione e/o di fabbricazione, quando durante il processo è prevista una fase di conservazione intermedia.

Caratterizzazione della sostanza

L'identità, la purezza, l'attività biologica e la stabilità della soluzione madre finale di prodotto sono inizialmente stabilite mediante la realizzazione di un numero rilevante di saggi chimici, fisici, immunochimici e biologici. Prima dell'immissione in commercio del prodotto, il fabbricante sottopone a saggio ciascun lotto per verificare l'identità e la purezza ed effettua un dosaggio appropriato.

Riproducibilità della produzione

Effettuare saggi appropriati per dimostrare la riproducibilità della produzione e della purificazione. Questi saggi comprendono, in particolare, saggi di caratterizzazione, controlli in corso di produzione e saggi sui prodotti finiti, come per esempio:

COMPOSIZIONE IN AMMINOACIDI

Analisi parziale della sequenza degli amminoacidi. I dati della sequenza permettono di confermare che l'estremità *N*-terminale della proteina è stata correttamente prodotta e che gli amminoacidi *C*-terminali non sono scomparsi.

Mappa peptidica. La mappa peptidica per segmentazione chimica o enzimatica del prodotto proteico e l'analisi con un metodo appropriato, come l'elettroforesi bidimensionale su gel, l'elettroforesi capillare o la cromatografia liquida, deve dimostrare che non vi sono differenze significative tra la proteina in esame e la preparazione di riferimento. La mappa peptidica può essere anche usata per dimostrare che i legami disolfuro sono corretti.

DETERMINAZIONE DELLA MASSA MOLECOLARE

Conservazione del gene clonato. La quantità minima in percentuale delle cellule contenenti il vettore o il gene clonato dopo coltura è approvata dall'Autorità competente.

Proteine totali. Determinare la resa in proteine.

Purezza chimica. La purezza del prodotto proteico è analizzata per confronto con una preparazione di riferimento mediante un metodo appropriato come la cromatografia liquida, l'elettroforesi capillare o l'elettroforesi su gel di poliacrilammide e sodio dodecilsolfato.

Proteine derivate dalla cellula ospite. Le proteine derivate dalla cellula ospite sono rivelate mediante metodi

CONTROLLO DELLE CELLULE

L'origine, la forma, la conservazione, l'uso e la stabilità alla frequenza di utilizzazione prevista, devono essere documentati in modo esauriente per tutte le banche cellulari nelle condizioni di conservazione e di recupero della coltura. Le nuove banche cellulari devono essere completamente convalidate.

CONVALIDA DEL PROCESSO DI PRODUZIONE

Estrazione e purificazione

Si deve convalidare per ciascuna fase della procedura di estrazione e di purificazione la capacità di eliminare e/o inattivare le sostanze contaminanti derivate dalla cellula ospite o dal terreno di coltura, in particolare particelle virali, proteine, acidi nucleici e sostanze aggiunte.

Gli studi di convalida sono effettuati per dimostrare che il processo di produzione soddisfa abitualmente ai criteri seguenti:

- esclusione di agenti estranei dal prodotto. Conviene effettuare, per esempio, degli studi sui virus che possiedono le caratteristiche chimico-fisiche appropriate e stabilire il potere di capacità di riduzione di questi contaminanti di ciascuna fase principale della purificazione;
- eliminazione adeguata dal prodotto dei contaminanti derivati dal vettore, dalla cellula ospite, dal terreno di coltura e dai reattivi. Il potere di riduzione nei riguardi del DNA deve essere stabilito con il metodo della contaminazione intenzionale. La riduzione delle proteine di origine animale può essere determinata mediante metodi immunochimici;

immunochimici usando, per esempio, antisieri policlonali diretti contro i componenti proteici del sistema ospite-vettore utilizzato per la fabbricazione del prodotto, salvo prescrizione diversa. Si possono utilizzare le procedure seguenti: dosaggi per competizione in fase liquida (per esempio dosaggio immunoradiologico), dosaggi per legame diretto in fase liquida e dosaggi per legame diretto usando antigeni immobilizzati su membrane di nitrocellulosa o simili (per esempio dosaggio per “dot-blot” immunologico, “Western blots”). I requisiti generali per la convalida delle procedure dei dosaggi immunologici sono riportati nel capitolo *Metodi immunochimici (2.7.1)*. Inoltre i metodi di dosaggio immunologico dei contaminanti associati alle cellule ospiti soddisfano ai criteri seguenti:

- *Preparazioni di antigeni.* Si producono antisieri diretti contro una preparazione di antigeni derivante dall'organismo ospite, nel quale è stato inserito il vettore usato nel processo di fabbricazione, mancante del gene specifico che codifica per il prodotto. Questa cellula ospite è coltivata e le proteine si estraggono usando condizioni identiche a quelle usate per la coltura e l'estrazione durante il processo di fabbricazione. È inoltre possibile usare, per la preparazione degli antisieri, preparazioni di antigeni parzialmente purificate mediante applicazione di alcune fasi della purificazione del processo di fabbricazione.
- *Taratura e standardizzazione.* Dati quantitativi si ottengono per confronto con le curve dose-risposta ricavate usando preparazioni di riferimento di antigeni proteici derivati dalla cellula ospite. Poiché queste preparazioni sono miscele di proteine non ben definite, si prepara e si calibra una preparazione di riferimento mediante un appropriato metodo di determinazione delle proteine. Questa preparazione è conservata in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.
- *Antisieri.* Gli antisieri contengono anticorpi ad alta avidità di legame, capaci di riconoscere il maggior numero di proteine differenti nella miscela di antigeni e che non danno reazione crociata con il prodotto.

DNA derivato dalla cellula ospite e dal vettore. Il DNA residuo si rivela mediante analisi per ibridazione, usando tecniche analitiche indipendenti dalla sequenza e di appropriata sensibilità o mediante altre tecniche analitiche di sensibilità adeguata.

Analisi per ibridazione.

Il DNA del campione in esame è denaturato in modo da ottenere un DNA a singola elica, immobilizzato su nitrocellulosa o un altro filtro appropriato e ibridato

con del DNA marcato (sonde di DNA) preparato a partire dal sistema ospite-vettore usato nella fabbricazione. Gli approcci sperimentali possibili sono numerosi, ma i metodi di ibridazione utilizzati per misurare il DNA del sistema ospite-vettore devono soddisfare i criteri seguenti:

- *Sonde di DNA.* Il DNA purificato è ottenuto dal sistema ospite-vettore coltivato nelle stesse condizioni di quelle utilizzate nel processo di fabbricazione. Il DNA cromosomico dell'ospite e il DNA del vettore possono essere preparati separatamente e usati come sonde.
- *Taratura e standardizzazione.* Dati quantitativi sono ottenuti per confronto con le risposte ottenute usando le preparazioni di riferimento. Le sonde del DNA cromosomico e le sonde del DNA del vettore sono usate rispettivamente con delle preparazioni di riferimento di DNA cromosomico e di DNA del vettore. Le preparazioni di riferimento sono tarate mediante misurazioni spettroscopiche e conservate in modo idoneo ad un uso per un tempo prolungato.
- *Condizioni di ibridazione.* Le condizioni di ibridazione sono tali da assicurare un'ibridazione specifica tra le sonde e le preparazioni di riferimento del DNA, e le sostanze medicamentose non devono interferire con l'ibridazione alla concentrazione usata.

Tecniche indipendenti dalla sequenza

Le procedure appropriate comprendono: la rivelazione dei residui di citosina solfonata nel DNA a singola elica (con immobilizzazione del DNA su filtro, derivatizzazione *in situ* delle citosine, poi rivelazione e analisi quantitativa usando un anticorpo diretto nei confronti del gruppo solfonato); la rivelazione del DNA a singola elica usando un frammento di DNA a singola elica legato ad una proteina e ad un anticorpo per questa proteina. Né l'una né l'altra procedura richiede l'uso di DNA specifico dell'ospite o del vettore come dosaggio di riferimento. Tuttavia il metodo usato deve essere convalidato per assicurare il parallelismo con il DNA di riferimento usato, la linearità della risposta e la non interferenza della sostanza medicamentosa e degli eccipienti della formulazione alle diluizioni usate nel dosaggio.

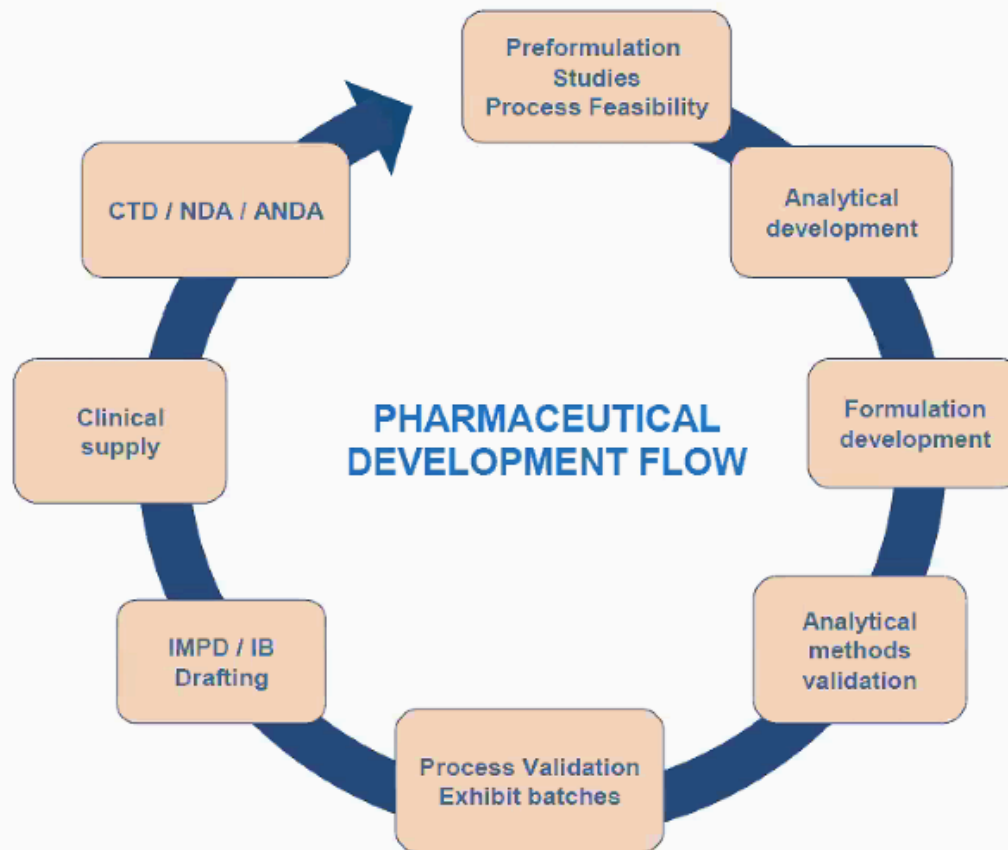
IDENTIFICAZIONE, SAGGI E DOSAGGIO

I requisiti che il prodotto finale (materia prima o forma farmaceutica) deve soddisfare durante il periodo di validità, come pure i saggi specifici, sono indicati nelle singole monografie.

FARMACI BIOLOGICI E BIOTECNOLOGICI – FIGURE PROFESSIONALI

- Tecnico di produzione upstream/downstream
- Quality Assurance
- Quality Control
- Regulatory Affairs specialist
- Clinical project manager
- farmacovigilanza
- Informatore scientifico
- Validation specialist
- Medical Writer
- Medical Advisor
- Medical Liaison
- Medical Director
- Business Analytic Manager
- Marketing Access Manager
- Product specialist
- Project manager

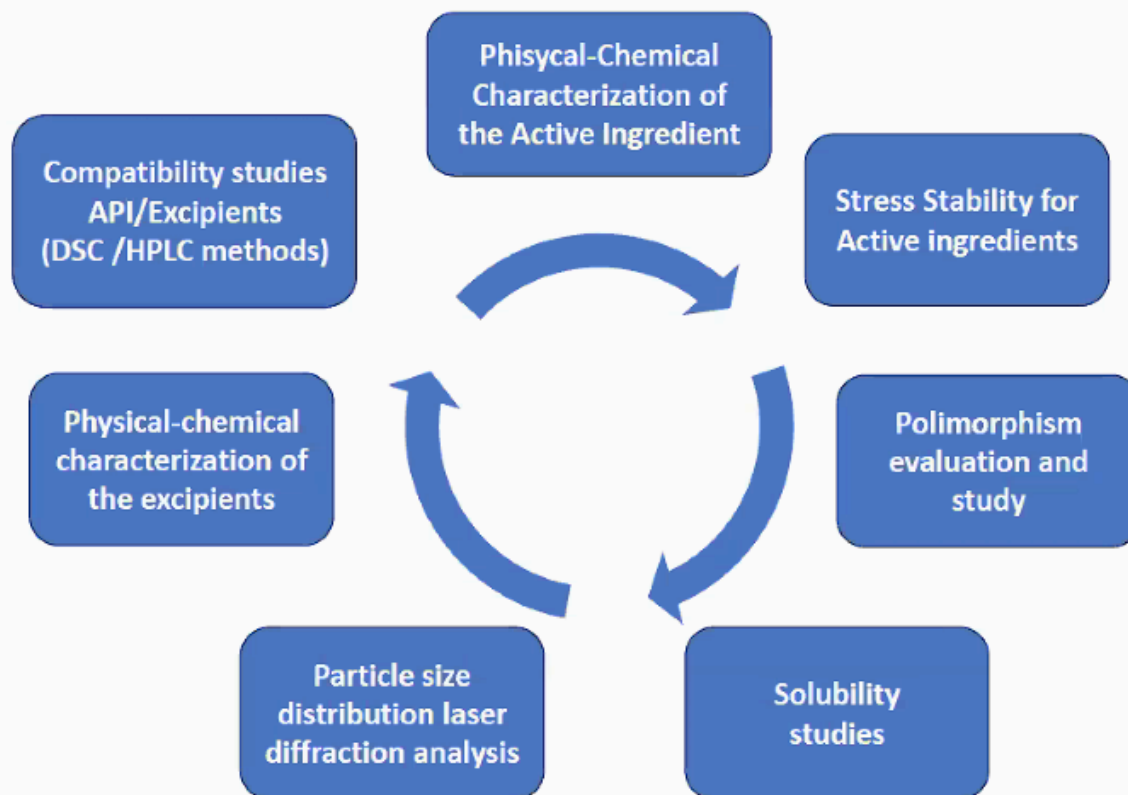
Sviluppo formulativo/farmaceutico: Overview



- **Players:**

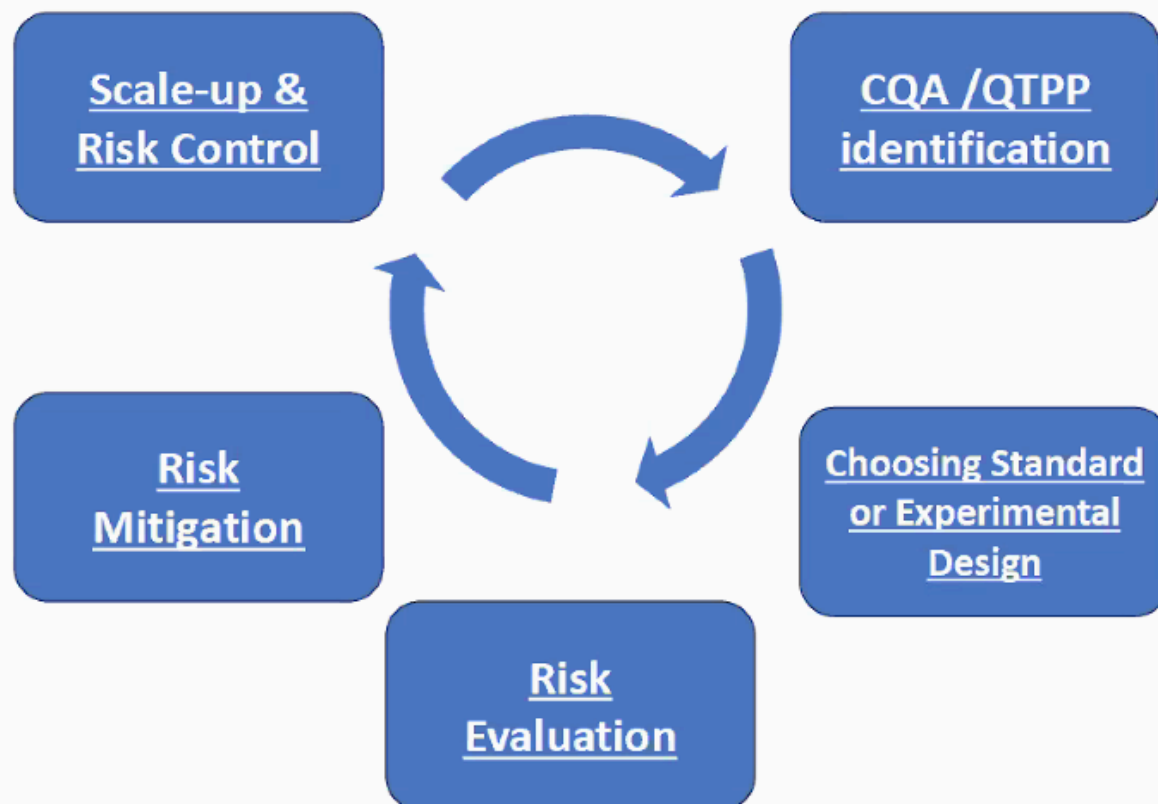
- Formulatore
- Tecnologo di processo
- Analista di sviluppo
- Specialist in forniture cliniche
- Specialist regolatorio





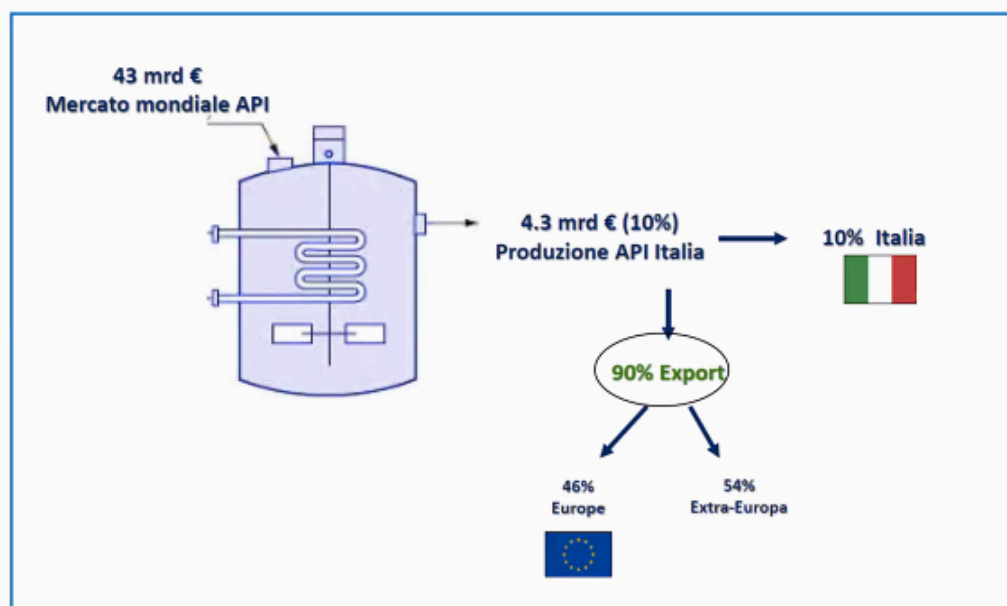
- **Players:**

- Formulatore
- Analista di sviluppo



- **Players:**

- Formulatore
- Tecnologo di processo



- ✓ **4,3 miliardi** di euro di fatturato
- ✓ **72 imprese** produttrici (in prevalenza piccole e medie)
- ✓ **109 siti produttivi**
- ✓ **11.900 addetti** (i due terzi delle imprese ne hanno meno di 100)
- ✓ **3%** investimento in R&D

**Gli Affari regolatori
& le diverse categorie
merceologiche**

**In ambito farmaceutico
umano e veterinario**



In ambito food e food supplement



In ambito pesticidi e settore agrochimico



In ambito medical device



In ambito cosmetico



VIE DI SOMMINISTRAZIONE PARENTERALI

ENDOVENA	<ul style="list-style-type: none">•100% assorbimento•effetti immediati	<ul style="list-style-type: none">•utilizzata in emergenza•possono essere iniettati grossi volumi•si possono somministrare sostanze irritanti diluite (KCl)	<ul style="list-style-type: none">•aumentato rischio di effetti collaterali•l'infusione deve essere lenta•non utilizzabile per sostanze oleose o insolubili
INTRAMUSCOLO	<ul style="list-style-type: none">•assorbimento rapido per le soluzioni acquose•lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio	<ul style="list-style-type: none">•si possono utilizzare volumi moderati•si utilizza per somministrare sostanze oleose	<ul style="list-style-type: none">•non utilizzabile se il pz. è in terapia con anticoagulanti•dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti
SOTTOCUTANEA	<ul style="list-style-type: none">•assorbimento rapido per le soluzioni acquose•lento e prolungato per le preparazioni a lento rilascio	<ul style="list-style-type: none">•è utilizzata per soluzioni insolubili e per l'impianto di pellet solidi	<ul style="list-style-type: none">•non utilizzabile per grossi volumi•dolore o necrosi (rara) utilizzando sostanze irritanti

Altre vie parenterali sono definite: **VIE D'ORGANO**

VIE DI SOMMINISTRAZIONE ENTERALI

PER OS	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile, che dipende da molti fattori• gli effetti compaiono dopo almeno 45-60 minuti	<ul style="list-style-type: none">• è la via più economica e più sicura• possibilità di utilizzo di PREPARAZIONI RETARD	<ul style="list-style-type: none">• il pz deve essere sveglio e collaborante• l'assorbimento incompleto può non permettere il raggiungimento della concentrazione minima efficace• effetto di primo passaggio
RETTALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento variabile e incompleto	<ul style="list-style-type: none">• ha una latenza d'azione minore rispetto alla via per os	<ul style="list-style-type: none">• parziale effetto di primo passaggio
SUBLINGUALE	<ul style="list-style-type: none">• assorbimento rapido• l'effetto compare dopo pochi minuti	<ul style="list-style-type: none">• utilizzata in emergenza• evita l'effetto di primo passaggio	<ul style="list-style-type: none">• corretta assunzione del farmaco• aumentato rischio di effetti collaterali

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

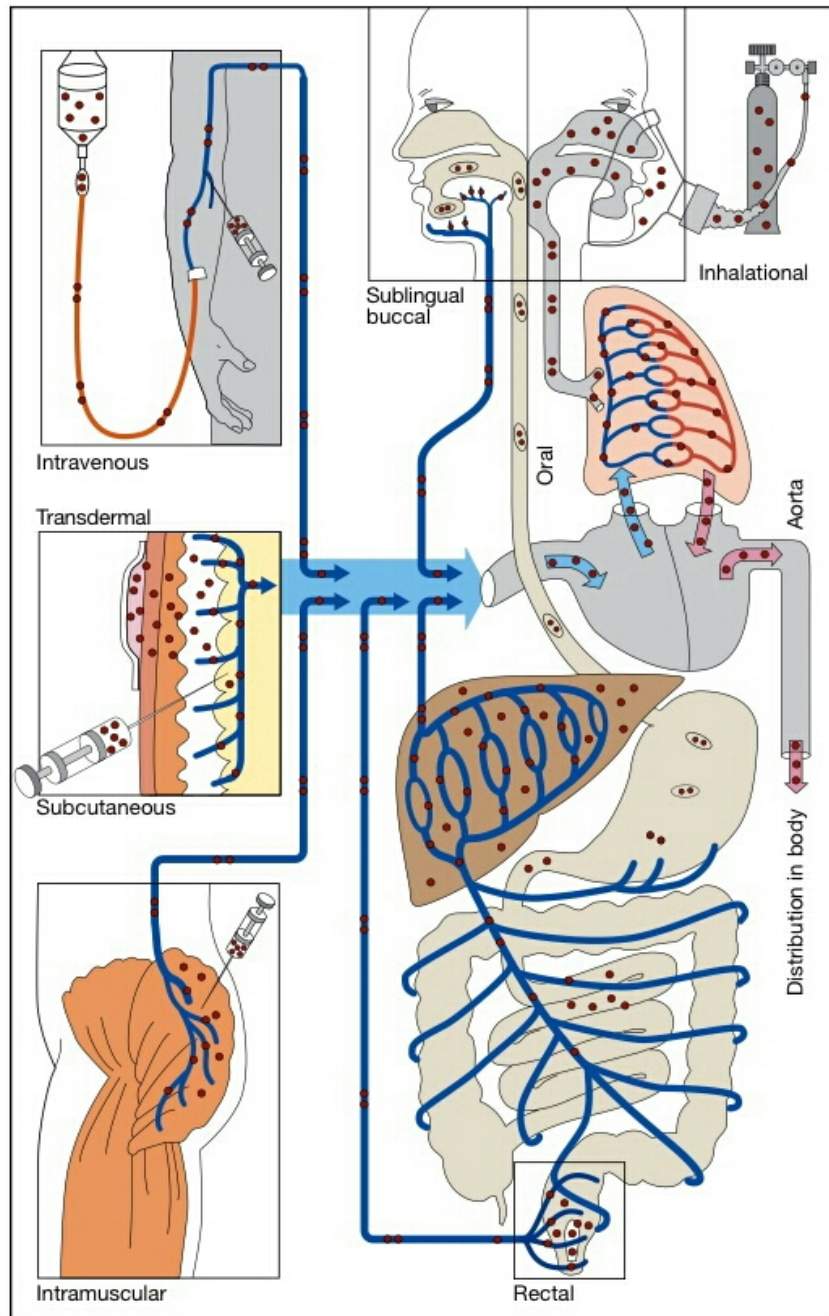
ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI

ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico



A. From application to distribution

VIA DI SOMMINISTRAZIONE**FORMA FARMACEUTICA**

ORALE

Soluzioni, sciroppi, elisir, sospensioni, emulsioni, gels, polveri, granuli, capsule, compresse

RETTALE

Suppositori, unguenti, creme, polveri, soluzioni

TOPICA

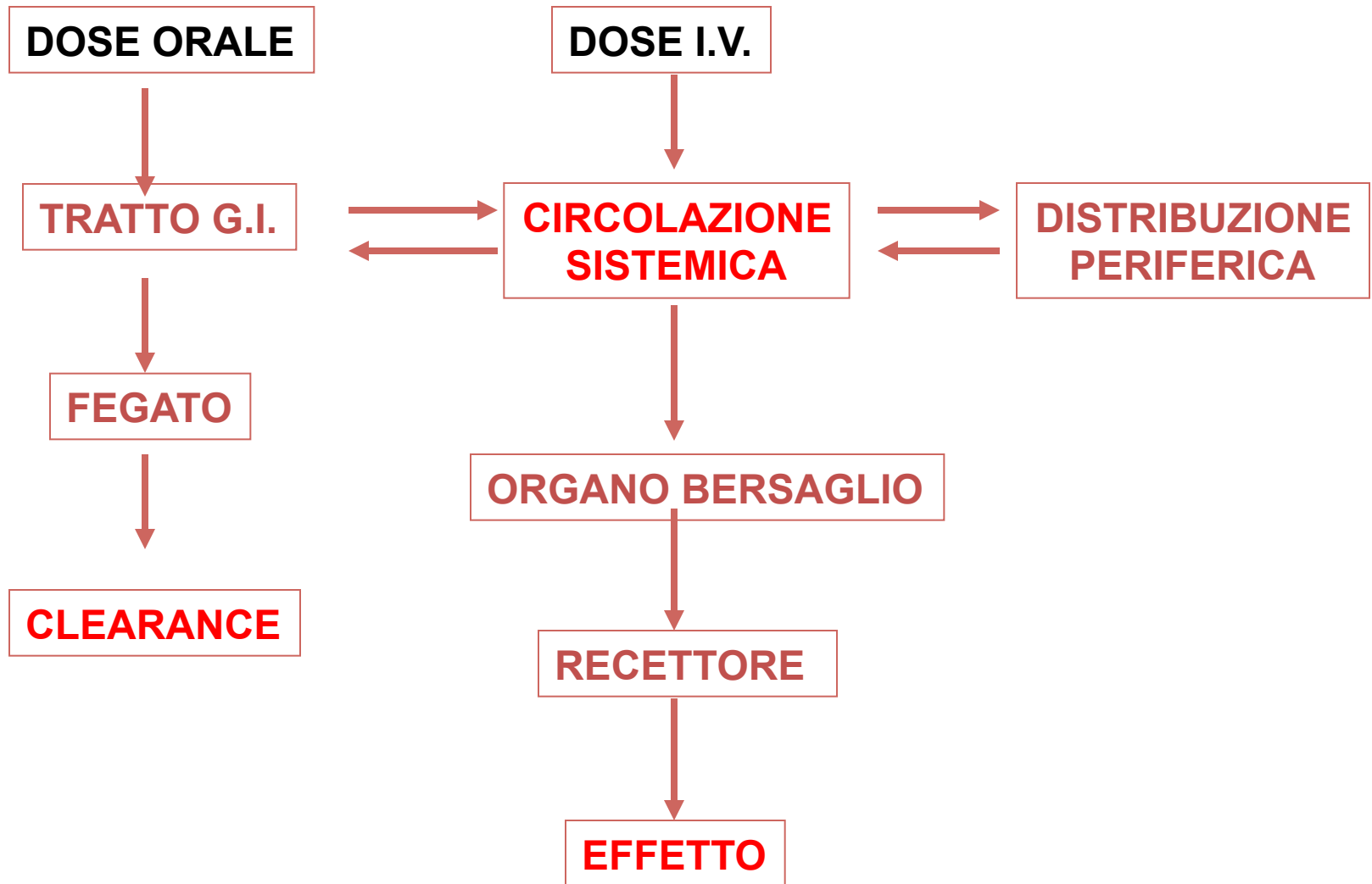
Unguenti, creme, paste, gels, lozioni, soluzioni, aerosol

PARENTERALE

iniezioni (emulsioni, sospensioni, soluzioni), impianti, irrigazioni, soluzioni da dialisi

POLMONARE

aerosol, (soluzioni, sospensioni, emulsioni, polveri), inalazioni, sprays



✓FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
CONVENZIONALE

✓FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
MODIFICATO

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
PROTRATTO
PIU' LENTO

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
RITARDATO
GASTRO-RESISTENTI

FORME FARMACEUTICHE A RILASCIO
RIPETUTO

- biodisponibilità: velocità ed entità con cui il principio attivo viene assorbito e diventa disponibile al sito d'azione
- equivalenti farmaceutici: identico p.a., quantità, f.f.; possono non contenere gli stessi eccipienti.
- bioequivalenti: devono inoltre avere la stessa velocità ed entità con le quali il p.a. si rende disponibile
- alternativi: identica molecola, non necessariamente nella stessa quantità o f.f.

BIOFARMACEUTICA

studia la relazione tra formulazione, metodo di preparazione e la liberazione del farmaco

BIODISPONIBILITÀ BIOEQUIVALENZA

assicura

assicura

- la qualità

- efficacia terapeut.

- sicurezza d'uso

biofarmaceutica

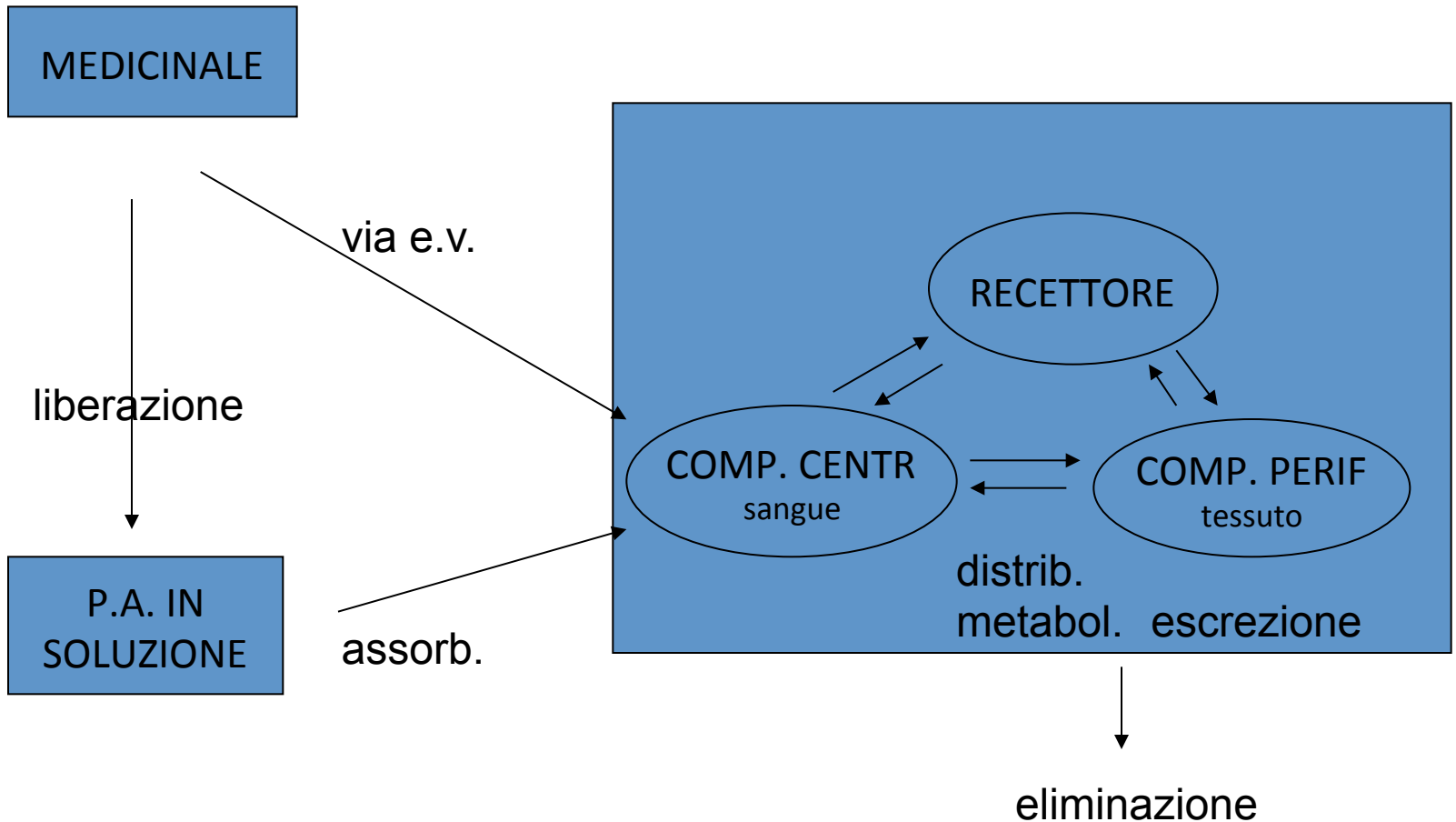
ricerca farmacologica ricerca tecnologica

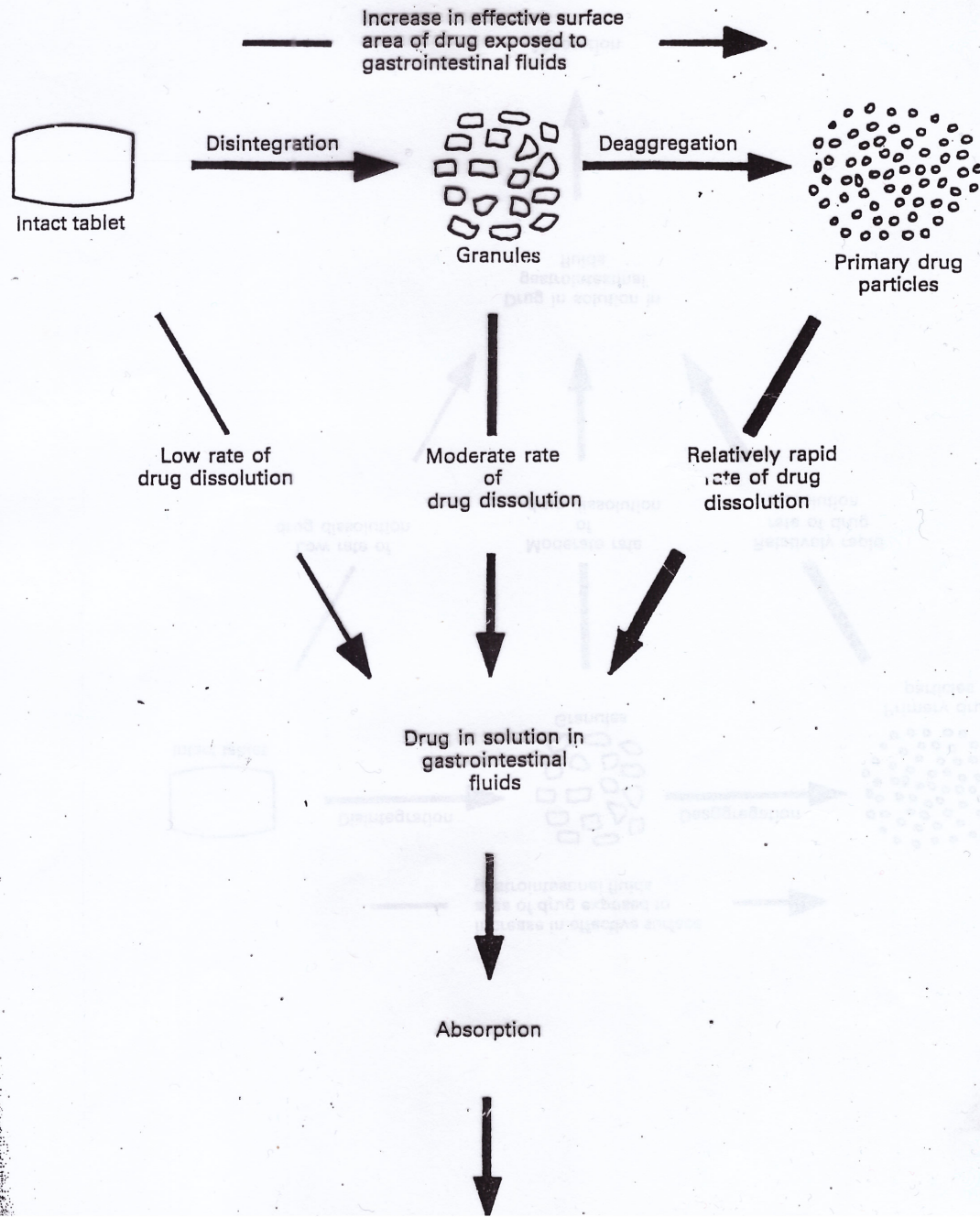
farmacocinetica : descrive l'andamento
della concentrazione plasmatica del p.a.

farmacodinamica : descrive l'intensità e la
durata dell'effetto farmacologico

SISTEMA LADME

Liberazione-Assorbimento-Distribuzione-Metabolismo-Escrezione





BIOFARMACEUTICA

- PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE DI UN FARMACO,
- FORMA FARMACEUTICA,
- VIA DI SOMMINISTRAZIONE



- VELOCITÀ,
- ENTITÀ DEL PROCESSO DI ASSORBIMENTO

FATTORI DETERMINANTI

- RILASCIO DALLA FORMA FARMACEUTICA
- DISSOLUZIONE NEI FLUIDI BIOLOGICI
- STABILITÀ NEI FLUIDI
- PERMEABILITÀ ATTRAVERSO LA MEMBRANA
- METABOLISMO PRESISTEMICO

FARMACOCINETICA

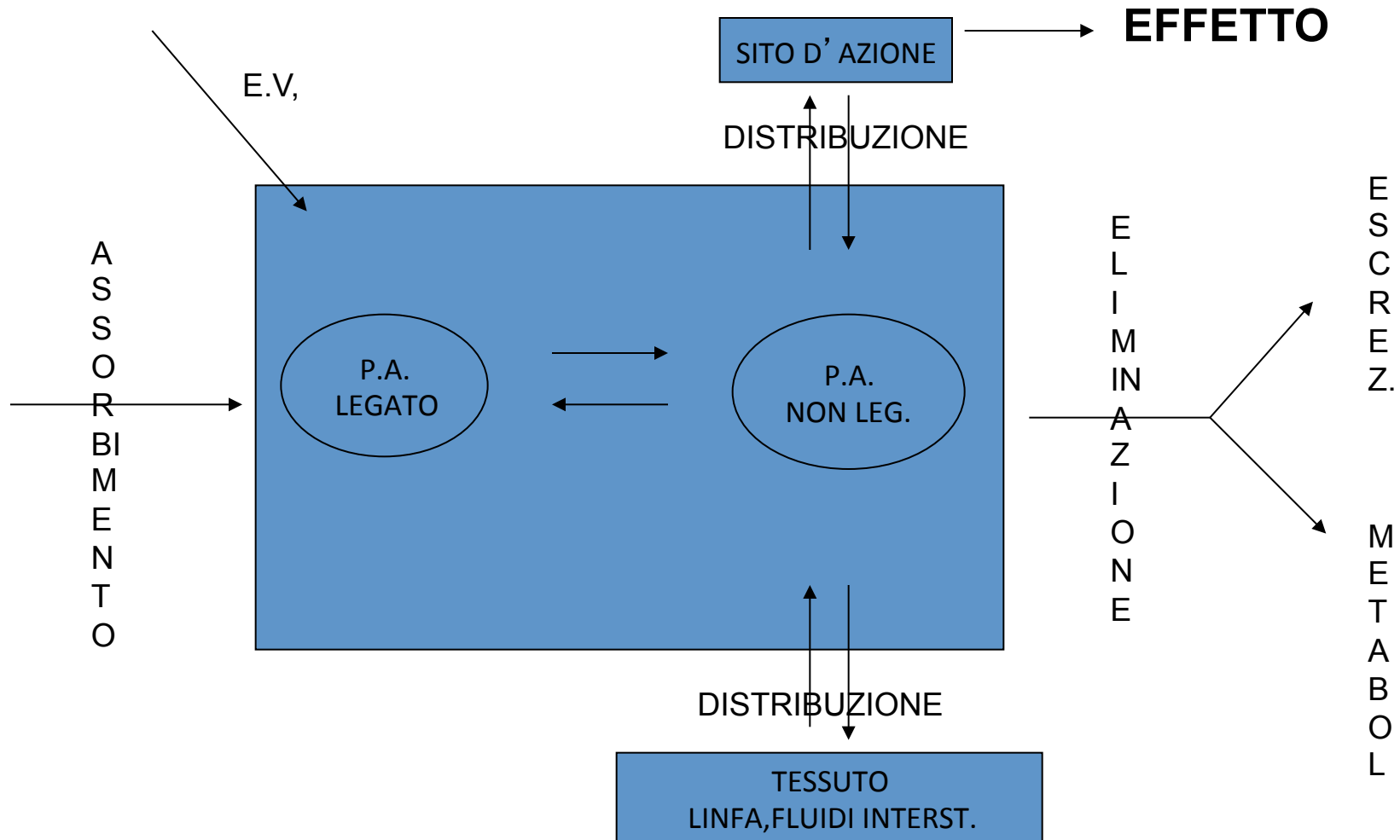
- DISTRIBUZIONE
- METABOLISMO
- ESCREZIONE



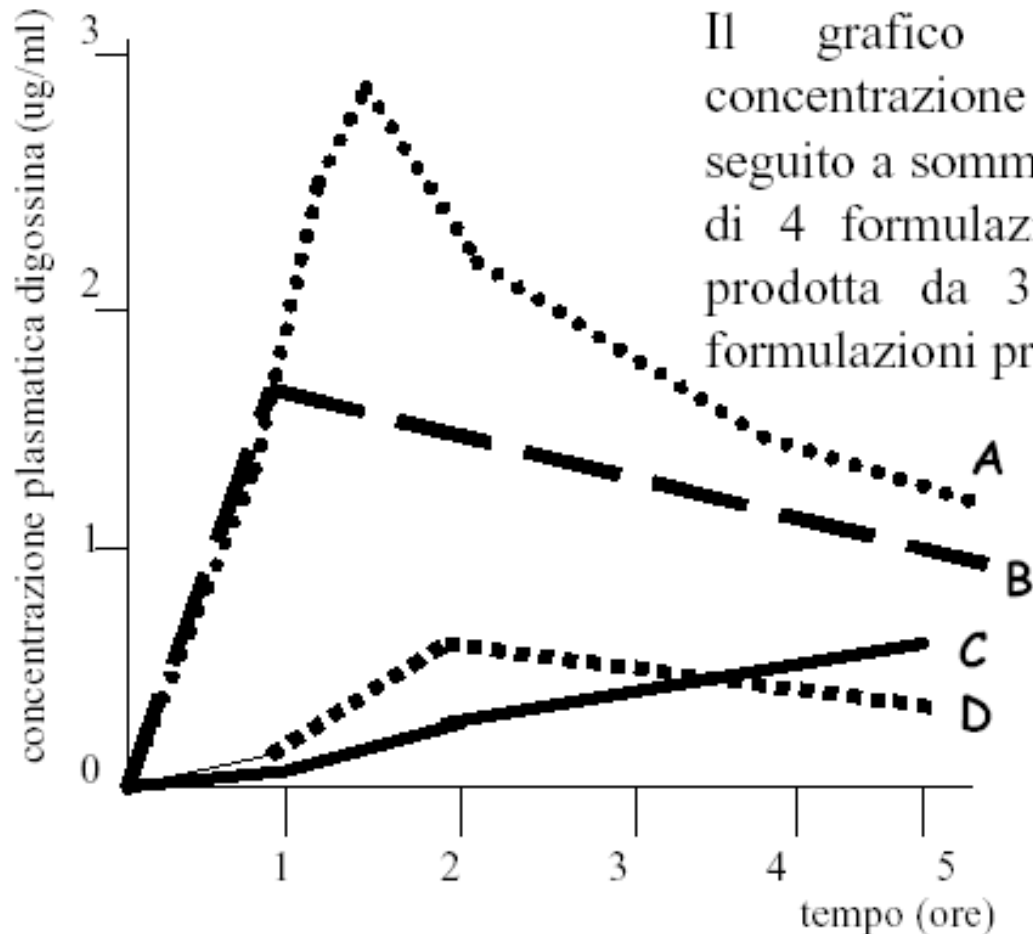
FARMACODINAMICA

- DURATA, ENTITÀ DELL' EFFETTO TERAPEUTICO

DISTRIBUZIONE - ELIMINAZIONE



VARIABILITA' FARMACOCINETICA

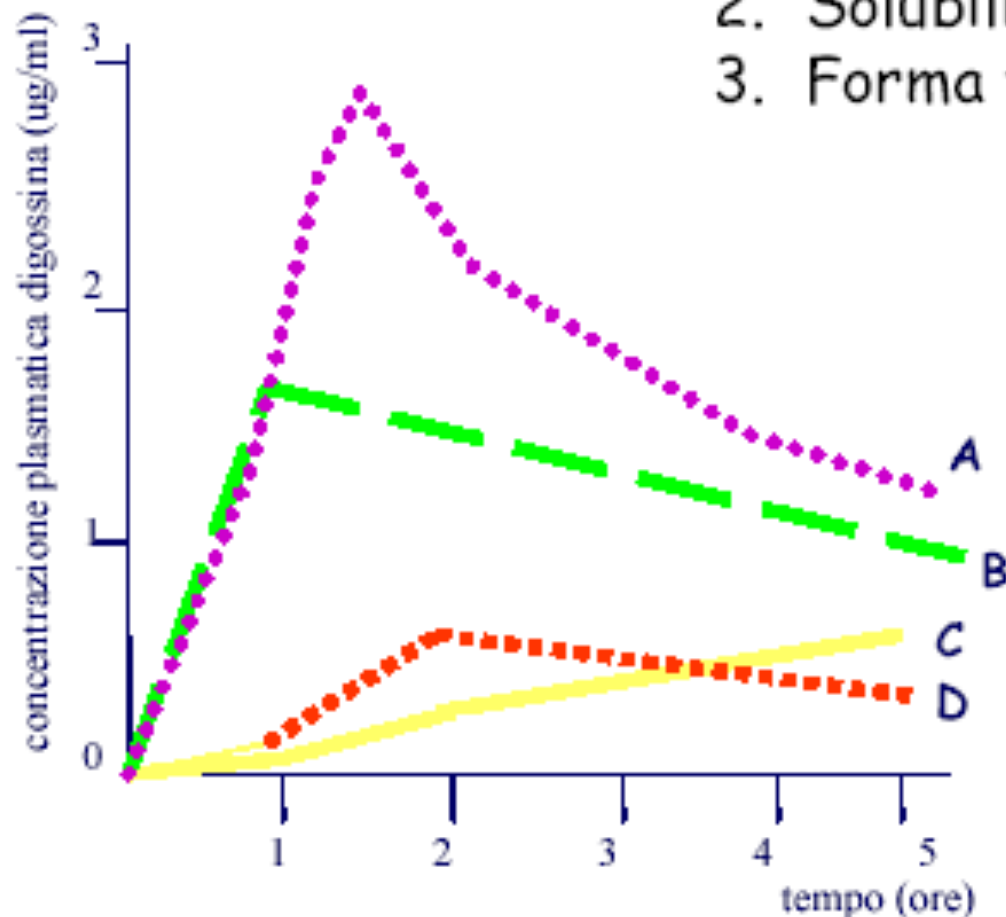


Il grafico mostra l'andamento della concentrazione plasmatica di digossina in seguito a somministrazione allo stesso soggetto di 4 formulazioni commerciali di digossina prodotta da 3 ditte diverse (B e C sono formulazioni prodotte dalla stessa ditta)

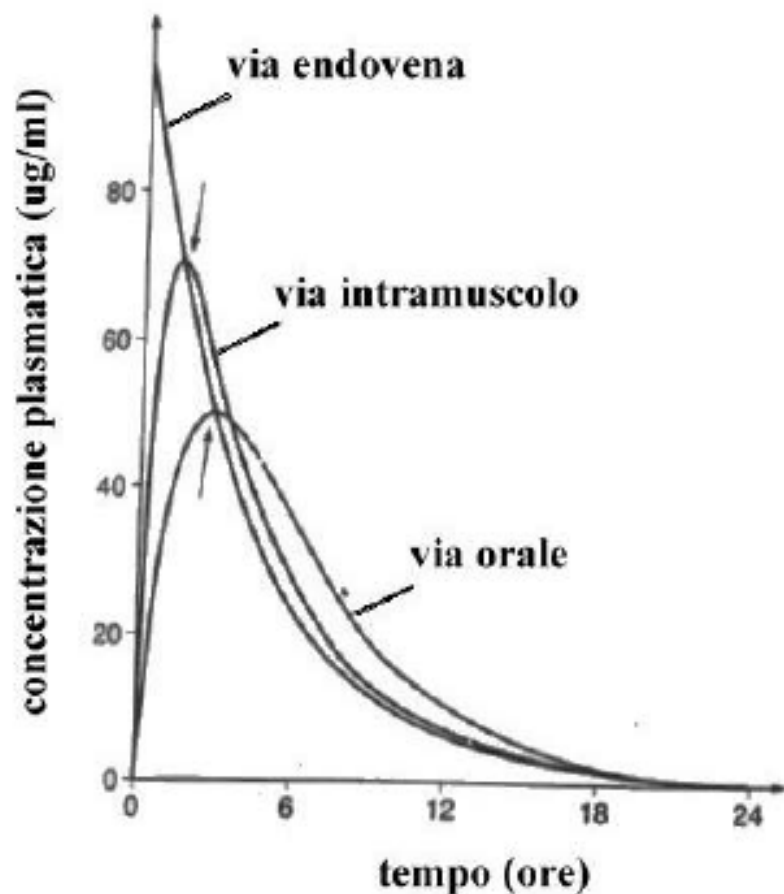
LA DIVERSA BIODISPONIBILITA' PROVOCA PICCHI PLASMATICI DIVERSI SIA IN TERMINI QUANTITATIVI CHE TEMPORALI

FATTORI CHE INFLUENZANO LA BIODISPONIBILITA'

1. Effetto di primo passaggio
2. Solubilità del farmaco
3. Forma farmaceutica



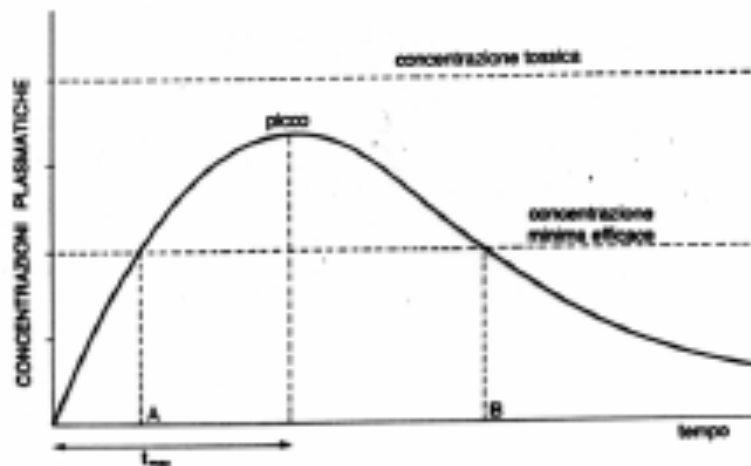
La velocità di assorbimento varia a seconda della via di somministrazione utilizzata



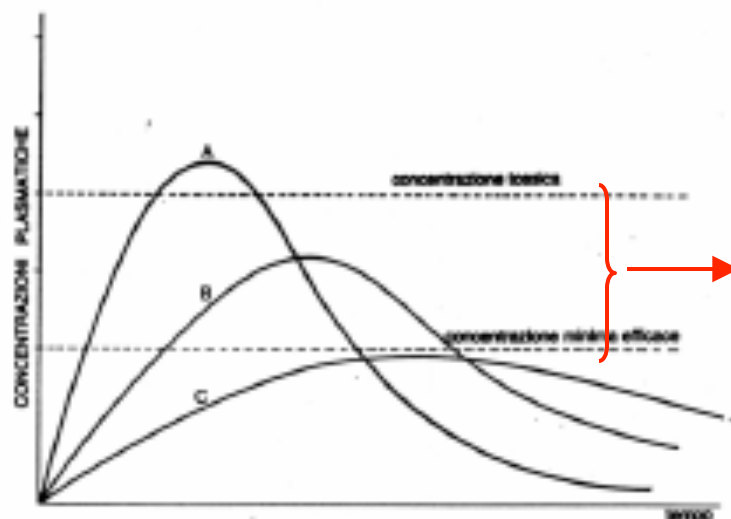
La concentrazione plasmatica di un farmaco nell'unità di tempo dipende dalla differenza tra la quantità assorbita e la quantità eliminata

Il picco di concentrazione plasmatica di un farmaco dipende dalla velocità di assorbimento: più lento è l'assorbimento, più basso è il picco plasmatico

FINESTRA TERAPEUTICA



La dose e la via di somministrazione influenzano l'altezza del picco plasmatico che deve trovarsi tra la concentrazione minima efficace e la concentrazione tossica



BIODISPONIBILITA'

Un prodotto farmaceutico deve garantire efficacia e sicurezza
In maniera riproducibile.

Il prodotto deve quindi rendere il principio attivo disponibile al sito di azione per un adeguato periodo di tempo ed ad una concentrazione tale da assicurare un effetto terapeutico, ma non da indurre effetti tossici.

La concentrazione al sito d'azione è la biodisponibilità, che dipende da:

quantità totale di farmaco ceduto dalla forma farmaceutica che raggiunge inalterato il circolo sistemico

velocità con cui la quota di farmaco disponibile raggiunge il sito d'azione

BIODISPONIBILITA'

Si definisce **biodisponibilità** la frazione di farmaco non modificato che raggiunge la circolazione sistemica a seguito di somministrazione attraverso una qualsiasi via

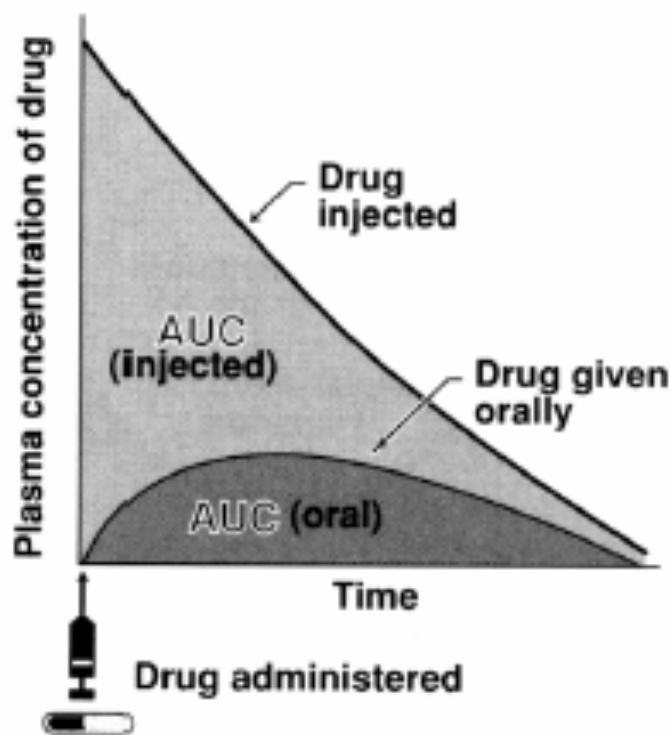
Vie di somministrazione e biodisponibilità

Endovenosa	100%
Intramuscolare	$\leq 100\%$
Sottocutanea	$\leq 100\%$
Orale	$< 100\%$
Rettale	$< 100\%$
Inalatoria	$< 100\%$
Transdermica	$\leq 100\%$

DETERMINAZIONE DELLA BIODISPONIBILITA'

Se si riporta in un grafico la **concentrazione plasmatica** di un farmaco rispetto al **tempo**, si determina **l'AREA SOTTO LA CURVA** che rappresenta la quantità di farmaco che raggiunge la circolazione

$$\text{Bioavallability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$



La biodisponibilità di un farmaco somministrato per via orale è il **rapporto tra l'area calcolata per la via orale e l'area calcolata per la via endovenosa**

CLASSIFICAZIONE DEGLI ECCIPIENTI

In base al ruolo svolto nelle fasi di fabbricazione del preparato medicinale e di rilascio del farmaco:

- ✓ COSTITUZIONE
- ✓ PRODUZIONE
- ✓ RILASCIO (BIOFARMACEUTICA)
- ✓ CONSERVAZIONE
- ✓ PRESENTAZIONE

FUNZIONE DEGLI ECCIPIENTI

- Aiutare la lavorazione
- Proteggere, supportare o aumentare la stabilità, la biodisponibilità o l' accettazione da parte del paziente
- Aiutare l' identificazione del prodotto
- Potenziare qualsiasi altro attributo di sicurezza ed efficacia del prodotto medicinale durante lo stoccaggio o l' uso

FONTI DEGLI ECCIPIENTI

FONTE	ECCIPIENTE
ANIMALI	GELATINA., LATTOSIO, ACIDO STEARICO
PIANTE	AMIDI., ZUCCHERI, CELLULOSE, ACIDO STEARICO
ALGHE	ALGINATI
FUNGHI	GOMME XANTANICHE
INSETTI	GOMMA LACCA
MINERALI	FOSFATO DI CALCIO BIBASICO, SOLFATO DI CALCIO
PRODOTTI SINTETICI	POVIDONE, POLISORBATI, GLICOL PROPILENICI

ECCIPIENTI CON RUOLO COSTITUTIVO

- ✓ Diluenti
- ✓ Assorbenti
- ✓ Adsorbenti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA PRODUZIONE

- ✓ Lubrificanti
- ✓ Leganti
- ✓ Antiaderenti
- ✓ Glidanti
- ✓ Plasticizzanti
- ✓ Tensioattivi
- ✓ Umettanti
- ✓ Viscosizzanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NEL RILASCIO DEI FARMACI

- ✓ Disgreganti
- ✓ Polimeri per il rilascio
- ✓ Bagnanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA CONSERVAZIONE

- ✓ Antimicrobici
- ✓ Chelanti
- ✓ Antiossidanti

ECCIPIENTI CON RUOLO NELLA PRESENTAZIONE

- ✓ Aromatizzanti ed edulcoranti
- ✓ Coloranti

FUNZIONI DEGLI ECCIPIENTI O ADDITIVI

- Solubilizzanti
- Sospendenti
- Ispessenti
- Emulsionanti
- Conservanti

FUNZIONI DEGLI ECCIPIENTI

DILUENTI amido, lattosio, glucosio, mannitolo, caolino, sorbitolo, calcio carbonato, calcio fosfato, idrossido di alluminio colloidale.

LEGANTI gomma arabica, saccarosio, gelatina, amido, cellulosa, etilcellulosa, PVP.

DISAGGREGANTI amido, alginati, silice, miscele effervescenti

LUBRIFICANTI stearati, talco, acido stearico

LUBRIFICANTI
GLIDANTI
ANTIADERENTI

ADDITIVI

ADSORBENTI
BAGNANTI
SOLUBILIZZANTI
SOSPENDENTI

ISPESSENTI
EMULSIONANTI
CONSERVANTI

INCOMPATIBILITA' DEI DILUENTI

ECCIPIENTI	FARMACO
CALCIO CARBONATO	ACIDI, SALI DI AMMONIO
CALCIO FOSFATO	ACIDI, TETRACICLINE
CAOLINO	CIMETIDINA, LINCOMICINA, TETRACICLINE, DIGOSSINA
LATTOSIO	AMFETAMINE, AMINOACIDI

CELLULOSA MICROCRISTALLINA

legante	granulazione a umido	5 - 20 %
	compressione diretta	5 - 20 %
disgregante		5 - 15 %
glidante		5 - 15 %
antiaderente		5 - 20 %
diluyente per capsule		10 - 30 %

AMIDO

legante	granulazione	5 - 25 %
	compressione diretta	5 - 25 %
disgregante		3 - 15 %

AMIDO PREGELATINIZZATO

diluyente		5 - 75 %
disgregante		5 - 70 %

Disgreganti

Comunemente usati: **amido**
sodioamidoglicolato (Primojel® , Explotab®)
crosspovidone (Polyplasdone®)
sodiocarbossimetilcellulosa reticolata (Acdisol®)

Potrebbe non essere essenziale in una preparazione in farmacia

Consigliabile se la formulazione tende a sviluppare nel tempo compatti dotati di resistenza meccanica(*diminuzione della porosità*).

Lubrificanti

Comunemente usati: **magnesio stearato, acido stearico**

Sostanze caratterizzate da bassa forza di taglio

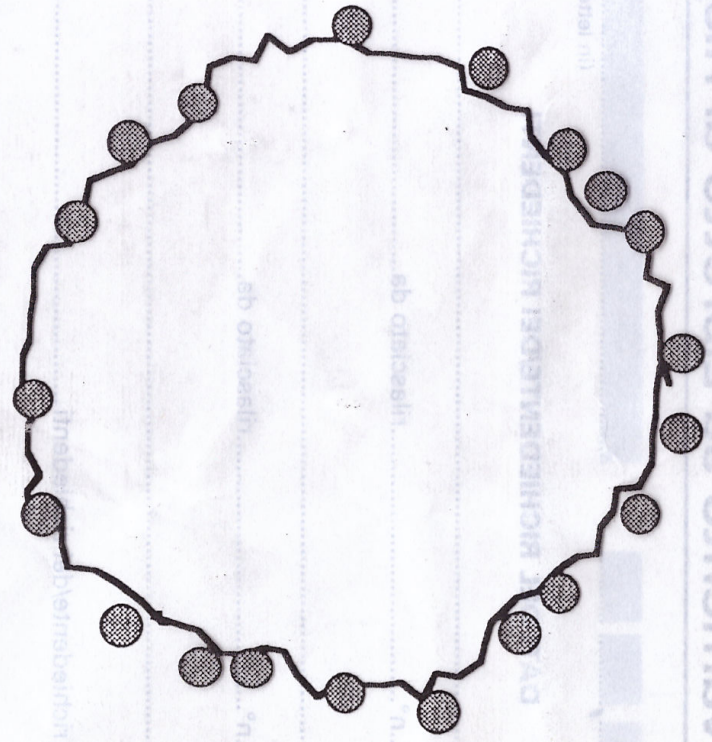
Non essenziali per preparazioni *in farmacia*

Natura idrofobica che può far diminuire la velocità di disgregazione e dissoluzione.

LUBRIFICANTI

ECCIPIENTE	EFFICACIA			
	%	GLIDANTE	ANTIADERENTE	LUBRIFICANTE
STEARATI	1	DEBOLE	BUONA	ECCELLENTE
TALCO	1-5	BUONA	ECCELLENTE	DEBOLE
AC. STEARICO	1-5	NESSUNA	DEBOLE	BUONA
CERE ad alto p.f	3-5	NESSUNA	DEBOLE	ECCELLENTE

Percentuale glidanti $\approx 0,1\% - 0,2\%$



Costituzione	Diluenti	Fosfato di calcio, mannitolo, lattosio, solfato di calcio, cellulosa microcristallina, cellulosa microcristallina silicificata, clorofluorocarburi, difluoroetano, lanolina, etilcellulosa, idrocarburi, carbonato di magnesio, ossido di magnesio, vaselina, vaselina bianca, amido, amido pregelatinizzato, saccarosio
	Assorbenti	Bentonite
	Adsorbenti	Caolino
Processo	Lubrificanti	Stearato di calcio, stearato di magnesio, paraffina, polietilen glicoli, sodio laurilsolfato, stearilfumarato di sodio, amido, acido stearico, stearato di zinco
	Leganti	Acacia, acido alginico, carbomer, carbossimetilcellulosa sodica, gelatina, gomma di guar, idrossipropilmetil cellulosa, metilcellulosa, polimetacrilati, povidone, amido, amido pregelatinizzato
	Glidanti	Biossido di silicio colloidale, amido, talco
	Plasticizzanti	Glicerina, glicoli polietilenici, glicole propilenico
	Viscosizzanti	Acacia, acido alginico, bentonite, carbomer, biossido di silicio colloidale, etilcellulosa, gelatina, gomma di guar, idrossipropilmetil cellulosa, metilcellulosa, polivinilalcol, gomma adragante, gomma xantano
	Emulsionanti	Lecitina, trigliceridi a catena media, sodio laurilsolfato, esteri del sorbitano
	Umettanti	Glicerina
Liberazione	Disgreganti	Cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, crospovidone, amido, amido sodio glicolato
	Polimeri per il rilascio	Poliesteri, carbomer, acetoftalato di cellulosa, idrossipropilmetil cellulosa, polimetacrilati, etilcellulosa, poliossietilene
	Bagnanti	
Conservazione	Antimicrobici	Alcool etilico, cloruro di benzalconio, acido benzoico, metilparaben, acetato di fenilmercurio, propilparaben
	Chelanti	EDTA
	Antiossidanti	Idrossitoluene butilato, metabisolfito di sodio
Presentazione	Aromatizzanti	Vanillina
	Edulcoranti	Aspartame, mannitolo, saccarina, ciclamato di sodio, saccarosio
	Coloranti	Diossido di titanio (opacizzante)

SOLIDI IGROSCOPICI E/O EFFLORESCENTI:

Ammonio bromuro, cloruro, ioduro,

Litio Ioduro

Calcio Bromuro

Calcio Cloruro

Efedrina Solfato

Iosciamina Bromidrato

Ferro ed Ammonio Citrato

Pepsina

Luminal Sodico

Potassio Acetato e citrato

Sodio Bromuro, Ioduro e Nitrito

SOSTANZE CHE DELIQUERANNO SE MESCOLATE

Acetanilide

Acido acetilSalicilico

Amminofenazone

Antipirina

Betanaftolo

Canfora

Cloralio idrato

Fenacetina Mentolo

Fenolo

Salolo

Timolo

Salolo (41-43°)+Canfora(174-9°)= 10°C

Salolo+Tomolo=13°C

Resorcina (110°)+Acetanilide (115°)= 33°C

Pirocatechina(104°)+Acetanilide=33°C

AcidoAcetilSalicilico (136°)+Acetanilide=47°C

Fenacetina(135°)+Acetanilide=90°C

AcidoAcetilSalicilico+Fenacetina=97°C

SOLIDI EFFLORESCENTI:

Acido Citrico

Allume

Atropina solfato

Caffeina

Cacio Lattato

Codeina Fosfato

Ferro (oso) Solfato

Chinina bisolfato, bromidrato, cloridrato

Sodio acetato, carbonato, fosfato

Terpina Idrata