59° SIMPOSIO AFI RIMINI 5 · 6 · 7 GIUGNO 2019

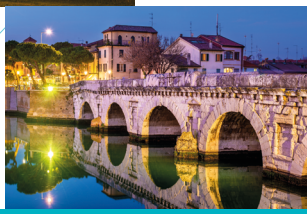
Associazione Farmaceutici Industria

Con il patrocinio di

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

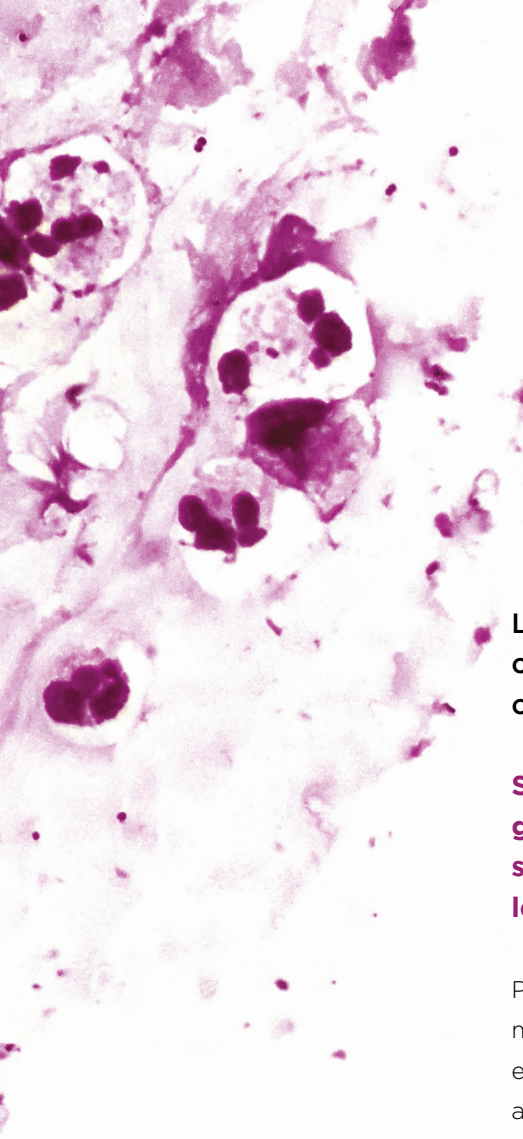
Ministero della Salute

RIASSUNTI DELLE RELAZIONI E DEI POSTER



Strategie di innovazione e globalizzazione per l'Industria Farmaceutica

Palacongressi · Ingresso A · Via della Fiera, 23 · Rimini (Italia)



La *Ralstonia pickettii* può causare artrite septica, ostiomielite ed anche morte.

Siete assolutamente certi che gli attuali metodi ricombinanti siano in grado di rilevarne le endotossine?

Per oltre 40 anni il LAL test, l'attuale metodo di riferimento per la ricerca di endotossine, è stato utilizzato senza alcuna evidenza di fallimenti. Gli attuali metodi basati sul Fattore C ricombinate possono affermare la stessa cosa?

Scopri quali sono i rischi su www.criver.com/whatsatrisk

charles river

Associazione Farmaceutici Industria

Il Simposio si avvarrà della collaborazione delle seguenti Istituzioni ed Associazioni:

- ADRITELF (Associazione Docenti e Ricercatori Italiani di Tecnologie e Legislazione Farmaceutiche)
- AFTI (Associazione Farmaceutici Ticinese)
- Aschimfarma - Federchimica
- Assobiotec - Federchimica
- Assogenerici
- Assosalute - Federchimica
- Confindustria Dispositivi Medici
- CRS (Controlled Release Society) Italy Chapter
- EIPG (European Industrial Pharmacists Group)
- Farmindustria

Durante il Simposio si svolgeranno i seguenti meeting collaterali:

- Assemblea CRS (Controlled Release Society) Italy Chapter
- Riunione Delegati Regionali AFI
- Riunione Gruppo Produttori Conto Terzi di Farmindustria

Corner istituzionali (area espositiva):

- **Aschimfarma - Federchimica**
- **Assobiotec - Federchimica**
- **Assogastecnici – Federchimica**
- **Assogenerici**
- **Assoram**
- **Assosalute - Federchimica**
- **Farmindustria**
- **FederSalus**

COMITATO SCIENTIFICO
SCIENTIFIC COMMITTEE

Coordinatori/Coordinators:
- **Alessandro Rigamonti** - Presidente AFI
- **Giorgio Bruno -** AFI - Recipharm Italia
- **Lorenzo Cottini** - AFI - High Research
- **Guido Fedele** - AFI
- **Piero Iamartino -** AFI - EIPG
- **Giuseppe Messina** - AFI
- **Paola Minghetti** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Maria Luisa Nolli -** AFI - NCNBio
- **Enrico Serino** - AFI
- **Luigi Tagliapietra** - AFI

Membri/Members:
- **Alberto Bartolini** - AFI - CIT
- **Maurizio Battistini** - AFI - AFTI - EIPG
- **Laura Bis**i - AFI - Thea Farma
- **Giovanni Boccardi** - AFI
- **Riccardo Cajone** - AFI - Schwabe Pharma Italia
- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia
- **Marilena Carazzone** - AFI
- **Bice Conti** - AFI - CRS Italy Chapter
- **Andrea Gazzaniga** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Valter Gianesello** - AFI - AFTI
- **Giovanni La Grasta** - AFI
- **Alessandra Molin Zan** - AFI - Zentiva Italia
- **Michele Panzitta** - AFI
- **Massimo Pedrani** - AFI - Mogon Pharmaceuticals
- **Lino Pontello** - AFI
- **Alessandro Regola** - AFI
- **Sara Vignati** - AFI - AFTI

COMITATO ORGANIZZATORE
ORGANIZING COMMITTEE

Membri/Members:
- **Massimo Cavalieri** - AFI - Euraconsult
- **Emiliano Celli -** New Aurameeting
- **Teresa Carla Merli** - AFI
- **Giancarlo Rugginenti** - AFI

COMITATO NOVITÀ TECNOLOGICHE

Membri/Members:
- **Alberto Bartolini** - AFI - CIT
- **Giovanni Boccardi** - AFI
- **Giorgio Bruno** - AFI - Recipharm Italia
- **Antonio Danese** - AFI
- **Lino Pontello** - AFI
- **Alessandro Regola** - AFI

COMITATO POSTER

Coordinatore/Coordinator:
- **Giovanni Boccardi** - AFI

Membri/Members:
- **Antonio Danese** - AFI
- **Marta Galgano** - AFI - Blast Research
- **Piero Iamartino** - AFI – EIPG
- **Massimo Pedrani** - AFI - Mogon Pharmaceuticals
- **Lino Pontello** - AFI
- **Alessandro Regola** AFI

COMITATO START UP

Membri/Members:
- **Stefania Agostini** - Italian Exhibition Group
- **Emiliano Celli** - New Aurameeting
- **Lorenzo Cottini** - AFI - High Research
- **Paola Minghetti** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNBio

COMITATO PER IL FUTURO
E L'IMPIEGO DEI GIOVANI

Membri/Members:
- **Emiliano Celli** - New Aurameeting
- **Bice Conti** - AFI - CRS Italy Chapter
- **Lorenzo Cottini** - AFI - High Research
- **Paola Minghetti** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNBio
- **Lino Pontello** - AFI
- **Alessandro Regola** AFI

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
ORGANIZING SECRETARIAT

- **Francesca Araldi -** AFI
- **Valeria Canciani -** AFI
- **Laura Belluschi -** New Aurameeting
- **Cindy Paganoni** - New Aurameeting
- **Elena Pelosi** - New Aurameeting

AFI ringrazia vivamente le importanti e prestigiose Società che, con la loro presenza, hanno voluto contribuire ancora una volta alla realizzazione dell'annuale Simposio per fornire ai partecipanti una completa informazione sulle specifiche attività.

ABAR Cartotecnica - Innovation Thru Packaging
ABB
ABC FARMACEUTICI
ADIUTO
ADVICE PHARMA GROUP
AESICA PHARMACEUTICALS
AKKA LIFE SCIENCES
ALIPHARMA
ALTERGON
ANTARES VISION
AQUA VIVA
B&D ITALIA
BAUMER HHS
BIO CHEM
BIOMERIEUX ITALIA
BIOREP
BORMIOLI PHARMA
BRUKER ITALIA
C.O.C. FARMACEUTICI
C&P ENGINEERING
CAI
CAPSULIT
CARCANO ANTONIO
CENTRO SOFTWARE
CERTIQUALITY
CHEMSAFE
CIT Pharma Contract Packaging
CLINPHARMA
CO.RA.
COMECER
D.O.C. - DOCUMENTATION ORGANIZATION AND CONSULTANCY
DHL Supply Chain Italy
DI RENZO REGULATORY AFFAIRS
DIESSECHEM
DOCUMEDICA
DOPPEL PHARMA CDMO
EDRA
ENDRESS + HAUSER ITALIA
EURPACK
EXCiPACT
FALORNI
FASINTERNATIONAL
FEDEGARI GROUP
FederSalus
FINE FOODS & PHARMACEUTICALS NTM
FLARER
G.B. Gnudi Bruno
GRUPPO SASI
GUARNERIO & MANTELLI
HSG ENGINEERING
HÜTTLIN - A Bosch Packaging Technology Company
IMA
IMS MICRONIZZAZIONI
INDENA
INPHARMATIC
IWT
KAYE

KUEHNE + NAGEL
KYMOS PHARMA SERVICES
LabAnalysis
LEAN IT CONSULTING ITALIA
LIFEBEE
LS Academy
MANES SERVICES
MARCHESINI GROUP
MAX APPLICATION
MG2
MIPHARM
NEOTRON
NERI LABELS - Vis Viva
NORDTEST
OFF. MECC. F.LLI RONCHI
OPTIMA pharma
PALL BIOTECH
PALLADIO GROUP
PERFECT PACK
PerkinElmer
PHA.SE.
PHARMA D&S
PHARMA PARTNERS
PHARMATRONIK
POLISPLEND Cleaning Farmaceutico
PTM Consulting
PVS
QS GROUP
QUALIMETRIX SA
RECIPHARM ITALIA
RETTENMAIER ITALIA & C.
ROCKWELL AUTOMATION
S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE
SCHNEIDER ELECTRIC
SEA VISION
SERVICE PHARMA CHEMICAL & FOOD
SHIMADZU ITALIA
SIEMENS
SISTHEMA
SOTERA Health - Nelson Labs - Nordion - Sterigenics
SPARTA SYSTEMS
SPH GROUP
STERITEK
STERIVALVES
STEVANATO GROUP
STMpharmaPRO - Grafiche Pizzi
SVEBA
T&D Corporation
TECNICHE NUOVE
TEMA SINERGIE
TICINUM LAB
TRUFFINI & REGGE' FARMACEUTICI
TRUKING TECHNOLOGY LIMITED
TUBILUX PHARMA
UNIVERSAL PACK
VAMFARMA
VEGA SCIENCE
VIDEOJET
W4Y
ZETA FARMACEUTICI GROUP

SEGRETERIA SCIENTIFICA
AFI
Viale D. Ranzoni, 1 - 20149 MILANO
Tel. +39 02 4045361 - +39 02 4047375
Fax +39 02 48717573
segreteria@afiscientifica.it
Orario: 14.30 - 18.30 da lunedì a venerdì
www.afiscientifica.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
NEW AURAMEETING S.r.l.
Via Rocca D'Anfo, 7 - 20161 MILANO
Tel. +39 02 66203390
Fax +39 02 66200418
eventi@newaurameeting.it
Orario: 09.00 - 17.30 da lunedì a venerdì
www.newaurameeting.it

QUOTE DI PARTECIPAZIONE

	Fino al 17 Maggio	Dopo il 17 Maggio
• Soci AFI, AFTI, CRS, ADRITELF	€ 1.098,00 iva 22% inclusa	€ 1.220,00 iva 22% inclusa
• Non Soci	€ 1.220,00 iva 22% inclusa	€ 1.342,00 iva 22% inclusa
• Soci Pensionati	€ 671,00 iva 22% inclusa	€ 732,00 iva 22% inclusa
• Enti Pubblici Università, IRCCS, Ospedali, Ministeri (colazioni di lavoro e cene non incluse)	€ 366,00 iva 22% inclusa	€ 427,00 iva 22% inclusa
• Giornaliera (valida per l'iscrizione a una sola delle tre giornate del Simposio, cena non inclusa)	€ 610,00 iva 22% inclusa	€ 610,00 iva 22% inclusa
• Giornaliera per Enti Pubblici Università, IRCCS, Ospedali, Ministeri (valida per l'iscrizione a una sola delle tre giornate del Simposio, colazioni di lavoro e cene non incluse)	€ 183,00 iva 22% inclusa	€ 183,00 iva 22% inclusa

LA QUOTA DI ISCRIZIONE INCLUDE

- Accesso alle Sessioni Scientifiche e all'area espositiva
- Atti congressuali e documentazione
- Repertorio punti d'incontro con le informazioni promozionali delle Aziende presenti
- Tre colazioni di lavoro (non comprese nelle quote per Enti Pubblici)
- Quattro coffee break
- Welcome Buffet 5 giugno (non compreso nella quota giornaliera e per Enti Pubblici)
- Cena di Gala 6 giugno (non compresa nella quota giornaliera e per Enti Pubblici)

Per ulteriori informazioni visita il sito **http://simposio.afiscientifica.it/**

59° SIMPOSIO AFI RIMINI 5-6-7 GIUGNO 2019	MERCOLEDÌ 5 GIUGNO 13:00 - 19:00	GIOVEDÌ 6 GIUGNO 08:45 - 13:00	GIOVEDÌ 6 GIUGNO 13:00 - 18:00	VENERDÌ 7 GIUGNO 08:45 - 14:00
SALA DELLA PIAZZA	14:00 - 15: 00 PROLUSIONE E APERTURA DEL SIMPOSIO LEZIONE MAGISTRALE Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione 15:00 - 19:00 SESSIONE III L'influenza del Genoma nella nuova medicina	08:45 - 10:30 SESSIONE VI La corretta gestione di un settore in continuo cambiamento 11:00 - 13:00 SESSIONE VII Farmacovigilanza	16:00 - 18:00 SESSIONE PLENARIA La Governance farmaceutica di fronte alla sostenibilità e personalizzazione della medicina	08:45 - 13:30 SESSIONE XII Innovazione e globalizzazione in sperimentazione clinica: come si colloca l'Italia rispetto all'Europa e al resto del mondo
SALA DEL TEMPIO 1	15:00 - 16:45 SESSIONE I Il processo di serializzazione a quattro mesi dall'avvio 17:15 - 19:00 SESSIONE II Dal regime transitorio alle registrazioni semplificate: quadro aggiornato per allergeni, omeopatici, gas medicinali, fitoterapici e radiofarmaci	08:45 - 10:30 SESSIONE VIII Drug delivery e Intelligenza Artificiale nel prossimo futuro 11:15 - 13:00 SESSIONE IX Trasformazione digitale dei processi farmaceutici, tra Intelligenza Artificiale, Robotica e Terapia Digitale	14:00 - 15:30 DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE 18:00 ASSEMBLEA CRS Italy Chapter	08:45 - 13:00 SESSIONE XIII Dispositivi medici: coniugare innovazione e implementazione del nuovo regolamento UE
SALA DEL TEMPIO 2	15:00 - 16:45 SESSIONE IV Medicinali per uso geriatrico: aspetti clinici e formulativi 17:30 - 19:00 SESSIONE V Piattaforme tecnologiche: dalle Università alle Aziende	08:45 - 10:30 SESSIONE X Audit e ispezioni 11:15 - 13:00 SESSIONE XI L'evoluzione della qualità degli API	14:00 - 15:30 DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE	08:45 - 10:30 SESSIONE XIV Due Diligence: strumento operativo di Merger & Acquisition 11:15 - 13:00 SESSIONE XV Le innovazioni produttive e le relative sfide ed opportunità
SALA DELLA MARINA				08:45 - 10:30 SESSIONE XVI Verso una Supply Chain 4.0 11:15 - 13:00 SESSIONE XVII Integratori alimentari
FOYER SALE DEL TEMPIO 1-2			14:00 - 15:30 SESSIONE POSTER	
AREA ESPOSITIVA	13:00 - 14:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI	13:30 - 16:00 LA PIAZZA DELLE START UP	14:00 - 15:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI	13:00 - 14:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI

MERCOLEDÌ 5 GIUGNO

09:00 – 12:00	Registrazione partecipanti al Simposio
09:30 – 10:15	Registrazione partecipanti ai Workshop
10:30 – 13:00	**Workshop** ***(Ingresso gratuito previa registrazione)***
(Sala del Ponte 1)	• **ADIUTO:** Adiuto, la nuova frontiera della qualità: la semplicità digitale al servizio della complessità dei processi
(Sala del Porto)	• **BIOMÉRIEUX:** Microbiologia Rapida e test di sterilità: la performance di oggi, i compendial di domani
(Sala del Faro)	• **CAI:** Siti Certificati FDA: Benchmarking su approcci *risk-based* relativi al *Commissioning & Qualification* per nuove aree e attrezzature. Aspetti realizzativi, gestionali e di qualità (ASTM- E2500 v.13)
(Sala del Tempio 1)	• **CHEMSAFE:** Le nuove frontiere regolatorie dei Dispositivi Medici: come affrontarle in un contesto Europeo ed Internazionale
(Sala del Lavatoio)	• **CLINPHARMA:** Il risk-based approach negli audit di farmacovigilanza: dalla pianificazione del piano strategico di audit alla rilevazione della non conformità
(Sala della Marina 1)	• **CTP SYSTEM - AKKA:** Cybersecurity: capire il rischio e prevenirlo. Un ponte tra Business Continuity e sicurezza dei dati
(Sala del Parco 2)	• **EMERSON - PAT WAY:** Automazione e Digitalizzazione a supporto del cambiamento dei processi di produzione del farmaco
(Sala del Parco 1)	• **EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING:** Nuovo MDR: approccio strategico alla caratterizzazione chimica e alla regola 21
(Sala del Borgo 1)	• **EURPACK:** Lo sviluppo del packaging secondario farmaceutico: soluzioni a problematiche comuni per una strategia di valore condivisa
(Sala del Ponte 2)	• **NELSON LABS EUROPE:** Extractables & Leachables testing of Pharmaceutical products and Medical devices
(Sala del Tempio 2)	• **PTM CONSULTING:** Combination product: prodotto di combinazione o combinazione di prodotti? Come affrontare lo sviluppo e la documentazione alla luce delle richieste FDA e del Medical Device Regulation
(Sala del Borgo 2)	• **RIGEL:** Il monitoraggio particellare in continuo entra in una nuova fase 2.0: le prestazioni più spinte richieste dalle recenti novità regolatorie portano alla necessità di sistemi di nuova generazione
(Sala dei Bastioni)	• **S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE:** Informatica nello sviluppo del farmaco: soluzioni per un ecosistema articolato
(Sala della Marina 2)	• **SIEMENS:** L'evoluzione digitale dell'industria farmaceutica: le nuove soluzioni dell'Industria 4.0 per l'intera catena del valore
12:00 – 12:30	**Inaugurazione Punti d'Incontro**
12:30 – 14:00	***Colazione di Lavoro***
13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**	LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI **Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future**
14:00 – 15:00 **(Sala della Piazza)**	• Alessandro Rigamonti – Presidente AFI **Prolusione ed apertura del Simposio**
	• Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria **Lezione Magistrale:** ***Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione***

SESSIONI TECNICO SCIENTIFICHE

15:00 – 16:45 **(Sala del Tempio 1)**
- SESSIONE I
  Il processo di serializzazione a quattro mesi dall'avvio

17:15 – 19:00 **(Sala del Tempio 1)**
- SESSIONE II
  Dal regime transitorio alle registrazioni semplificate: quadro aggiornato per allergeni, omeopatici, gas medicinali, fitoterapici e radiofarmaci

15:00 – 19:00 **(Sala della Piazza)**
- SESSIONE III
  L'influenza del Genoma nella nuova medicina (in collaborazione con AFTI)

15:00 – 16:45 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE IV
  Tecnica Farmaceutica: aspetti clinici e formulativi dei medicinali per uso geriatrico

17:30 – 19:00 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE V
  Piattaforme tecnologiche: dalle Università alle Aziende

21:00 ***Welcome buffet organizzato con la collaborazione di Stevanato Group, presso il Grand Hotel di Rimini***

GIOVEDÌ 6 GIUGNO

08:45 – 10:30 **(Sala della Piazza)**
- SESSIONE VI
  Affari Regolatori: la corretta gestione di un settore in continuo cambiamento

11:00 – 13:00 **(Sala della Piazza)**
- SESSIONE VII
  Nuovi orizzonti della Farmacovigilanza

08:45 – 10:30 **(Sala del Tempio 1)**
- SESSIONE VIII
  Drug delivery e Intelligenza Artificiale nel prossimo futuro

11:15 – 13:00 **(Sala del Tempio 1)**
- SESSIONE IX
  Trasformazione digitale dei processi farmaceutici, tra Intelligenza Artificiale, Robotica e Terapia Digitale

08:45 – 10:30 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE X
  Audit e ispezioni

11:15 – 13:00 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE XI
  L'evoluzione della qualità degli API

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro in collaborazione con Carcano***

13:10 – 16:00 **(Area espositiva)**
- LA PIAZZA DELLE START UP
  3° manifestazione dedicata alle Start up del mondo farma-biotech e dei dispositivi medici e diagnostici articolata in mini convegni dedicati al trasferimento tecnologico con la presenza dei massimi esperti del settore, con l'obiettivo di creare networking con le imprese del mondo farmaceutico

14:00 – 15:00 **(Area espositiva)**
- LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
  Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future

14:00 – 15:30 **(Sale del Tempio 1 - 2)**
- DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE
  Spazio dedicato alla presentazione orale delle 10 Novità Tecnologiche presentate dalle aziende espositrici e selezionate dal Direttivo AFI

14:00 – 15:30 **(Foyer Sale del Tempio 1 - 2)**
- SESSIONE POSTER
  Spazio dedicato alla presentazione orale dei poster. Uno degli Autori di ciascun poster sarà presente a fianco del proprio poster per rispondere ad eventuali domande dei partecipanti in merito al lavoro presentato

16:00 – 18:00 **(Sala della Piazza)**
- SESSIONE PLENARIA
- Alessandro Rigamonti – Presidente AFI
  Introduzione

Tavola Rotonda e discussione sul tema:
La Governance farmaceutica di fronte alla sostenibilità e personalizzazione della medicina

Moderatore:
- Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI – General Manager Recipharm Italia, Masate (MI)

18:00 **(Sala del Tempio 1)**
Assemblea CRS Italy Chapter

20:30
Cena di gala organizzata con la collaborazione di Schwabe Pharma Italia, presso il Grand Hotel di Rimini

VENERDÌ 7 GIUGNO

08:45 – 13:30 **(Sala della Piazza)**
- SESSIONE XII
  Innovazione e globalizzazione in sperimentazione clinica: come si colloca l'Italia rispetto all'Europa e al resto del mondo

08:45 – 13:00 **(Sala del Tempio 1)**
- SESSIONE XIII
  Dispositivi medici: coniugare innovazione e implementazione del nuovo Regolamento UE

08:45 – 10:30 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE XIV
  Due Diligence: strumento operativo di Merger & Acquisition

11:15 – 13:00 **(Sala del Tempio 2)**
- SESSIONE XV
  Le innovazioni produttive e le relative sfide ed opportunità

08:45 – 10:30 **(Sala della Marina – primo piano)**
- Sessione XVI
  Verso una Supply Chain 4.0

11:15 – 13:00 **(Sala della Marina – primo piano)**
- Sessione XVII
  Integratori alimentari (in collaborazione con Federsalus)

13:00 – 14:00
Colazione di lavoro

13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**
- LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
  Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future

Esposizione Poster: ***durante il Simposio i poster verranno esposti presso il foyer delle Sale del Tempio 1 - 2 e la loro visione è prevista per tutta la durata della manifestazione.***

WEDNESDAY 5TH JUNE

09:00 – 12:00	Registration of Symposium participants
09:30 – 10:15	Registration of Workshops participants
10:30 – 13:00	**Workshops *(free entrance upon registration)***
(Room Ponte 1)	• **ADIUTO:** Adiuto, the new frontier of quality: digital simplicity at the service of process complexity
(Room Porto)	• **BIOMÉRIEUX:** Rapid microbiology and sterility test: today's performance, tomorrow's compendial
(Room Faro)	• **CAI:** FDA Certified Sites: Benchmarking on *risk-based* approaches related to *Commissioning & Qualification* for new areas and equipment. Implementation, management and quality aspects (ASTM- E2500 v.13)
(Room Tempio 1)	• **CHEMSAFE:** The new regulatory frontiers of Medical Devices: how to tackle them in a European and international context
(Room Lavatoio)	• **CLINPHARMA:** The risk-based approach in pharmacovigilance audits: from the planning of the strategic audit plan to the detection of non-compliance
(Room Marina 1)	• **CTP SYSTEM - AKKA:** Cybersecurity: understanding the risk and preventing it. A bridge between Business Continuity and Data Security
(Room Parco 2)	• **EMERSON - PAT WAY:** Automation and Digitization to support the change of drug production processes
(Room Parco 1)	• **EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING:** New MDR: strategic approach to chemical characterization and rule 21
(Room Borgo 1)	• **EURPACK:** The development of secondary pharmaceutical packaging: solutions to common problems for a shared value strategy
(Room Ponte 2)	**NELSON LABS EUROPE:** Extractables & Leachables testing of Pharmaceutical products and Medical Devices
(Room Tempio 2)	• **PTM CONSULTING:** Combination product: product of combination or combination of products? How to deal with development and documentation in light of FDA requests and the Medical Device Regulation
(Room Borgo 2)	• **RIGEL:** Continuous particle monitoring enters a new phase 2.0: the more stringent performances required by recent regulatory changes lead to the need for new generation systems
(Room Bastioni)	• **S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE:** Informatics in drug development: solutions for an articulated ecosystem
(Room Marina 2)	• **SIEMENS:** The digital evolution of the pharmaceutical industry: the new solutions of Industry 4.0 for the entire value chain
12:00 – 12:30	**Meeting points Opening**
12:30 – 14:00	***Lunch***
13:00 – 14:00 **(Exhibition area)**	THE SQUARE FOR THE FUTURE AND THE EMPLOYMENT OF YOUNG PEOPLE **A space where university students will be able to share and discuss with Industry and Research experts the future professional opportunities**
14:00 – 15:00	• Alessandro Rigamonti – AFI President **Inaugural Speech and Symposium Opening**
	• Maurizio de Cicco – Farmindustria Vice President **Lectio Magistralis: *How the Italian pharmaceutical industry faces the challenges of innovation and globalization***

TECHNICAL – SCIENTIFIC SESSIONS

15:00 – 16:45 **(Room Tempio 1)**
- SESSION I
  The serialization process four months from the start

17:15 – 19:00 **(Room Tempio 1)**
- SESSION II
  From the transitional regime to the simplified registrations: updated framework for allergens, homeopaths, medical gases, herbal medicinal products and radiopharmaceuticals

15:00 – 19:00 **(Room Piazza)**
- SESSION III
  The influence of the genome on the new medicine (in collaboration with AFTI)

15:00 – 16:45 **(Room Tempio 2)**
- SESSION IV
  Pharmaceutical technique: clinical and formulation aspects of medicinal products for geriatric use

17:30 – 19:00 **(Room Tempio 2)**
- SESSION V
  Technological platforms: from universities to companies

21:00 ***Welcome buffet at Rimini Grand Hotel, organized in collaboration with Stevanato Group***

THURSDAY 6TH JUNE

08:45 – 10:30 **(Room Piazza)**
- SESSION VI
  Regulatory Affairs: the correct management of an ever-changing sector

11:00 – 13:00 **(Room Piazza)**
- SESSION VII
  New horizons of pharmacovigilance

08:45 – 10:30 **(Room Tempio 1)**
- SESSION VIII
  Drug delivery and Artificial Intelligence in the near future

11:15 – 13:00 **(Room Tempio 1)**
- SESSION IX
  Digital transformation of pharmaceutical processes, including Artificial Intelligence, Robotics and Digital Therapy

08:45 – 10:30 **(Room Tempio 2)**
- SESSION X
  Audits and inspections

11:15 – 13:00 **(Room Tempio 2)**
- SESSION XI
  The evolution of API quality

13:00 – 14:00 ***Lunch in collaboration with Carcano***

13:10 – 16:00 **(Exhibition area)**
- START UP SQUARE
  Third edition dedicated to the Start-ups of the pharmaceutical world, biotech, medical devices and diagnostics, during which minisymposia, relating to technology transfer topics with experts in this field, will be held with the aim of creating networking with companies in the pharmaceutical world

14:00 – 15:00 **(Exhibition area)**
- THE SQUARE FOR THE FUTURE AND THE EMPLOYMENT OF YOUNG PEOPLE
  A space where university students will be able to share and discuss with Industry and Research experts the future professional opportunities

14:00 – 15:30 **(Room Tempio 1 - 2)**
- WE GIVE EXPRESSION TO THE 10 TECHNOLOGICAL NOVELTIES
  Session dedicated to the oral presentation of the 10 Technological Novelties presented by the exhibiting companies and selected by the Executive AFI

14:00 – 15:30 **(Foyer rooms Tempio 1 - 2)**
- POSTER SESSION
  Area dedicated to the oral presentation of the Posters. One of the Authors of each poster will be present to answer any question from the Symposium participants regarding the work presented.

16:00 – 18:00 **(Room Piazza)**
- PLENARY SESSION
  Alessandro Rigamonti – AFI President
  Introduction

  Panel Discussion on:
  Pharmaceutical Governance in the face of sustainability and personalization of medicine

Chairman:
- Giorgio Bruno – AFI Vice President – General Manager Recipharm Italia, Masate (MI)

18:00 **(Room Tempio 1)**
CRS Assembly

20:30
Gala dinner at Rimini Grand Hotel, organized in collaboration with Schwabe Pharma Italia

FRIDAY 7TH JUNE

08:45 – 13:30 **(Room Piazza)**
- SESSION XII
  Innovation and globalization in clinical trials: the situation of Italy compared to Europe and the rest of the world

08:45 – 13:00 **(Room Tempio 1)**
- SESSION XIII
  Medical Devices: combining innovation and implementation of the new EU Regulation

08:45 – 10:30 **(Room Tempio 2)**
- SESSION XIV
  Due Diligence: operational tool of Merger & Acquisition

11:15 – 13:00 **(Room Tempio 2)**
- SESSION XV
  Productive innovations and the related challenges and opportunities

08:45 – 10:30 **(Room Marina – first floor)**
- SESSION XVI
  Towards a Supply Chain 4.0

11:15 – 13:00 **(Room Marina – first floor)**
- SESSION XVII
  Nutriniotal supplements (in collaboration with Federsalus)

13:00 – 14.00
Lunch

13:00 – 14:00 **(Exhibition area)**
THE SQUARE FOR THE FUTURE AND THE EMPLOYMENT OF YOUNG PEOPLE
A space where university students will be able to share and discuss with Industry and Research experts the future professional opportunities

Exhibition Poster: ***during the Symposium posters will be available at Foyer of rooms Tempio 1 - 2 and their vision is planned for the whole duration of the event.***

ELENCO DEI RELATORI DEI WORKSHOP

Relatore	Workshop	Riassunto a pagina
AGNELLO D. E.	BIOMÉRIEUX	27
AURICCHIO F.	CLINPHARMA	46
BAIONI F.	CHEMSAFE	42
BALDIN R.	S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE	95
BOCHICCHIO D.	CAI	32-34-36
BOMPADRE D.	RIGEL	90
CAPUZZI M.	PTM CONSULTING	82
CASTIGLIONI A.	CAI	32-34-36
CERSTIAENS A.	NELSON LABS EUROPE	75,76
CICCONE V.	SIEMENS	102
CORTEGGIANI G.	EURPACK	71
D'ALESSANDRO CAPRICE M.	CTP SYSTEM - AKKA	50
DE FRANCISCI M.	CTP SYSTEM - AKKA	52
DI MARCO V.	CLINPHARMA	47
DI MARTINO J.	S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE	93
DI ROCCO A.	CTP SYSTEM - AKKA	51
ESMENJAUD V.	EMERSON - PAT WAY	56
FEBO A.	RIGEL	89
FERRAZIN F.	RIGEL	88
FERRI F.	CTP SYSTEM - AKKA	53
GENTILE C.	EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING	65
HEED K.	BIOMÉRIEUX	30
IAVELLO A.	CHEMSAFE	40
JOHNSTON A.	EMERSON - PAT WAY	61
LANG-ZWOST I.	CHEMSAFE	41
LAZZARA V.	CTP SYSTEM - AKKA	50
LEPORE N.	EMERSON - PAT WAY	60
LIOI D.	EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING	66
LUPI E.	EURPACK	72
LUPIS M.	SIEMENS	103
MASIA R.	ADIUTO	22
MAZZONI P.	PTM CONSULTING	81
MICERA G.	EMERSON - PAT WAY	62
MINARDI M.	EMERSON - PAT WAY	58
MOCCIARO A.	ADIUTO	25
MONTERO F.	BIOMÉRIEUX	28
MORA E.	PTM CONSULTING	84
MORESE G.	EURPACK	70
MOTTANA S.	SIEMENS	101
NARDO T.	CHEMSAFE	39
OMBRATO R.	S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE	96
PAGLIANI L.	PTM CONSULTING	82
PICOTTI C.	EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING	68
PONZO G.	EMERSON - PAT WAY	57
RACHINI A.	RIGEL	87
RANZINI F.	EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING	67
REPETTO B.	ADIUTO	24
RIO C.	BIOMÉRIEUX	29
ROVAGLIO M.	SIEMENS	100
RUSSEL P.	S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE	94
SABBATINI F.	EMERSON - PAT WAY	59
SAVI F.	ADIUTO	23
SPERONI F.	PTM CONSULTING	83
TESTINO M.	CTP SYSTEM - AKKA	53
TIEGHI E.M.	CTP SYSTEM - AKKA	53
TOMMASI ROSSO F.	CHEMSAFE	43
VANDERKELEN L.	NELSON LABS EUROPE	74-77,78
WEN E.	CHEMSAFE	44

Relatore	Sessione	Riassunto a pagina
AGOSTINI M.	XII Tavola Rotonda	-
ALBERTELLA A.	I	-
ARATA F.	XV	182
BACCALINI G. M.	XIV	180
BALDAN L.	X	149
BALDASSARI S.	V	128
BARANZONI G.	I	-
BARANZONI G.	I-XVI	187
BARTOLINI A.	I-IX-XVI	145-186
BECCARIA M.	IX	144
BETTICA P.	XII	-
BRUNO G.	Plenaria, III Tavola Rotonda	160
BURINI M.	XIII	176
CAGNAZZO C.	XII Tavola Rotonda	-
CARNASSALE M.	XVII	189
CASINI A.	III	118
CONTO A.	XI	154
COPE N.	IX	-
COTTINI L.	IX	-
DE CICCO M.	Lezione Magistrale	106
DE FRANCESCHI F.	XV	183
DENTIS P.	XIII Tavola Rotonda	-
FAILLA A.G.	XIV	178
FARINA S.	II	113
FARRUGIA C.	I	110
FAVA V.	VI Tavola Rotonda	-
FERRARA M.	VIII	139
FIGINI M.	XI	153
FRABETTI A.	XIII Tavola Rotonda	-
FRANCUCCI B.	XII Tavola Rotonda	-
GAMBINI L.	VI	-
GARATTINI S.	Plenaria	-
GARGIULO R.	XVI	-
GRANDI A.	III	119
GRANDI G.	III Tavola Rotonda	-
GRASSI B.	XII	169
GRATTONI A.	VIII	141
GRILLO G.	Plenaria	-
GUALAZZINI S.	I	109
HÄUSERMANN C.	XIV	179
HÄUSERMANN E.	Plenaria	161
IEZZI A.	VII	137
INGENITO G.	XII	171
IORNO T.	XII Tavola Rotonda	-
LEONE M.G.	XIII	173
LI BASSI L.	Plenaria	-
LOCATELLI P.	IX	143
LOCATELLI F.	XII	-
LORINI A.L.	II	114
MAGNANI F.	XIII Tavola Rotonda	-
MARCOALDI R.	XIII Tavola Rotonda	-
MARI D.	VI	-

ELENCO DEI RELATORI DELLE SESSIONI

Relatore	Sessione	Riassunto a pagina
MARLETTA M.	II - XII Tavola Rotonda	-
MARLETTA M.	XII Tavola Rotonda	-
MARRA A.R.	VII Tavola Rotonda	-
MARTINELLI M.E.	XVII	191
MASSIMI R.	X	151
MATRICARDI P.	V	129
MAZZOCCHI B.	I	108
MENNINI F.S.	VI Tavola Rotonda	-
MESSINA A.	Plenaria	163,164
MODENA E.	XI	155
MONTIGIANI J.	XVI	-
MONTOPOLI M.	III	121
NOBILI A.	IV	124
NOLLI M.L.	III	-
OLIVA A.	VII Tavola Rotonda	-
PALMISANO R.	Plenaria	165
PANZITTA M.	XV	184
PAOLINO D.	V	130
PAONESSA A.	XVII	190
PARASCHOS S.	X	150
PATRUNO S.	X	148
PELLICCIA A.	IX	-
PESCATORE G.	VII Tavola Rotonda	-
PETRILLI A.	XV	182
PISA A.	II	-
PONZIANELLI A.	VI Tavola Rotonda	-
PRONZATO P.	Plenaria	166
PUCCINELLI P.	II	113
QUINTARELLI C.	III	120
RAINONI M.	XIII	174
RAMPAZZO R.	Plenaria	-
RASO F.	II	115
RECCHIA G.	IX	146
RICCI G.	XVI	-
RICCIARDI CASTAGNOLI P.	III	-
RIGAMONTI A.	Plenaria	159
SALVADORI P.	II	112
SAMA' C.	XIII	175
SASSI A.	XIII Tavola Rotonda	-
SCACCABAROZZI S.	XII	170
SCARPA B.	XVII	-
SCATIGNA M.	VIII - XII Tavola Rotonda	140
SCATIGNA M.	XII Tavola Rotonda	-
SHELLEY C.	VI	133
SINICO C.	V	127
TOMINO C.	XII	-
TRIFIRO' G.	VII	136
TULIMIERO R.	VI - VII Tavola Rotonda	134
VALLE D.	VI Tavola Rotonda	-
VECCHIO C.	IV	125
VERGANI C.	IV	123
ZIBELLINI M.	VI Tavola Rotonda	-

INDICE DEGLI AUTORI DEI POSTER

La numerazione accanto ai nomi degli autori si riferisce al numero del poster

A
Abbaszadeh Z 2, 3
Alba M 1
Albertini B 9
Algeri M 2
Alviano F 8
Andreana I 24
Andreani M 2
Andrighetto A 4
Arpicco S 24
Arnica S 33
B
Ballan M 4
Bartolini M 9
Bergamonti L 23
Bergonzi C 23
Bergonzi MC 7
Bertoli S 28, 29, 30
Bertoni S 9
Bettini R 23
Biagi D 16
Bianchino E 12, 13
Bianconi C 18
Bigucci F 28, 29, 30
Boffa I 2, 3
Bonsi L 8
Bonaccorso A 34
Bovetti K 3
Buonocore D 33
C
Caeran M 4
Calvio C 33
Camera A 2, 3
Carbone C 34
Carlomagno S 2
Caruso S 2, 3
Castelli F 32
Cattaneo L 33
Cavallini C 8
Cecchetelli L 14
Cembrola B 2
Cervi L 18, 27
Cilurzo F 18, 19, 20, 21, 22
Cini M 28, 29, 30
Cirri M 16, 17
Corradetti S 4
Costantini D 11
Costantini M 14
D
D'Orazio G 28, 29, 30
Dal Zotto M 5, 6
D'Andrea EL 12, 13
De Angelis B 2, 3
De Luca E 7
De Vito R 3
Del Bufalo F 2
Di Cecca S 2, 3
Di Giovine P 28
Di Guardia M 32
Di Marco V 4
Doria E 33
Dosio F 24
Duskey JT 10
Dossena M 33
E
Elviri L 23
Esposito G 14
F
Falco M 2
Forni F 10
Franceschinis E 5, 6
Franzè S 21
Fucci A 12, 13
Funaro C 25
G
Gai C 1
Gennai A 8
Gennari CGM 19
Germinario C 28, 29
Giacobbe S 12, 13
Giarraputo V 24
Grabrucker AM 10
Graiff C 23
Grassi F 15
Guercio M 2, 3
I
Incontrada G 16
K
Khalid GM 20
L
Landucci E 7
Leo L 28, 29, 30
Lepore N 11
Li Pira G 2
Locatelli F 2, 3
Luoni A 27
M
Maestrelli F 7
Maggio A 8
Malavolti M 25
Malfa G 32
Mangoni G 18, 27
Marangon C 5
Mariani E 2
Marzaro G 4, 6
Mazza D 27
Melani F 17
Minghetti P 18, 19, 20, 21, 22
Moretta L 2
Morgante A 32
Moseley A 2
Mura P 16, 17
Musazzi UM 20, 22
Musumeci T 34
N
Nerli G 7
O
Oddone N 10
Orlando D 2, 3
Ossiprandi MC 23
P
Panciroli C 27
Papini D 15
Passerini N 9
Pederzoli F 10
Pellegrini-Giampietro DE 7
Piatti G 24
Piazzini V 7
Pignatello R 34
Pitisci A 2
Polissi A 19
Pomatto C 1
Ponzo G 11
Postacchini D 31
Puglia C 34
Puglisi G 34
Q
Quintarelli C 2, 3
R
Ralli A 14
Rampinelli P 28, 29, 30
Ravizza A 26
Realdon N 4, 5, 6
Reschiglian P 8
Ricciardi E 13
Riccio A 12, 13
Roda B 8
Rossi GM 28, 29, 30
Rossi M 8
Rubia J 17
Ruggiero F 27
Ruozi B 10
S
Sarpietro MG 32,34
Selmin F 18,20
Sinibaldi M 2, 3
Sivori S 2
Sperandeo P 19
Stella B 24
Sternini F 26
T
Tassinari R 8
Tedesco D 9
Temporiti M 33
Tosato M 4
Tosi G 10
V
Vandelli MA 10
Verona M 4
Verri M 33
Vettorato E 6
Vigliotta I 8
Vinti L 2, 3
Z
Zanin D 5, 6
Zannini C 8
Zattoni A 8
Zia S 8

MERCOLEDÌ 5 GIUGNO
MATTINO

STRATEGIE DI INNOVAZIONE E GLOBALIZZAZIONE PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA

09:00 – 12:00	• Registrazione partecipanti al Simposio
09:30 – 10:15	• Registrazione partecipanti ai Workshop
10:30 – 13:00	• **Workshop**
12:00 – 12:30	• **Inaugurazione Punti d'Incontro**
12:30 – 14:00	***Colazione di lavoro***

PROGRAMMA WORKSHOP

Coordinatori: **Alessandro Regola, Luigi Tagliapietra - AFI**

09:30 – 10:15 Registrazione partecipanti davanti alle sale meeting

SALA DEL PONTE 1

10:15 – 13:00 Workshop realizzato da **ADIUTO:**
Adiuto, la nuova frontiera della qualità: la semplicità digitale al servizio della complessità dei processi

SALA DEL PORTO

10:15 – 13:00 • Workshop realizzato da **BIOMÉRIEUX:**
Microbiologia Rapida e test di sterilità: la performance di oggi, i compendial di domani

SALA DEL FARO

10:15 – 13:00 • Workshop realizzato da **CAI:**
Siti Certificati FDA: Benchmarking su approcci risk-based relativi al Commissioning & Qualification per nuove aree e attrezzature. Aspetti realizzativi, gestionali e di qualità (ASTM- E2500 v.13)

SALA DEL TEMPIO 1

10:10 – 13:00 • Workshop realizzato da **CHEMSAFE:**
Le nuove frontiere regolatorie dei Dispositivi Medici: come affrontarle in un contesto Europeo ed Internazionale

SALA DEL LAVATOIO

10:15 – 13:00 • Workshop realizzato da **CLINPHARMA:**
Il risk-based approach negli audit di farmacovigilanza: dalla pianificazione del piano strategico di audit alla rilevazione della non conformità

SALA DELLA MARINA 1

10:10 – 13:00 • Workshop realizzato da **CTP SYSTEM - AKKA:**
Cybersecurity: capire il rischio e prevenirlo. Un ponte tra Business Continuity e sicurezza dei dati

SALA DEL PARCO 2

10:15 – 13:00 • Workshop realizzato da **EMERSON - PAT WAY:**
Automazione e Digitalizzazione a supporto del cambiamento dei processi di produzione del farmaco

SALA DEL PARCO 1

10:10 – 13:00
- Workshop realizzato da **EUROFINS MEDICAL DEVICE TESTING:**
  Nuovo MDR: approccio strategico alla caratterizzazione chimica e alla regola 21

SALA DEL BORGO 1

10:30 – 13:00
- Workshop realizzato da **EURPACK:**
  Lo sviluppo del packaging secondario farmaceutico: soluzioni a problematiche comuni per una strategia di valore condivisa

SALA DEL PONTE 2

10:30 – 13:00
Workshop realizzato da **NELSON LABS EUROPE:**
Extractables & Leachables testing of Pharmaceutical products and Medical devices

SALA DEL TEMPIO 2

10:20 – 13:00
Workshop realizzato da **PTM CONSULTING:**
Combination product: prodotto di combinazione o combinazione di prodotti?
Come affrontare lo sviluppo e la documentazione alla luce delle richieste FDA e del Medical Device Regulation

SALA DEL BORGO 2

10:20 – 13:00
Workshop realizzato da **RIGEL:**
Il monitoraggio particellare in continuo entra in una nuova fase 2.0: le prestazioni più spinte richieste dalle recenti novità regolatorie portano alla necessità di sistemi di nuova generazione

SALA DEI BASTIONI

10:10 – 13:00
Workshop realizzato da **S-IN SOLUZIONI INFORMATICHE:**
Informatica nello sviluppo del farmaco: soluzioni per un ecosistema articolato

SALA DELLA MARINA 2

10:15 – 13:00
Workshop realizzato da **SIEMENS:**
L'evoluzione digitale dell'industria farmaceutica: le nuove soluzioni dell'Industria 4.0 per l'intera catena del valore

12:30 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

13:00 – 14:00
(Area espositiva)
LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future

SALA DEL PONTE 1 (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

ADIUTO
Innovation 4 Resilience

ADIUTO, LA NUOVA FRONTIERA DELLA QUALITÀ: LA SEMPLICITÀ DIGITALE AL SERVIZIO DELLA COMPLESSITÀ DEI PROCESSI

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Adiuto presenta al mondo AFI la piattaforma abilitante e sostenibile che genera e porta resilienza nei processi del mondo Farmaceutico. La resilienza e la sostenibilità: come effetto il primo e come driver il secondo per innescare l'innovazione digitale necessaria alla semplificazione del lavoro sui processi complessi.

Esperienza al servizio della tecnologia per il Quality Assurance: Adiuto racconta come la sua soluzione digitale renda più sicuri, semplici e conformi i processi in ambito regolato.

Adiuto pensa anche a semplificare i processi legati al training del personale coinvolto in ambito farmaceutico e propone una soluzione modulare che permetta di rendere predittiva la necessità formativa generando un alto valore informativo verso chi gestisce e sviluppa la formazione in azienda.

Semplificare, eliminare sprechi di tempo e di risorse, dare certezza, sicurezza e garanzia ai processi, permettere la valorizzazione dei contenuti ed il loro utilizzo in chiave organizzata e certificata…questo il nostro paradigma di innovazione digitale.

PROGRAMMA

09:30 – 10:15	Registrazione partecipanti
10:15 – 11:00	**Sostenibilità e resilienza nei processi del mondo farmaceutico** • Riccardo Masia – Adiuto, Piacenza
11:00 – 11:45	**I processi digitali per il Quality Assurance** • Filippo Savi – Adiuto, Piacenza
11:45 – 12:15	**La gestione digitale del Training** • Barbara Repetto – Adiuto, Piacenza
12:15 – 12:50	**La parola a chi ha già intrapreso il percorso della digitalizzazione: case study operativa Adiuto** • Armando Mocciaro – ACS Dobfar, Pomezia (RM)
12:50 – 13:00	**Dibattito e conclusione dei lavori**
13:00 – 14:00	***Colazione di lavoro***

SOSTENIBILITÀ E RESILIENZA NEI PROCESSI DEL MONDO FARMACEUTICO

Riccardo Masia
Adiuto, Roma

La trasformazione digitale delle aziende passa dalla consapevolezza di dover alzare il proprio grado di resilienza all'innovazione. Le imprese appartenenti al comparto industriale Farmaceutico, per loro natura e cultura, determinata dall'alto livello di lavoro e procedure in ambito Regolato rappresentano tra le imprese che più di tutte hanno necessità di livelli resilienza considerevoli per accettare e inglobare i processi di cambiamento. Il comparto Farmaceutico ha però il vantaggio di avere definiti e chiari i processi di lavoro e l'opportunità di renderli efficienti e semplici ma sempre conformi a norma.

Il vero cambiamento risiede nella capacità e volontà di coglierlo come vantaggio per tutti gli stakeholder coinvolti sui processi. Su ogni processo lavorano persone con un determinato grado di formazione e di attitudine al possibile cambiamento, Adiuto è la piattaforma utile, per la gestione e valorizzazione dei contenuti e dei documenti, a generare resilienza per il cambiamento su ogni singolo processo dove viene proposta. Adiuto abilita la trasformazione digitale dei suoi Stakeholder elevando il loro grado di resilienza e portando innovazione sulla loro catena del valore senza costi aggiuntivi in termini di Change Management e Time Wasting.

Tutta la conoscenza, le informazioni, i documenti, i file, diventano informazioni sempre più destrutturate che necessitano di dover essere dominate, gestite ed inserite nei processi decisionali che vedono gli stakeholder sempre più integrati. Attraverso tale approccio le imprese riescono a sviluppare nuovi sistemi di comunicazione interna ed esterna, di gestione dei contenuti di relazione con gli stakeholder e di condivisione attraverso tutta l'organizzazione. I contenuti non strutturati rappresentano più dell'80% dei dati totali delle aziende e il loro controllo e diffusione rappresentano il nuovo valore d'impresa. Tutta la conoscenza, le informazioni, i documenti, i file, diventano informazioni sempre più destrutturate che necessitano di dover essere dominate, gestite ed inserite nei processi decisionali che vedono gli stakeholder sempre più integrati. Passare da una logica di Documenti ad una di Contenuti per sviluppare le Relazioni con tutti gli interlocutori rappresenta la nuova idea, anzi il nuovo Concept per l'impresa e per l'organizzazione che fa dello Stakeholder Engagement la propria Mission perseguendo una Vision di Sostenibilità. Il nostro paradigma della sostenibilità traghetta l'azienda cliente nel medio lungo periodo attraverso processi meno impattanti sia sul lato economico sia su quello ambientale e sociale. La piattaforma ADIUTO rappresenta lo strumento ideale per rendere le aziende più sostenibili e resilienti al cambiamento.

I PROCESSI DIGITALI PER IL QUALITY ASSURANCE

Filippo Savi
Adiuto, Piacenza

È sempre più vivo l'interesse dei diversi attori dell'industria farmaceutica e Life Sciences in genere, verso percorsi progettuali che portino ad una progressiva digitalizzazione dei flussi di gestione della documentazione e dei processi di qualità.

Enti regolatori e clienti chiedono sempre più spesso soluzioni di questo tipo.

La "Digital Transformation" si prospetta quindi come opportunità di miglioramento dell'efficienza dei processi e della "compliance" alle normative.

Parleremo quindi di «Gestione Cartacea VS Gestione Paperless»

Parleremo di modi concreti per introdurre una gestione digitale nei flussi documentali dei processi di Qualità e del Training, in ambito regolato.

Adiuto è una soluzione software in grado di vincere questa sfida e lo fa attraverso 4 paradigmi:

Paradigma normativo:

- *Conforme ai requisiti del 21 CFR Parte 11 di FDA e delle EU-GMP Annex 11*
- *Sviluppata secondo le Gamp5*
- *Dotata delle funzioni di Firme Elettroniche, Audit Trail e Stampe controllate e Riconciliazione*

Paradigma di progetto:

- *Possibilità di ADERENZA ai FLUSSI ESISTENTI*
- *Gestione della CONFIGURAZIONE consentita DIRETTAMENTE AL CLIENTE*
- *Start up modulare: anche 1 SOLO PROCESSO per partire*
- *Semplicità di utilizzo, FLESSIBILITA' e LUNGIMIRANZA della configurazione*

Paradigma di rispetto della Data Integrity:

- *Garantisce il rispetto delle normative e dei capisaldi della Data Integrity.*
- *Aumenta l'affidabilità nei riguardi degli enti regolatori e dei clienti.*
- *Consente di avere sempre sotto controllo lo stato di avanzamento dei propri processi (audit trail) e degli accessi.*

Paradigma della copertura applicativa:

- *DMS-Sistema di Gestione Documentale*
  Rapporto di audit, Certificati fornitori, Questionari di valutazione produttori Api, Certificati ISO, Batch record operativi
- *QMS-Sistema di Gestione della Qualità*
  SOP, Protocolli, Istruzioni operative, Master batch record
- *ECM-Sistema di Gestione Contenuti e Processi*
  Change Control, Capa, Deviazioni, Reclami, Non conformità
- *TMS-Sistema di Gestione Formazione Risorse Umane*

Tracciatura dei training personali, proposta dei fabbisogni formativi, Qualifiche e Job Description.

LA GESTIONE DIGITALE DEL TRAINING

Barbara Repetto
Adiuto, Piacenza

La gestione delle risorse umane è una sfida importante per ogni azienda.

In particolare nel settore farmaceutico la gestione delle risorse umane e delle loro specifiche esigenze di formazione rappresenta spesso uno dei processi più critici.

A chi di noi non è capitato di trovarsi talvolta in difficoltà nella gestione del percorso di formazione di un nuovo assunto o davanti a un cambio di mansione?

La gestione cartacea non aiuta il processo di gestione della formazione, soprattutto in ambito regolato, laddove il numero delle procedure e istruzioni oggetto di formazione è estremamente ampio, così come le necessità di formazione periodica in ambito GMP e non solo.

Per rispondere a queste problematiche Adiuto ha sviluppato una soluzione capace di semplificare, ottimizzare, velocizzare e rendere più "sicuro" un processo complesso qual è la gestione del Training in ambito GxP.

AdiTraining è il modulo di Adiuto dedicato alla gestione della formazione aziendale in chiave digitale. Tale modulo è stato sviluppato in compliance con gli stringenti requisiti del settore farmaceutico (21 CFR Part 11 e EU GMP Annex 11) e in accordo alle linee guida GAMP.

Con uno sguardo rivolto al mondo ISO il modulo è stato inoltre pensato multi-divisione, ovvero in grado di gestire separatamente le esigenze di settori differenti quali Qualità, Sicurezza e Ambiente.

Il design semplice ed intuitivo di AdiTraining consente di creare in pochi passaggi un ambiente di formazione digitale capace di automatizzare e rendere predittiva la necessità formativa generando un alto valore informativo verso chi gestisce la formazione in azienda.

Dal punto di vista della copertura operativa AdiTraining consente:

1. La gestione di tre differenti tipologie di Training:
   - Training Una Tantum, come ad esempio i training on the job
   - Training Periodici, come ad esempio i training GMP annuali
   - Training di Aggiornamento, ovvero i training legati a documenti soggetti a revisione periodica come le SOP
2. La pianificazione delle attività di formazione e l'archiviazione digitale della relativa documentazione (questionari, attestati, moduli firme ecc.)
3. La possibilità di visualizzare il fascicolo del dipende con tutte le informazioni sulle attività di formazione svolte e la visualizzazione in tempo reale dello stato delle qualifiche acquisite e delle attività effettuate o mancanti per il raggiungimento delle stesse
4. La creazione di report dettagliati riportanti le informazioni relative a tutti gli utenti che sono stati formati su un determinato training

Il tutto con l'utilizzo di firma elettronica e audit trail, ove necessario.

LA PAROLA A CHI HA GIÀ INTRAPRESO IL PERCORSO DELLA DIGITALIZZAZIONE: CASE STUDY OPERATIVA ADIUTO

Armando Mocciaro
ACS Dobfar SpA, Pomezia (RM)

ACS Dobfar è una primaria azienda che si occupa della produzione di API e di Prodotti Finiti. Il sito produttivo di Pomezia è dedicato alla produzione di forme solide orali per conto terzi, e vanta fra i propri clienti importanti aziende del mercato nazionale ed internazionale.

Il percorso di digitalizzazione del sistema qualità del sito di Pomezia è iniziato a metà del 2016 con i primi flussi di processo per proseguire con flussi approvativi documentali, ed è tuttora in corso nelle sue fasi evolutive.

L'informatizzazione del sistema qualità, avvenuto con l'adozione del sistema Adiuto, ha consentito all'azienda di abolire una serie di rischi e di eliminare le inefficienze tipiche di una gestione di tipo cartaceo.

Si è ottenuta in maniera sostenibile la tracciabilità dei processi aziendali e la fruibilità in modalità digitale dei documenti, il tutto in linea con i dettami della "Data Integrity".

Per la gestione dei moduli, che vengono stampati in modalità controllata, si è risolta la criticità della riconciliazione GMP, mentre per il processo di approvazione del Master Batch Record e della stampa dei Batch Record si è ottenuto un sensibile abbattimento dei tempi di gestione.

L'esperienza di ACS Dobfar dimostra che la "Digital Transformation" consente di certificare la compliance del proprio sistema qualità, ma soprattutto è un'opportunità di portare efficienza ed avere il controllo sui propri processi.

SALA DEL PORTO (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

BIOMÉRIEUX

MICROBIOLOGIA RAPIDA E TEST DI STERILITÀ: LA PERFORMANCE DI OGGI, I COMPENDIAL DI DOMANI

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Innovare continuamente avendo una forte attenzione alla sicurezza del paziente. Partiremo proprio da questo concetto con un excursus su quello che oggi rappresenta questo main concept. Una Mission che ci siamo da sempre prefissati e che continua anche con questa nuova soluzione per la rilevazione delle Endotossine.

Scopo di questo workshop è proprio quello di fornire un'overview chiara ed esaustiva sui metodi Endonext sia da un punto di vista tecnico che regolatorio con un focus specifico sulla possibilità di massimizzare la performance nella rilevazione. Il sistema basato sul Fattore C ricombinante (rFC) offre le prestazioni e la sicurezza necessarie per soddisfare anche le più complesse esigenze di controllo della qualità durante il processo di produzione.

L'utilizzo di reagenti sintetici anziché di cellule derivate dal sangue del Limulus non solo garantisce la sostenibilità ecologica, ma anche accuratezza, sensibilità, coerenza tra i vari lotti e automazione facilmente implementabile. Durante il Workshop verranno presentati tutta una serie di servizi che, a corollario del principale, hanno l'obiettivo di fornire un supporto nella gestione delle pratiche di analisi quotidiane. Tra questi, test di routine e studi di fattibilità, nonché servizi specializzati per questioni analitiche come Low Endotoxin Recovery (LER).

Un workshop durante il quale cercheremo di presentare un concetto di partnership con le aziende farmaceutiche in grado di soddisfare la richiesta principale a cui tutti noi dobbiamo rispondere: la salute del paziente!

PROGRAMMA

Moderatori:
- Davide Errico Agnello – bioMérieux Pharma, Bagno a Ripoli (FI)
- Charles Rio – bioMérieux Pharma, France

09:30 – 10:15 Registrazione dei partecipanti

10:15 – 10:30 **Biomérieux: a story doing company**
- Davide Errico Agnello – bioMérieux Pharma, Bagno a Ripoli (FI)

10:30 – 11:15 **La Ricerca Biomérieux: ieri, oggi, domani**
- Felix Montero – bioMérieux Pharma, France

11:15 – 12:00 **Le soluzioni Biomériux: massimizzare la performance**
- Charles Rio – bioMérieux Pharma, France

12:00 – 12:50 **Endotossine: we are ready for the future!!**
- Karolina HEED – bioMérieux Pharma, Germany

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

BIOMÉRIEUX: A STORY DOING COMPANY

Davide Errico Agnello
bioMérieux Industry, Bagno a Ripoli (FI)

"We have a strategic plan. It's called doing things" rubiamo questa frase a Rob Kelleher, fondatore della Southwest Airlines.

Che cosa significa? Vuol dire fare strategia attraverso azioni dirette, senza troppi giri di parole. Questo il principio regolatore delle storydoing companies, realtà imprenditoriali di successo che usano la loro storia per organizzare le attività interne e influenzare positivamente quelle esterne.

Storydoing, dunque, che letteralmente significa "fare una storia".

In questa relazione introduttiva "racconteremo" bioMérieux focalizzandoci sullo spirito imprenditoriale e la passione per l'innovazione che le hanno consentito di divenire, in Italia e nel mondo, partner di riferimento di soluzioni integrate per il controllo microbiologico in ambito farmaceutico, biotecnologico e cosmetico.

Dal monitoraggio microbico dell'aria e delle superfici all'identificazione e tipizzazione automatizzata, l'offerta di bioMérieux è volta ad ottenere risultati microbiologici efficienti e riproducibili.

Crediamo, da sempre, che le partnership di lunga durata siano il punto di partenza per creare un ambiente di lavoro basato sulla fiducia e la collaborazione. Animati da questo spirito introdurremo i temi del workshop che, coerentemente con quanto sin qui dichiarato, faranno luce su tematiche innovative ed in grado di migliorare la performance della daily practice.

LA RICERCA BIOMÉRIEUX: IERI, OGGI, DOMANI

Félix Montero

bioMérieux Industry, Craponne (France)

Per bioMérieux, l'innovazione non è un'opzione, è un requisito. L'innovazione è essenziale per affrontare le sfide della sanità pubblica in tutto il mondo. L'avvento di nuove tecnologie abbinato ai progressi in ambito terapeutico (cellule CART, terapia cellulare e genica, prodotti a breve durata, ecc.) e scientifico ha cambiato notevolmente il ruolo svolto dai prodotti diagnostici nell'industria clinica e farmaceutica. Fin dall'inizio, bioMérieux ha investito in settori in cui la nostra esperienza ci differenzia e genera un reale valore aggiunto. Questo ci ha permesso di diventare leader in diverse aree: microbiologia clinica, diagnosi sindromica di malattie infettive e controllo microbiologico industriale.

I nostri team perseguono due obiettivi prioritari:

- Aumentare il valore medico della diagnostica con test che supportano il processo decisionale e generare valore clinico per i medici identificando e caratterizzando gli agenti patogeni con maggiore precisione
- Fornire risultati più rapidi e affidabili per migliorare i risultati di salute per i pazienti e proteggere la sicurezza dei consumatori

Durante questo intervento verranno presentati diversi aspetti della ricerca bioMérieux legata all'industria farmaceutica.

LE SOLUZIONI BIOMÉRIEUX: MASSIMIZZARE LA PERFORMANCE

Charles Rio
bioMérieux Industry, Bruz (France)

Le performance sono fondamentali per la sostenibilità e la crescita del business. Tuttavia, l'analisi microbiologica manuale è sempre il collo di bottiglia per il controllo e il rilascio dei prodotti e influisce in modo significativo sul cash- flow. Pertanto sono stati sviluppati nuovi metodi di microbiologia rapida come la citometria colorimetrica e in fase solida per ridurre le tempistiche ed il periodo di quarantena a poche ore.

bioMerieux lavora a stretto contatto delle aziende farmaceutiche da oltre 50 anni per migliorare la qualità delle analisi e fornire risultati in un breve periodo di tempo al fine di ottimizzare la redditività.

Questo consente ai laboratori di fornire risultati in tempo reale facendo parte del miglioramento del ciclo di produzione. Inoltre, il dipartimento qualità è strutturato per essere un vero partner in grado di ottimizzazione le scorte aumentando l'efficienza dell'azienda.

Inoltre, l'industria farmaceutica sta affrontando una rivoluzione con la bioproduzione e l'ATMP che richiedono nuove soluzioni per far fronte a cicli di produzione specifici e prodotti a breve scadenza. Pertanto, durante l'intervento, ci concentreremo sui metodi che offrono prestazioni nelle diverse fasi di produzione:

- Verifica in-process di monitoraggio ambientale e test della "biorburden" con metodi rapidi
- Rilascio per ottimizzare il processo decisionale attraverso tecnologie avanzate

La parte introduttiva si concentrerà su diverse soluzioni comprendendo case history aziendali in diversi segmenti farmaceutici.

ENDOTOSSINE: WE ARE READY FOR THE FUTURE!!

Karolina Heed

Hyglos GmbH - a bioMérieux company, Bernried (Germania)

Una delle principali missioni di bioMérieux è innovare nel campo dei test sulle endotossine, con una forte attenzione alla sicurezza del paziente. Stiamo producendo test sulle endotossine più veloci, più facili e più ecologici, imitando la natura, non sfruttandola. I nostri kit consentono di poter controllare in sicurezza il processo e le decisioni di rilascio dei prodotti dei dai biofarmaceutici ai dispositivi medici.

I nostri dosaggi per la rilevazione di endotossine ENDONEXT™ basati sul fattore C ricombinante (rFC) offrono le prestazioni e la sicurezza della fornitura necessarie per soddisfare anche le più complesse esigenze di controllo della qualità durante il processo di produzione. L'utilizzo di rf sintetici anziché di cellule del sangue da Limulus non solo garantisce sostenibilità ecologica e allineamento ai principi 3R, ma anche accuratezza, sensibilità, coerenza da lotto-a-lotto senza precedenti e automazione semplice.

Questa presentazione delineerà il background e lo stato del test per l'endotossina rFC:

- Breve excursus su Hyglos - una società bioMérieux
- Overview storica sui test per le endotossine
- Limulus: ecologia, raccolta e valutazione globale
- Tecnologia rFC: produzione e prestazioni
- ENDONEXT: test, applicazioni e validazione
- Stato normativo e inclusione nei capitoli compendiali

SALA DEL FARO (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

COMMISSIONING AGENTS, INC.

SITI CERTIFICATI FDA: BENCHMARKING SU APPROCCI *RISK-BASED* RELATIVI AL *COMMISSIONING & QUALIFICATION* PER NUOVE AREE E ATTREZZATURE. ASPETTI REALIZZATIVI, GESTIONALI E DI QUALITÀ (ASTM-E2500 V. 13)

FINALITÀ DEL WORKSHOP

L'approccio risk-based descritto nella ASTM-E2500, si configura come alternativo al tradizionale "V-Model" e si basa sull'effettuazione di test nelle fasi preliminari del progetto, mirati alla riduzione del numero di verifiche nelle fasi successive.

La metodologia utilizza dei risk-assessment modulari permettendo una complessiva semplificazione delle fasi di qualifica ed evitando l'eccesso di documentazione. L'ASTM-E2500 permette anche di facilitare il lavoro di chi revisiona o ispeziona la documentazione consentendo di mantenere il focus sulle effettive criticità del prodotto.

Nell'ambito di progetti corposi la parte rilevante del lavoro si concentra nella fase di Commissioning, riducendo a priori l'impatto dei gap individuati e quindi i costi e la durata delle successive fasi di qualifica (time-to-market). Tali benefici sono rilevanti per l'azienda pur restando come scopo primario del progetto di realizzazione o qualifica, la compliance GMP.

Verranno presentati nel workshop i principali vantaggi dell'approccio ASTM-E2500, tra cui:

- Valorizzazione della fase di Commissioning;
- Attività di "leverage" sui documenti forniti dal costruttore;
- Utilizzo del risk-assessment per la definizione dei test necessari;
- Identificazione della fase di qualifica più appropriata per l'esecuzione dei test.

Il Workshop offrirà una panoramica sul corrente approccio risk-based (Benchmark) adottato dall'industria farmaceutica globale seguendo lo standard ASTM-E2500 (Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment).

Verranno presentati alcuni esempi di lavori eseguiti per progetti di realizzazione di nuovi siti e di qualifica di nuove attrezzature critiche di produzione (CAI Commissioning & Qualification, C&Q).

PROGRAMMA

Moderatore:	• Diego Bochicchio – CAI, Milano
09:30 – 10:15	Registrazione dei partecipanti
10:15 – 11:00	**Evoluzione della ASTM-E2500 fino alla v.13** • Andrea Castiglioni – CAI, Milano
11:00 – 11:10	**Sessione Questions & Answers**
11:10 – 12:00	**Applicazione della linea guida ASTM-E2500 (Case Study)** • Andrea Castiglioni – CAI, Milano
12:00 – 12:10	**Sessione Questions & Answers**
12:10 – 12:45	**Panoramica di altre applicazioni svolte (Benchmark) ed interazioni con i processi di Quality Risk Management** • Andrea Castiglioni – CAI, Milano
12:45 – 13:00	**Dibattito e conclusione dei lavori**
13:00 – 14:00	***Colazione di lavoro***

EVOLUZIONE DELLA ASTM-E2500 FINO ALLA V.13

Andrea Castiglioni e Diego Bochicchio
CAI (Commissioning Agents Inc.), Milano

Nell'ambito delle attività di Commissioning & Qualification svolte nel settore farmaceutico e biofarmaceutico, cresce la necessità di produrre risultati che soddisfino elevati standard qualitativi tramite metodi rapidi che consentano al prodotto di arrivare sul mercato il prima possibile e di contenere i costi impiegati.

L'approccio Risk-Based suggerito dalla linea guida ASTM-E2500-13 propone un modello alternativo al tradizionale "V-Model". Nel modello in uso da decenni, denominato appunto "V Model" si procede alla verifica di tutti i requisiti e di tutti i parametri delle attrezzature o impianti durante ciascuna delle fasi di verifica; ne scaturisce un'eccessiva mole di documenti, molto spesso ripetitivi e non focalizzati sulle principali criticità del sistema in esame.

L'ASTM-E2500-v13 mira a enfatizzare l'approccio risk-based in linea con la ISPE Base Guideline 5 ed a separare la verifica dei requisiti in modo da evitare nella fase finale delle convalide i test che sono speculari alle fasi di progettazione e specifica. In particolare:

- Gli aspetti non critici vengono verificati durante il Commissioning e sono gestiti attraverso le Good Engineering Practice;
- Gli aspetti critici identificati di ogni step di processo vengono verificati durante la qualifica del sistema produttivo con un approccio risk-based.

Ciò permette di ridurre notevolmente il tempo necessario alle qualifiche, focalizzando gli sforzi in questa fase solo per ciò che è risultato critico per la qualità del prodotto finale e la salute del paziente.

In quest'ottica, risultano fondamentali i seguenti approcci operativi:

- integrare la qualità nell'intero progetto (Quality by Design, ICH 8), non riducendo i test da effettuare al solo prodotto finale;
- adottare un approccio scientifico e basato sul rischio (Science-Based Risk evaluation);
- sfruttare le informazioni relative al prodotto e al processo ("the Voice of the Product") al fine di individuare gli aspetti critici (Critical Quality Attributes e Critical Process Parameters)
- coinvolgere gli esperti in materia (Subject Matter Experts - SME) affinché intervengano attivamente nella valutazione delle criticità;
- stabilire le strategie di controllo degli aspetti critici sulla base di analisi statistiche;
- fare leva sulla documentazione fornita dai costruttori delle macchine per ridurre la mole di test e la relativa documentazione da produrre nelle fasi di Qualifica.
- verificare la qualità del prodotto e valutare l'impatto sulla sicurezza dei pazienti;

Le metodologie di base applicate durante tutto il ciclo di vita del progetto sono le

Good Engineering Practices (ISPE), Risk Management (ISPE Risk MaPP), Change Control e Design Qualification and Review.

Durante la presentazione verrà illustrato come risultino fondamentali, prima ancora dell'inizio della progettazione e della realizzazione del sistema produttivo/equipment, la scelta e la consultazione di SME, l'effettuazione di analisi del rischio, la stesura di SOPs chiare e dettagliate, la conoscenza approfondita del processo, la compliance alle normative, la capacità di sintesi e analisi logica del processo.

APPLICAZIONE DELLA LINEA GUIDA ASTM-E2500 (CASE STUDY)

Andrea Castiglioni e Diego Bochicchio
CAI (Commissioning Agents Inc.), Milano

Case Study: Qualification Documentation – SOPs Qual/Val - VMP – URS – FAT/CAT Protocols&Reports - IOQ/PQ Protocols&Reports - TM

Partendo da quanto illustrato nella prima presentazione si procede illustrando un caso affrontato da CAI durante la fornitura di servizi di C&Q ai clienti.

La linea guida ASTM-E2500-13 ha proposto una nuova struttura della documentazione delle attività di Commissioning & Qualification, applicabili al settore farmaceutico e biofarmaceutico.

L'approccio suggerito prevede la definizione a priori del piano di qualifica del progetto (Validation Master Plan VMP). L'approccio ASTM deve essere perfettamente riflesso nel VMP e facilmente comprensibile agli ispettori che revisionano la documentazione. Il VMP deve stabilire il processo generale in base al quale l'idoneità all'uso del sistema viene definita e confermata, concentrando l'analisi e la gestione del rischio sul prodotto e sul processo, anziché sul sistema.

Le procedure che definiscono il processo di Qualifica e Validazione devono essere modificate allo scopo di ridefinire le aree di pertinenza dei vari dipartimenti (QA vs Ingegneria vs QC o altre funzioni) nel flusso di approvazione dei documenti in modo da snellire anche questo step che spesso risulta critico.

Il nuovo pacchetto di documentazione di qualifica deve essere introdotto e chiarito così come il flusso di approvazione delle attività svolte dai fornitori.

Il Team di progetto deve pilotare queste attività e fornire decisioni all'altezza della situazione che facilitino il lavoro di esecuzione delle prove.

La QP deve approvare comunque tutti i documenti, almeno per il mercato italiano.

In base a quanto definito nel VMP, si identificano i requisiti necessari per la fase di qualifica, che vengono inclusi nell'User Requirement Specification (URS) package. Tale pacchetto include documenti indipendenti tra loro, facilmente leggibili, non ridondanti, con la possibilità di specificare il contenuto a seconda del tipo di URS e di aggiornare la singola versione, in caso di necessità, tramite un più breve processo di revisione e approvazione. La gestione delle versioni e dei documenti specifici che compongono l'intero pacchetto è riportata nel Master URS, un documento definito in base al sito in cui il sistema sarà installato e qualificato. I principali tipi di URS, inclusi nel pacchetto standard sono: General Requirements, Machine Requirements, Product Specifications e Data Connectivity.

Direttamente collegati all'URS package sono: la documentazione fornita dal fornitore per l'esecuzione del Factory Acceptance Test (FAT) e del Site Acceptance Test (SAT), i protocolli di Installation Operation Qualification (IOQ) e Performance Qualification (PQ) che riportano i test relativi a ogni requisito dell'URS e la Matrice di Tracciabilità, che rappresenta il collegamento 1:1 tra requisito, test e risultato.

Nella nuova configurazione, i documenti prodotti ed eseguiti dal fornitore diventano: i protocolli di FAT e SAT, eseguiti rispettivamente presso il fornitore e presso il sito, in cui il sistema è destinato. I vantaggi principali di questo approccio sono: la fase di IOQ ridotta, in quanto gran parte dei test che soddisfano i requisiti di sistema sono eseguiti precedentemente (durante FAT e SAT); un netto miglioramento dei documenti di FAT e SAT, in quanto deve essere assicurata la corrispondenza 1:1 con l'URS package, tracciabile nella matrice di tracciabilità, e un conseguente aumento di documentazione proveniente dai fornitori delle macchine.

Un ulteriore miglioramento alla struttura e al contenuto della documentazione può essere apportato modificando il Functional Design Specification (FDS) al fine di ottenere una corrispondenza 1:1 con i requisiti dell'URS package. Di conseguenza, si ottiene una semplificazione dei documenti del fornitore (FAT e CAT) e dei protocolli di IOQ e PQ.

Il Case Study fornito illustra un modo in cui quanto sopra descritto è stato posto in pratica.

PANORAMICA DI ALTRE APPLICAZIONI SVOLTE (BENCHMARK) ED INTERAZIONI CON I PROCESSI DI QUALITY RISK MANAGEMENT

Andrea Castiglioni e Diego Bochicchio
CAI (Commissioning Agents Inc.), Milano

Nella terza presentazione si illustra come viene gestito il benchmark all'interno di CAI attraverso una matrice nutrita di tutte le esperienze svolte.

Vengono presentati inoltre alcuni esempi di progetti chiusi con successo da CAI nel mondo dove l'approccio ASTM è risultato vincente.

In particolare, verrà illustrato il progetto Shire Georgia (USA, FDA approved) dove si è ridotto considerevolmente il tempo di immissione dei prodotti sul mercato.

In ultimo verrà mostrata una complessa analisi del rischio svolta da CAI per un processo biotech dove i parametri critici di processo vengono analizzati ed evidenziati al fine di ridurre i test in fase di qualifica.

SALA DEL TEMPIO 1 (PIANO TERRA) – ORE 10:10/13:00

ChemSafe®

LE NUOVE FRONTIERE REGOLATORIE DEI DISPOSITIVI MEDICI: COME AFFRONTARLE IN UN CONTESTO EUROPEO ED INTERNAZIONALE

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Il regolamento sui dispositivi medici (UE) 2017/745 (MDR) ha messo i fabbricanti di dispositivi medici (DM) di fronte a una serie di novità, indispensabili per avere accesso al mercato dell'Unione Europea. Ad oggi, sono stati fatti ben pochi progressi nel definire gli elementi essenziali del nuovo quadro normativo. In altre parole, c'è la legge ma è ancora necessario capire come applicarla!

Una delle prime attività che il fabbricante deve porre in essere è decidere se, alla luce dell'MDR, un prodotto rientra o meno nella definizione di DM ed, eventualmente, se è cambiata la sua classe di rischio. Un cambiamento si verifica anche sul fronte della valutazione clinica pre-market. Questo requisito è presente da sempre nell'impianto normativo dei DM ed è indipendente dalla classe di rischio. Ora però i termini su cui deve essere dimostrata l'equivalenza (tecnica, biologica e clinica) sono esplicitati chiaramente all'interno dell'MDR, il quale inoltre impone che, ove essa sia invocata, sia anche data l'evidenza da parte del Fabbricante dell'accesso a tutti i dati del DM che la supportano. Cambia anche il meccanismo di analisi dei prodotti borderline che diviene giuridicamente molto più forte: la Commissione Europea può infatti attivarsi in merito ad un determinato prodotto non solo su input di uno Stato membro ma anche in via autonoma, sempre previo parere del Gruppo di coordinamento dei DM. Ciò al fine di garantire una classificazione più coerente dei prodotti borderline nell'ambito dell'UE.

L'informatizzazione può essere molto utile nell'affrontare i cambiamenti regolatori in atto.

Nell'era dell'innovazione, un percorso naturale può essere rappresentato dall'informatizzazione del Fascicolo Tecnico, una strada già delineata dall'eCTD in ambito farmaceutico.

Infine, nell'era della globalizzazione, il nuovo quadro regolatorio europeo verrà rapportato con il quadro normativo dei principali mercati di DM al mondo, il mercato statunitense e il mercato cinese.

Per la messa in commercio negli USA dei DM di classe II e III oltre ad alcuni di classe I, occorre ottenere l'autorizzazione da parte della U.S. FDA americana. Case studies pratici permetteranno di capire quali sono ad oggi alcune differenze tra Europa e USA.

I dispositivi medici commercializzati in Cina devono invece essere registrati presso la China's Food and Drug Administration (CFDA). Mentre i requisiti per la registrazione dei DM negli USA e nella UE hanno molti elementi comuni, in Cina la classificazione dei DM differisce rispetto ai sistemi di classificazione adottati in altri paesi.

PROGRAMMA

Moderatore: • Paolo Rossi – Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)

09:30 – 10:10 Registrazione dei partecipanti

10:10 – 10:30 **Nuovo Regolamento dei Dispositivi Medici: stato dell'arte in vista del 26 maggio 2020**
• Tiziana Nardo – Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)

10:30 – 10:50 **Dispositivi Borderline: valutazioni alla luce dell'MDR**
• Alessandra Iavello – Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)

10:50 – 11:20 **Valutazione Clinica dei Dispositivi Medici alla luce del Nuovo Regolamento** *(in lingua inglese)*
• Isabelle Lang-Zwost – Dr. Knoell Consult GmbH, Mannheim (D)

11:20 – 11:30 ***Breve intervallo***

11:30 – 11:50 **Informatizzazione del Technical File per una migliore gestione documentale**
• Francesco Baioni – Gruppo SASI, Milano

11:50 – 12:20 **Approccio per la registrazione di un dispositivo medico a base di sostanze in USA: differenze e similitudini con l'approccio Europeo**
• Fabio Tommasi Rosso – Novintethical Pharma, Lugano (CH)

12:20 – 12:50 **Regolamentazione e messa in commercio dei Dispositivi Medici nella Repubblica Popolare Cinese** *(in lingua inglese)*
• Edwin Wen – Beijing CIRS Tech Co., Pechino (CINA)

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

NUOVO REGOLAMENTO DEI DISPOSITIVI MEDICI: STATO DELL'ARTE IN VISTA DEL 26 MAGGIO 2020

Tiziana Nardo
Chemsafe Srl, Colleretto Giacosa (TO)

In data 26 maggio 2020 diventerà pienamente efficace il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici (MDR). La nuova disciplina contiene modifiche molto impattanti sull'intero settore, che comporteranno cambiamenti di rilievo non solo per fabbricanti e distributori ma anche per mandatari, importatori ed organismi notificati. Al momento, però, tutti gli stakeholder si stanno muovendo all'interno di un quadro regolatorio ancora in via di definizione degli elementi essenziali.

Gli organismi notificati (ON) devono essere nuovamente designati prima che possano valutare e (ri-)certificare la conformità dei dispositivi medici (DM) ai sensi dell'MDR. In tal senso, la Brexit rappresenta un punto di criticità, tenuto conto che il 30-40% delle tecnologie mediche nell'UE sono certificate dagli ON del Regno Unito: quindi, tutto il lavoro degli ON del Regno Unito dovrà essere assorbito dagli ON istituiti nell'UE-27. Ad oggi, inoltre, l'unico ON ad essere stato designato in Europa è BSI UK per il quale, però, si prospetta un complicato passaggio di consegne tra BSI UK avente sede nel Regno Unito e BSI aventi sede in paesi membri. A 14 mesi dall'inizio del periodo di transizione, sono stati pubblicati solo 2 dei 18 atti di esecuzione fondamentali per il sistema (e definiti come obbligatori dalla Commissione europea). Panel di esperti, laboratori di riferimento e specifiche comuni sono essenziali per alcuni nuovi prodotti e per dispositivi ad elevato rischio affinché possano essere contraddistinti dalla marcatura CE come previsto dall'MDR. L'aggiornamento o l'introduzione di standard armonizzati (attualmente sono circa 230 per i DM) e linee guida risultano necessari per il settore, ma anche per altri attori, nell'ottica di fornire strumenti utili per il soddisfacimento dei requisiti essenziali dell'MDR, e presumerne così la conformità, e per un'interpretazione comune delle corrette modalità di applicazione dell'MDR. Infine, Eudamed, questo nuovo database per i dispositivi medici e dispositivi medici diagnostici *in vitro* dovrebbe essere pronto in tempo per consolidare la vigilanza del mercato e la trasparenza, e per contribuire ad un'applicazione uniforme del nuovo quadro regolatorio.

Il settore dipende dalla messa in opera di questi elementi ben prima delle scadenze di conformità per essere in grado di (ri-)certificare in tempo i prodotti oggetto del regolamento. Questo è fondamentale per assicurare la capacità del settore nel fornire costantemente soluzioni mediche tecnologiche ai pazienti e ai sistemi sanitari.

DISPOSITIVI BORDERLINE: VALUTAZIONI ALLA LUCE DELL'MDR

Alessandra Iavello
Chemsafe srl, Colleretto Giacosa (TO)

I prodotti borderline per loro natura non appartengono con chiarezza ad un determinato settore ed è quindi difficile definire quale sia la normativa di riferimento da applicare. Quando un prodotto non rientra nella definizione di Dispositivo Medico (DM), Dispositivo Medico Impiantabile attivo (AIMD), Dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD) o è escluso dal campo di applicazione, si applicano altre direttive o normative di riferimento: direttive sui farmaci, sui biocidi, sui cosmetici, sugli integratori o sui prodotti per la protezione individuale.

Per venire in aiuto, è stato istituito presso la Commissione un gruppo di lavoro *Borderline and Classification medical devices expert group* per discutere dei casi limite e di classificazione al fine di garantire un approccio comunitario. Le opinioni concordate dal gruppo sui prodotti o categorie di prodotti, sono raccolte in uno specifico "Manuale" il quale non è legalmente vincolante, ma fornisce un'indicazione sull'approccio da utilizzare.

Il considerando 8 di entrambi i nuovi Regolamenti dispone che sia competenza degli stati membri decidere, caso per caso, se un determinato prodotto rientri o meno nell'ambito di applicazione MDR/IVDR.

Al fine di garantire decisioni coerenti in materia di classificazione in tutti gli stati membri, in particolare per quanto riguarda i casi limite, la Commissione Europea può attivarsi in merito ad un determinato prodotto non solo su input di uno Stato membro ma anche in via autonoma, sempre previo parere del Gruppo di coordinamento dei DM (MDGS). Nel decidere in merito allo status normativo di prodotti in casi limite che coinvolgono medicinali, cellule e tessuti umani, biocidi o prodotti alimentari, la Commissione dovrebbe assicurare un livello adeguato di consultazione, a seconda dei casi, con l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) e l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA).

Un focus sarà dedicato ai dispositivi che combinano un medicinale o una sostanza, i quali sono disciplinati dal presente regolamento o dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

Si prevede, inoltre, che la Commissione dovrà allineare il manuale di classificazione dei borderline con i Regolamenti, in applicazione dal 26 maggio 2020/MD e dal 26 maggio 2022/ IVD.

I nuovi Regolamenti conferiscono alla Commissione maggiore autorità sui processi decisionali in materia di borderline e si spera che ciò contribuisca a ridurre le attuali complicazioni e le relative incertezze su prodotti disciplinati da regimi diversi all'interno dell'UE.

VALUTAZIONE CLINICA DEI DISPOSITIVI MEDICI ALLA LUCE DEL NUOVO REGOLAMENTO

Isabelle Lang-Zwost
Dr. Knoell Consult GmbH, Mannheim (D)

The European Medical Device Regulation 2017/745 (MDR) becomes applicable on May 26th 2020. Improved requirements in regards to clinical evidence belong to the key challenges for the manufacturers of medical devices. Sufficient clinical data derived from the respective device are required under the new legislation. In this context, the manufacturers will need to fill gaps in the clinical data for certain devices or change the processes to collect clinical data. For new products it becomes challenging to rely on clinical data from equivalent devices, given that the equivalence approach under the new legislation is not possible unless specific exemption rules apply.

To comply with the new requirements, the manufacturer´s focus will need to move from the equivalence approach to a clinical investigation to generate clinical data.

The MDR aims to ensure a high level of safety and quality of medical devices. This implies appropriate alignment of the risk management system and the clinical evaluation. The risk management and the clinical evaluation processes should be inter-dependent and regularly updated.

Another important aspect of the new regulation is the strengthening of post market surveillance requirements. An active and systematic post-market surveillance system, including a post market clinical follow-up plan is required. The post-market surveillance system shall, according to the MDR, be suited to gather and analyze relevant data on quality, performance and safety of the device through its entire lifetime. The clinical evaluation needs to be regularly updated with the relevant clinical data generated in the frame of post market surveillance procedure.

Overall, the manufacturers need to implement the clinical evaluation as a "systematic and planned process to continuously generate, analyze and assess the clinical data pertaining to a device in order to verify the safety and performance, including clinical benefits, of the device when used as intended by the manufacturer". With the new European Medical Device Regulation the clinical evaluation becomes a crucial step in the process of bringing medical devices to the European market.

This talk will focus on the main requirements in terms of clinical safety that manufacturers of medical devices have to take into account when facing the new European Medical Device Regulation. Finally, best practices and don'ts will be presented and discussed so that the audience gains insight in how to implement the new requirements in a most effective manner.

INFORMATIZZAZIONE DEL TECHNICAL FILE PER UNA MIGLIORE GESTIONE DOCUMENTALE

Francesco Baioni
Gruppo SASI srl, Milano

Le indicazioni richieste dalla normativa negli Annex II-III-IV per la produzione e commercializzazione dei dispositivi medici definiscono con precisione e chiarezza obblighi quali: descrizione delle specifiche di prodotto, informazioni sulla progettazione e fabbricazione dei prodotti, requisiti di prestazione, analisi e gestione dei rischi, test di convalida del prodotto, piano di sorveglianza, ecc.

L'adempimento di questi obblighi suggerisce l'adozione di un efficace modello organizzativo di classificazione, gestione e conservazione della documentazione comprovante la corretta applicazione della normativa, a garanzia - non solo della trasparenza - ma soprattutto della certezza giuridica a favore degli operatori di questo delicato settore industriale.

Il modello organizzativo utile ad affrontare la quantità di documenti che dovranno essere prodotti, necessita di uno strumento informatico che potrebbe configurarsi in una gestione documentale simile al modello dell'eCTD in uso nel mondo farmaceutico.

La declinazione del modello eCTD, finalizzata alla produzione del Technical File, prevede:

- la gestione dei metadati principali per la creazione dell'impianto documentale richiesto, applicando dove necessario specifici template (Es. Requisiti Generali di Sicurezza);
- il caricamento di documenti esistenti nei vari formati possibili (word, excel, pdf) oppure la lavorazione/aggiornamento dei paragrafi direttamente tramite l'applicazione utilizzando word, sempre nel rispetto dei profili/autorizzazioni per ogni utente/ente abilitato;
- la creazione di link per rendere più agevole la consultazione tra i vari documenti;
- il publishing, procedura automatico che crea il pacchetto che verrà poi inviato all'Organismo Notificato, composto dalla folder tree e dai relativi paragrafi, convertiti in formato pdf con la rilocazione degli hyperlink e l'indicizzazione di capitoli e sottocapitoli, e da un Index.xml da utilizzare per navigare nel Technical File;
- il processo di approvazione della prima versione e l'immediatezza della creazione della successiva versione riportante i contenuti approvati ed i relativi hyperlink;
- il tracking delle versioni consolidate, che permette l'archiviazione in una specifica directory dei file in formato pdf riportanti i cambiamenti intercorsi nei paragrafi facenti parte del Technical File.

Riteniamo che l'insieme di tutte queste funzionalità offerte dal suddetto modello di gestione documentale siano in grado di agevolare e snellire le attività quotidiane, che impattano sugli utenti/enti coinvolti nella realizzazione del Technical File, e di rendere più semplice e facile la consultazione da parte degli Organismi notificati.

APPROCCIO PER LA REGISTRAZIONE DI UN DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE IN USA: DIFFERENZE E SIMILITUDINI CON L'APPROCCIO EUROPEO

Fabio Tommasi Rosso

Novintethical Pharma SA, Lugano

Il mercato statunitense dei dispostivi medici rappresenta un'opportunità per le dimensioni che ha ma, benché si possano trovare alcune similitudini, non tutti i prodotti classificati in Europa come dispositivi medici a base di sostanze, trovano simile collocazione regolatoria negli Stati Uniti. La Food and Drug Administration (FDA) prevede che, attraverso la ricerca di un dispositivo medico equivalente legalmente commercializzato in USA, che ha pertanto dimostrata sicurezza ed efficacia, è possibile stabilire se ricorrere alla procedura di "Pre-market Notification" (procedura prevista dalla sezione 510(k) del "Federal Food, Drug, and Cosmetic Act") oppure se è necessario eseguire una "Pre-market Approval" (PMA) o, ancora, presentare una "pre-submission" come forma di verifica dell'adeguatezza della documentazione disponibile.

Nel caso in cui si abbiano dubbi sull'identità regolatoria o classificazione di un prodotto, che sia come farmaco o come dispositivo medico o altro, è possibile richiedere pareri (non sempre vincolanti) attraverso la procedura "Request for Designation (RFD)".

Prendendo spunto da un caso reale, confronteremo i passi da percorrere nella fase iniziale di progettazione regolatoria di un dispositivo medico a base di sostanze in USA con i passi da percorrere in Europa evidenziandone i differenti approcci, le tempistiche, i pareri consultivi, la dimostrazione della sicurezza, efficacia e prestazione.

REGOLAMENTAZIONE E MESSA IN COMMERCIO DEI DISPOSITIVI MEDICI NELLA REPUBBLICA POPOLARE CINESE

Edwin Wen
Beijing CIRS Tech Co., Pechino (CINA)

In recent years, Chinese medical device regulations changed significantly; China Food and Drug Administration (CFDA) was re-organized to National Medical Product Administration (NMPA) and it issued significant new regulations on classification, registration, inspection and clinical trials. Any medical devices marketed or sold for use in China must be registered with NMPA under the new regulatory approval process.

The Medical Device Registrant System is a new regulatory system issued by NMPA and initially piloted in Shanghai. In the last year, the pilot work of Medical Device Registrant System is expanded to Guangzhou, Tianjin and Beijing and it will be implemented as a formal regulation in the near future. This system will totally change the supply chain and regulatory approval procedure in China. As compared with overseas Market Authorization Holder (MAH) system, the Registrant System is better fit to current Chinese medical device market in many aspects.

On August 2nd 2018, 'Regulations of the supervision and administration of China Authorized Representative for Imported Medical Device (Exposure Draft)' was issued by NMPA. China Authorized Representative (CAR), also known as legal representative, is the only authorized representative in China to deal with domestic regulatory affairs as the legal liaison between overseas MAH and NMPA. What the actual responsibility of CAR is and how to find and cooperate with a reliable CAR are the questions that overseas enterprises have to answer in 2019.

In the end of 2018, NMPA issued 'Administrative Regulations of Drug and Medical Device Overseas Inspection' (NMPA order No. 101 2018), which is the first regulation clarifying the procedure and responsibility of overseas inspection. NMPA will start a new age to stringently inspect the manufacturing process of all imported medical devices.

Clinical trial is always a big topic for overseas medical device enterprises. Although many enterprises have large amount of overseas clinical data, they are still required to conduct clinical trials in China if their devices are not listed in the 'Medical Device Catalog Exempted from Clinical Trials'. In the beginning of 2018, NMPA has already issued a guideline for accepting overseas clinical trial data, but how to prepare the acceptable clinical protocols and data when the enterprises conduct overseas clinical trials is still a big problem.

In this talk, we will present the latest medical device regulation updates in China and practical advice on how an overseas medical device can entry into China market under the new regulations.

SALA DEL LAVATOIO (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

Clinpharma

IL RISK-BASED APPROACH NEGLI AUDIT DI FARMACOVIGILANZA: DALLA PIANIFICAZIONE DEL PIANO STRATEGICO DI AUDIT ALLA RILEVAZIONE DELLA NON CONFORMITÀ

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Il presente workshop si propone di offrire alle aziende gli strumenti per la pianificazione strategica degli audit sulla base di un risk approched.

Un buon sistema di farmacovigilanza è governato da un efficiente sistema di Assicurazione Qualità (AQ), infatti, a partire dal 2012 l'Assicurazione Qualità si applica in via definitiva alla Farmacovigilanza e viene normata dalle direttive EU e dalle *Good Pharmacovigilance Practice* (GVP) con riferimento ai Moduli I e IV interamente dedicati al concetto di qualità e alle modalità di verifica.

Al fine di assicurare che tutte le attività di farmacovigilanza siano svolte in conformità a quanto stabilito dalle SOP applicabili e dalle working instruction, ai titolari dell'autorizzazione in commercio è richiesto di effettuare audit periodici.

Un Audit è un processo dispendioso sia per il tempo che per le risorse impiegate, dunque, si è costretti a limitare le attività di controllo. L'approccio più corretto nella scelta delle aree oggetto di Audit è quello del Risk – based. Gli audit basati su un approccio Risk - based devono essere eseguiti a intervalli regolari per assicurare che siano soddisfatti i requisiti del sistema di qualità, la gestione delle risorse umane e della documentazione e la conservazione dei dati. Un approccio basato sul rischio è incentrato sull'utilizzo di tecniche per determinare le aree di rischio, dove per rischio si intende la probabilità che si verifichi un evento di impatto sul raggiungimento degli obiettivi, tenendo conto della gravità del suo esito e/o della probabilità di non rilevamento mediante altri metodi. Sulla base dell'entità del rischio si effettuano delle scelte il cui obiettivo è quello di procedere con un'attività di controllo che in futuro limiti i margini di errore dei processi considerati maggiormente "critici".

PROGRAMMA

Moderatore:
- Claudia Piccolo – Clinpharma, San Sebastiano al Vesuvio (NA)

09:30 – 10:15 Registrazione dei partecipanti

10:15 – 10:45 **GVP Mod. I - Il sistema di qualità in farmacovigilanza**
- Fabiana Auricchio – Clinpharma, San Sebastiano al Vesuvio (NA)

10:45 – 11:45 **Gli audit in farmacovigilanza: la pianificazione di un piano strategico di audit e la rilevazione delle non conformità**
- Viola Di Marco – Clinpharma, San Sebastiano al Vesuvio (NA)

11:45 – 12:30 **Esercitazione sulla pianificazione di un piano strategico di audit e sulla gestione delle non conformità**
- Viola Di Marco – Clinpharma, San Sebastiano al Vesuvio (NA)

12:30 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

GVP MOD. I
IL SISTEMA DI QUALITÀ IN FARMACOVIGILANZA

Fabiana Auricchio
Clinpharma, Somma Vesuviana (NA)

Il Sistema di Qualità si compone di tutto l'insieme di singole azioni, attività più o meno ampie nell'insieme dei processi di una azienda e delle risorse umane ed economiche che una azienda dispone con la finalità di assicurare che gli obiettivi siano coerenti con quanto tutti gli aventi diritto, leggi incluse, si aspettano.

I sistemi di qualità devono basarsi sulle seguenti attività:

a) pianificazione della qualità

b) aderenza alla qualità

c) controllo e assicurazione della qualità

d) miglioramenti della qualità

GLI AUDIT IN FARMACOVIGILANZA: LA PIANIFICAZIONE DI UN PIANO STRATEGICO DI AUDIT E LA RILEVAZIONE DELLE NON CONFORMITÀ

Viola Di Marco
Clinpharma, Somma Vesuviana (NA)

L'audit è uno strumento di fondamentale importanza per il controllo e il miglioramento dei processi aziendali nell'ambito del sistema di gestione attraverso:

- ✓ La valutazione dell'efficacia dei processi stessi
- ✓ La valutazione del miglioramento dell'efficacia nel tempo dei processi
- ✓ Il coinvolgimento del personale dell'organizzazione a tutti i livelli

Uno degli aspetti più importanti che un auditor non deve mai sottovalutare è la comunicazione fisica e verbale. Infatti, l'efficacia dell'audit è influenzata dalle capacità interpersonali e di comunicazione dell'auditor. Pertanto, è fondamentale pianificare una riunione di aperura con tutti i partecipanti all'audit, condurre interviste "one to one" con i singoli partecipanti e documentare i risultati.

Così come stabilito dal modulo IV della GVP rev.1 gli audit di farmacovigilanza devono essere condotti sulla base di un modello basato sul rischio (risk-based approched).

Il risk based approach è una tecnica utilizzata per stabilire le principali aree di rischio dove il rischio è definito come la probabilità che un evento occorra e che possa avere un impatto sulla salute pubblica o sulla severità di un rischio.

Il rischio può essere gestito ai seguenti livelli:

- pianificando l'audit a livello strategico
- pianificando l'audit a livello tattico
- pianificando l'audit a livello operativo

Il sistema di calcolo del rischio si basa sui seguenti livelli di rischio:

- rischi intrinseci
- rischi legati alla compliance

Dal piano strategico di audit che ne consegue, viene stilato un programma di audit (piano tattico) e la redazione di un'agenda di audit (operative level).

SALA DELLA MARINA 1 (PRIMO PIANO) – ORE 10:10/13:00

CTP SYSTEM
INTEGRATED COMPETENCES
AKKA TECHNOLOGIES GROUP

AKKA
Life
Sciences

CYBERSECURITY: CAPIRE IL RISCHIO E PREVENIRLO. UN PONTE TRA BUSINESS CONTINUITY E SICUREZZA DEI DATI

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Nel mondo industriale odierno, dove l'interconnessione e l'accessibilità ai dati, anche in mobilità, rappresentano una ricchezza irrinunciabile, la sicurezza informatica costituisce una condizione indispensabile per garantire l'integrità e l'affidabilità dei sistemi.

Questa necessità rappresenta, per il settore farmaceutico, storicamente prudente nell'implementazione delle nuove sfide tecnologiche, la nuova urgenza. Un recente studio del Sole24ore ha messo in evidenza che la cifra stanziata per un'assicurazione cyber è maggiore nelle aziende farmaceutiche rispetto alle aziende manufatturiere a dimostrazione della crescente consapevolezza della necessità di preservare l'inviolabilità dei propri sistemi anche nel settore farmaceutico. Il danno di immagine che una violazione comporterebbe viene considerato altrettanto grave della possibile interruzione di servizi o alla perdita di dati.

Se finora la segregazione dei sistemi di produzione dalla rete aziendale, ovvero dal mondo esterno, costituiva la soluzione architetturale a tutela della business continuity, al giorno d'oggi la realtà industriale sempre più interconnessa, con crescente necessità di automazione e con la crescente necessità di accedere ai sistemi da remoto, richiede soluzioni architetturali la cui invulnerabilità necessita di rimedi più complessi della semplice segregazione fisica.

Assicurare la conformità normativa, nel momento di implementazione di smart equipment e conseguente flusso di "big data" non è un compito facile.

Altri settori industriali possono essere di ispirazione sulle modalità di protezione, non dimenticando di coniugare le soluzioni individuate con i requisiti delle normative farmaceutiche.

D'altra parte il mondo farmaceutico, regolamentato da leggi e linee guida articolate, è terreno fertile e sensibile per l'applicazione di misure, anche stringenti, volte a garantire la sicurezza e la conformità.

Durante il workshop i vari interventi ci guideranno attraverso la conoscenza di mondi industriali diversi dal farmaceutico, di case studies di applicazione della cybersecurity nel mondo farma e delle soluzioni già implementate in mondi forse diversi ma che presentano delle criticità altrettanto stringenti e articolate.

CTP SYSTEM INTEGRATED COMPETENCES AKKA TECHNOLOGIES GROUP

AKKA Life Sciences

SALA DELLA MARINA 1 (PRIMO PIANO) – ORE 10:10/13:00

PROGRAMMA

Moderatore:
- Simone Villani – AKKA Life Sciences – CTP SYSTEM, Poggibonsi (SI)

09:30 – 10:10 Registrazione dei partecipanti

10:10 – 10:20 **Benvenuto e presentazione del workshop**
- Simone Villani – AKKA Life Sciences – CTP SYSTEM, Poggibonsi (SI)

10:20 – 10:50 **Cybersecurity: capire il rischio e prevenirlo**
- Manfredo D'Alessandro Caprice, Vito Lazzara – Advantage, Parma

10:50 – 11:30 **Soluzioni e tecnologie in settori critici: cosa fa chi ha cominciato prima**
- Andrea Di Rocco – Telco&Media – AKKA, Roma

11:30 – 12:10 **Il percorso evolutivo della Cybersecurity nell'ambito della produzione dei farmaci**
- Massimo De Francisci – Merck, Bari

12:10 – 12:50 **Soluzioni di Cybersecurity per l'Industria Farmaceutica a supporto della continuità operativa e della compliance: il caso GSK Pharma**
- Francesco Ferri – GlaxoSmithKline Manufacturing, S.Polo di Torrile (PR)
- Mario Testino – ServiTecno, Milano
- Enzo Maria Tieghi – ServiTecno, Milano

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13.00 – 14.00 ***Colazione di lavoro***

CYBERSECURITY: CAPIRE IL RISCHIO E PREVENIRLO

Manfredo D'Alessandro Caprice, Vito Lazzara
Advantage, Parma

Il cyber crime rappresenta una minaccia per la sicurezza individuale e una minaccia molto più grande per le aziende, le banche e governi. I crimini informatici odierni hanno messo in ombra gli hacker solitari del passato. Le grandi organizzazioni criminali funzionano come le start-up e spesso impiegano sviluppatori altamente qualificati che costantemente innovano gli attacchi online. Con così tanti dati disponibili e continuamente generati la Cybersecurity è diventata un elemento essenziale per tutti.

Si può certamente affermare che, mentre le persone e le aziende vivono su una rete globale ed interconnessa, gli utenti hanno una relativamente modesta conoscenza di come i bit raggiungano i propri dispositivi. La condizione attuale per gli hacker è un'età dell'oro. Con così tanti punti di accesso, IP pubblici, traffico costante e tonnellate di dati, gli 'hacker black hat' si adoperano per sfruttare le vulnerabilità. Gli attacchi informatici evolvono di giorno in giorno e divengono sempre più intelligenti e creativi.

È necessario avere una barriera che ci protegga e ci assicuri che i nostri dati non cadano nelle mani sbagliate. Questo è sostanzialmente il motivo per cui abbiamo bisogno della cybersecurity.

Quando si parla di cybersecurity, spesso ci si chiede "da cosa stiamo cercando di proteggerci?". La cybersecurity ha lo scopo di controllare:

- l'accesso non autorizzato
- la cancellazione non autorizzata
- la modifica non autorizzata

Questi tre termini sono sinonimi di ciò che è denominato: 'triade CIA', Confidentiality, Integrity, Availability i quali sono i pilastri su cui devono essere basate le politiche di sicurezza per la protezione delle informazioni, per la mitigazione del rischio economico, di immagine e di operatività.

SOLUZIONI E TECNOLOGIE IN SETTORI CRITICI: COSA FA CHI HA COMINCIATO PRIMA

Andrea Di Rocco
Akka Italia, Roma

Se da un lato il paradigma dell'Industria 4.0 accresce l'ampiezza e la portata della minaccia cyber, l'integrazione comporta una riduzione dell'esposizione agli attacchi e rende possibile un monitoraggio centralizzato e la gestione automatica di allarmi e contromisure (Baskerville et al. 2018). Tuttavia, il vantaggio rimane solo teorico per le organizzazioni che non dispongono di risorse adeguate a prevenire incidenti e a intervenire tempestivamente al verificarsi di un problema (Baskerville et al 2015). È questa la condizione di molte PMI che operano in settori tradizionalmente estranei alla minaccia cyber e necessitano di adeguata assistenza per adattarsi ai nuovi ecosistemi digitali. Sempre per via dell'integrazione, le vulnerabilità di un'impresa non riguardano solo il suo business ma l'integrità della filiera produttiva in cui opera.

È possibile quindi districarsi in questo mondo in rapido cambiamento, cogliendo gli aspetti positivi limitando al contempo i rischi?

Per consentire di mantenere una posizione di vantaggio competitivo è fondamentale attuare una strategia di Security organica e senza fronzoli, che consenta di essere efficaci nel minor tempo possibile. Per far ciò si parte da una visione d'insieme per poi declinare in scelte specifiche di volta in volta necessarie a ridurre i rischi di un attacco che potrebbe avere effetti devastanti: dalla sottrazione di dati sensibili (implicazioni con GDPR), a scopo di ricatto o peggio di rivendita di informazioni sensibili a competitor internazionali, al danno hardware (che può portare al fermo di produzione con danni anche di immagine facilmente immaginabili).

La relazione presenterà gli strumenti e gli approcci per una corretta gestione della Cybersecurity.

IL PERCORSO EVOLUTIVO DELLA CYBERSECURITY NELL'AMBITO DELLA PRODUZIONE DEI FARMACI

Massimo De Francisci
Merck, Bari

Nell'industria farmaceutica si è registrata una significativa evoluzione degli impianti e delle macchine tale da garantire processi sempre più robusti e ripetitivi, ma non sempre i sistemi di supervisione che governano tali impianti sono stati adeguati opportunamente.

In un settore in cui l'integrità dei dati rappresenta un requisito imprescindibile, la vecchia concezione, con cui ogni sistema veniva progettato come un'isola a se stante, deve essere sostituita da una differente nella quale i sistemi siano integrati all'interno di un'infrastruttura adeguata allo scopo.

L'integrazione dei sistemi non si limita a garantire l'integrità del dato attraverso l'implementazione dei servizi di base, come la sincronizzazione oraria o il Backup automatico, ma apre la porta ad un nuovo modo di operarre: "paperless" e "data driven".

L'interconnessione, tuttavia, introduce nuovi rischi: si pensi ad esempio al caso in cui il sistema di supervisione di una macchina di produzione sia infettato da un Virus (ad esempio attraverso l'utilizzo di un PenDrive USB); se la macchina è interconnessa l'infezione può propagarsi mettendo a rischio l'intero stabilimento.

In questo nuovo scenario l'identificazione, la valutazione e la conseguente mitigazione dei rischi derivanti dall'interconnessione diventa parte integrante del processo di design dell'infrastruttura nata per ospitare i sistemi stessi.

La relazione comprende anche un Case Study applicativo.

SOLUZIONI DI CYBERSECURITY PER E NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA A SUPPORTO DELLA CONTINUITÀ OPERATIVA E DELLA COMPLIANCE: IL CASO GSK PHARMA

Enzo Maria Tieghi[1], Mario Testino[1], Francesco Ferri[2]

[1] Servitecno, Milano

[2] GSK, Parma

Come sentiamo sempre più spesso dalle notizie, anche importanti impianti produttivi non sono esenti da problematiche legate alla Cybersecurity e sono potenzialmente esposti a rischi di attacchi sia interni che esterni che portano alla perdita di disponibilità produttive e di soldi.

In particolare, per l'industria farmaceutica, gli effetti di potenziali attacchi informatici come perdita di lotti produttivi, lunghi fermi impianto, perdita di dati GMP, porterebbero a gravi conseguenze con impatto sul paziente, stockout dei medicinali e riservatezza dei dati.

L'attività all'interno di un ambiente altamente regolato, come quello farmaceutico, comporta ulteriori complicazioni nella progettazione, implementazione e gestione delle azioni necessarie per poter migliorare la sicurezza, mitigare il rischio di attacchi, limitare le conseguenze.

Allo stesso tempo, però, i più recenti sistemi informatici, basati su tecnologie adattative e di machine learning, si stanno rivelando preziosi non solo nello specifico ambito della sicurezza logica ma anche come potenti strumenti di anomaly detection a supporto della compliance.

La relazione comprende anche un Case Study applicativo.

SALA DEL PARCO 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

AUTOMAZIONE E DIGITALIZZAZIONE A SUPPORTO DEL CAMBIAMENTO DEI PROCESSI DI PRODUZIONE DEL FARMACO

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Con 3 MLD investiti in innovazione, 3000 farmaci biotech in sviluppo, 700 mln di investimenti in studi clinici (Fonte Farmindustria), l'industria farmaceutica italiana cammina verso nuove sfide: Produzione continua (Continuous Manufacturing), Terapia genica personalizzata.

Il workshop proposto da Emerson Automation Solutions e PAT Way Solutions, vuole offrire un'opportunità di approfondimento e discussione di soluzioni e tecnologie a supporto del cambiamento dei processi produttivi.

I lavori affronteranno la tematica dell'automazione e della digitalizzazione da tre angolazioni:

Sicurezza dei dati: aspetti GMP e Cybersecurity. La recente normativa in materia (ISA/IEC 62443) offre nuovi riferimenti, linee guida e requisiti per i sistemi di controllo. Le grandi organizzazioni sono spesso attrezzate ma come possono rispondere le piccole e medie organizzazioni? Confini e complementarietà delle tecnologie e delle procedure e culture aziendali.

Un approccio Risk-based, è stato adottato per un impianto di produzione di API per identificare aree di miglioramento e dare priorità di azione. Con la proposta di un caso reale, si evidenzieranno benefici, aree di attenzione ed esperienze pratiche.

Controllo in continuo dei parametri critici: le tecnologie PAT hanno trovato poco riscontro nell'applicazione pratica ma la trasformazione da processi batch a processi continui porteranno ad una veloce quanto conveniente adozione di questa tecnologia. Con applicazioni pratiche nell'industria si affrontano prospettive e opportunità indirizzando aspetti di controllo dei parametri critici di qualità (CQA), strategie di qualifica e validazione del sistemo di controllo.

Il ruolo dell'automazione nella terapia genica: serve un nuovo modello di automazione per le più innovative terapie? Il tradizionale modello descritto nella ISA-S95, caratterizzato da livelli di automazione distinti e identificabili, evolverà verso una più forte integrazione tra applicazioni che 'usano' dati prodotti da macchine e operatori (in campo) trasformandoli in istruzioni operative (work instructions) per altre macchine (laboratorio) o operatori (di qualità).

EMERSON. PAT Way SOLUTIONS

SALA DEL PARCO 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

PROGRAMMA

Moderatore: • Dr. Alberto Bartolini – Coordinatore AFI

09:30 – 10:15 Registrazione dei partecipanti

10:15 – 10:30 **Benvenuto, inizio lavori e presentazione del workshop**
• Giampietro Lazzaro – Emerson Automation Solutions, Milano

10:30 – 10:50 **Cybersecurity: Tecnologie e Best Practices a supporto dei processi di digitalizzazione** [1]
• Vincent Esmenjaud – Emerson Automation Solutions (FR)

10:50 – 11:10 **Integrità del Processo oltre che dei Dati: idee per identificare problemi e soluzioni di uno stabilimento Chimico Farmaceutico con approccio Risk Based**
• Gianni Ponzo – PAT Way Solutions, Roma

11:10 – 11:30 **Da produzione batch a produzione continua: la visione di IMA per l'evoluzione dell'automazione di macchina**
• Marco Minardi – IMA, Bologna

11:30 – 11:50 **Continuous Manufacturig, un caso studio relativo ad un'applicazione in ambito Health Care: pro e contro rispetto alle produzioni tradizionali**
• Fabio Sabbatini – Olsa, Milano

11:50 – 12:10 **Quality by Design e controllo in linea dei parametri critici: un caso studio relativo ad una cromatografia industriale**
• Nicola Lepore – PAT Way Solutions, Roma

12:10 – 12:30 **Cell Therapy: Make it Right, Make it Personal** [1]
• Alan Johnston – Emerson Automation Solutions (UK)

12:30 – 12:50 **"Master Recipes" ed "electronic Work Instructions": il modello implementativo basato su iterazione e flessibilità per centrare requisiti di qualità e velocità**
• Gaetano Micera – Emerson Automation Solutions Europe, Milano

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

[1] *in inglese (non è prevista traduzione)*

CYBERSECURITY: TECNOLOGIE E BEST PRACTICES A SUPPORTO DEI PROCESSI DI DIGITALIZZAZIONE

Vincent Esmenjaud
Emerson Automation Solutions (FR)

La trasformazione digitale è un viaggio verso enormi opportunità ma non esente da pericoli per la continuità operativa o per riservatezza e proprietà intellettuale. E' un dato di fatto che i sistemi di controllo per l'automazione industriale (IACS) sono sempre più interconnessi con le reti non IACS (OT), la maggiore connettività introduce un maggiore rischio di attacco informatico contro hardware e software.

Queste vulnerabilità potrebbero portare a conseguenze per la salute, la sicurezza e l'ambiente. L'approccio alla sicurezza informatica per il sistema di controllo dell'automazione industriale in un settore regolamentato come quello delle Scienze della Vita, deve considerare i requisiti funzionali, la valutazione dei rischi e la verifica in esercizio: le misure di sicurezza di un IACS devono impedire la perdita di servizi essenziali quali la garanzia dell'integrità del dato oltre che disegnati per 'gestire' le emergenze e la protezione della stessa infrastruttura IT.

Una strategia efficace richiede un approccio "integrato" e olistico per l'intero ciclo di vita del sistema che include Persone, Tecnologie, Processo in cui i fornitori/partner di automazione svolgono un ruolo chiave.

Questa presentazione fornisce una guida per lo sviluppo, l'adozione e il mantenimento di una strategia di mitigazione efficace in un ambiente GxP che indirizzi aspetti peculiari come l'impatto dell'installazione di hot fix e patches, aggiornamento del sistema operativo, etc.

INTEGRITÀ DEL PROCESSO OLTRE CHE DEI DATI: IDEE PER IDENTIFICARE PROBLEMI E SOLUZIONI DI UNO STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO CON APPROCCIO RISK BASED

Gianni Ponzo
PAT Way Solutions, Roma

Lo studio proposto mira a identificare i presupposti per l'implementazione pratica del Continuous Manufacturing: attraverso un'analisi della recente linea guida FDA "Quality Considerations for Continuous Manufacturing" vengono identificati gli aspetti critici da prendere in considerazione per intraprendere questa strada dimostrando quanto sia essenziale l'integrità del processo oltre che dei dati:

- aspetti organizzativi
- gestione delle competenze
- conoscenza profonda del processo
- capacità di raccogliere i dati in maniera accurata rendendoli disponibili al management per prendere delle decisioni in tempo reale.

In altre parole, nell'era della Digitalizzazione e della Cyber-security occorre ripensare il ruolo del fattore umano all'interno dei processi produttivi per evitare il rischio di arrivare completamente impreparati alle sfide che ci attendono.

Viene quindi presentato un approccio Risk-based applicato ad uno stabilimento di produzione di API in fase di rinnovamento, con lo scopo di mappare gli step di processo determinando contestualmente strategia di controllo e approccio alla Qualifica e alla Validazione. Infine, viene presentato un gap assessment Data Integrity applicato ai sistemi di stabilimento che, a partire dalla definizione dei Record GxP, definisca opportune azioni correttive in ordine di priorità con approccio Risk Based. Con la proposta di un caso reale, si evidenzieranno benefici, aree di attenzione ed esperienze pratiche.

DA PRODUZIONE BATCH A PRODUZIONE CONTINUA: LA VISIONE DI IMA PER L'EVOLUZIONE DELL'AUTOMAZIONE DI MACCHINA

Marco Minardi
IMA Active Division - Bologna

Le opportunità di integrazione generano un valore aggiunto al processo di produzione del farmaco in termini flessibilità, produttività ed efficienza. La natura integrata di un processo di produzione continua, inoltre, richiede ineluttabilmente l'implementazione di strategie di controllo nelle quali convergano sia attività di coordinamento tra le varie process units sia elementi per il monitoraggio in tempo reale degli attributi critici, tanto delle materie prime quanto dei prodotti finali, attraverso una combinazione di analisi continua dei parametri di processo, controlli PAT e modellazione di processo. La sfida è integrare tutte le funzionalità in una piattaforma di controllo che consenta di implementare potenzialità predittive, facilitare il monitoraggio del processo in tempo reale e attivare azioni correttive in linea. È questa l'interpretazione IMA dell'approccio Quality by Design (QbD): modellazione e controllo di processo, per assicurare la qualità della produzione del farmaco lungo tutto il suo ciclo di vita.

CONTINUOUS MANUFACTURIG, UN CASO STUDIO RELATIVO AD UN'APPLICAZIONE IN AMBITO HEALTH CARE: PRO E CONTRO RISPETTO ALLE PRODUZIONI TRADIZIONALI

Fabio Sabbatini
Olsa, Milano

Il passaggio di un processo produttivo da batch a continuo, seppur presentando un'opportunità di sviluppo e di aumento di efficienza intrinseca nelle apparecchiature, rappresenta comunque una sfida sia dal punto di vista ingegneristico che anche qualitativo e regolatorio. La produzione farmaceutica ed anche l'ambito Health Care, possono risentire positivamente dell'introduzione di questo nuovo concetto produttivo, riducendo gli spazi ed i tempi di esecuzione, anche se impattati da flussi di processo più complessi e difficilmente standardizzabili. In effetti il sempre maggiore sviluppo della tecnologia e dei sistemi di automatizzazione e controllo, permettono oggigiorno la riduzione dei rischi che le aziende si trovano ad affrontare quando intraprendono questo tipo di sfida processistica. Vengono proposti alcuni concetti rivisitati rispetto alla normale produzione in batch: come la dinamica di processo, la nuova definizione di lotto, la strategia di controllo, il concetto di pat; termini tutti atti a garantire la possibilità di poter confrontare il nuovo approccio con la più consolidata produzione in batch, anche dal punto di vista regolatorio. Viene proposto un case study di un impianto di formulazione finale in ambito Health Care, dall'analisi accurata del processo alla realizzazione, seguendo le linee guida regolatorie per il pharma e minimizzando il rischio dell'investimento.

QUALITY BY DESIGN E CONTROLLO IN LINEA DEI PARAMETRI CRITICI: UN CASO STUDIO RELATIVO AD UNA CROMATOGRAFIA INDUSTRIALE

Nicola Lepore
PAT Way Solutions, Roma

Storicamente la Qualità di un prodotto farmaceutico è stata garantita tramite test sul prodotto finito (QbT – Quality by Testing) o con stringenti controlli sul processo di manifattura, senza un'effettiva comprensione dell'impatto che i parametri di processo potessero avere sulla qualità del prodotto.

FDA annuncia nel 2002 l'iniziativa **"Pharmaceutical cGMP for the 21st Century"** con l'obiettivo di:

- Incoraggiare il settore farmaceutico nell'adozione delle tecnologie più recenti
- Facilitare le aziende nell'applicazione delle più moderne tecniche di gestione della qualità
- Incoraggiare l'implementazione a livello aziendale di un approccio risk-based

Secondo tale linea guida, la qualità di un prodotto non può essere garantita dai soli test sul prodotto finito, ma essa deve essere insita nel processo. La qualità deve essere **by Design (QbD).**

La misura delle impurezze all'interno di un processo produttivo è un parametro fondamentale nel settore chimico farmaceutico.

In un processo produttivo che avviene in colonna ionica, il modo più comune per la determinazione di tali impurezze, consiste nel prelevare ad intervalli regolari campioni ed analizzarli in laboratorio con metodica HPLC, con una risposta piuttosto lenta in termini di risultato dell'analisi. In genere, infatti, quando arriva il risultato dell'analisi dal laboratorio, le concentrazioni delle specie presenti in soluzione sono cambiate e pertanto l'analisi non risulta più rappresentativa della soluzione.

Il Processo di produzione di una vitamina avviene all'interno di una colonna ionica e si compone essenzialmente di 4 step. Lo step critico è quello in cui si ha la formazione dell'impurezza. Infatti, se la concentrazione di glicerolo sale al di sopra di una certa soglia tale impurezza richiede di essere eliminata attraverso il processo di cristallizzazione dell'intera soluzione, con un aumento della durata del processo di circa 7 ore. L'incidenza di tale accadimento è stata stimata intorno al 40% delle campagne produttive.

CELL AND GENE THERAPY: MAKE IT RIGHT, MAKE IT PERSONAL

Alan Johnston
Emerson Automation Solutions (UK)

Dicembre 2017, FDA approva per uso clinico l'uso di terapia genica negli Stati Uniti, da qui in avanti nuove terapie basate sulla sostituzione e modifica di cellule, geni o entrambi hanno ottenuto l'approvazione da parti degli enti regolatori.

Entrambi gli approcci (genetico o cellulare) hanno il potenziale per alleviare la causa sottostante delle malattie genetiche e delle malattie ereditarie sostituendo le proteine mancanti o le cellule che causano i sintomi della malattia, sopprimendo l'effetto di proteine che sono tossiche per le cellule o eliminando le cellule cancerogene.

I protocolli di trasferimento genico sono stati approvati per l'uso umano nelle malattie ereditarie, nei tumori e nei disturbi acquisiti. Tra questi i virus vengono spesso utilizzati come vettori perché possono rilasciare il nuovo gene infettando la cellula e vengono modificati per garantire che essi stessi non possano causare la malattia una volta somministrati.

Ricercatori, scienziati e ingegneri devono superare molte sfide tecniche per garantire che la terapia genica possa essere utilizzata come approccio pratico per il trattamento delle malattie.

Questa presentazione tocca alcune delle sfide tecniche e il modo in cui l'automazione può aiutarle a superarle.

"MASTER RECIPES" ED "ELECTRONIC WORK INSTRUCTIONS": IL MODELLO IMPLEMENTATIVO BASATO SU ITERAZIONE E FLESSIBILITÀ PER CENTRARE REQUISITI DI QUALITÀ E VELOCITÀ

Gaetano Micera
Emerson Automation Solutions Europe, Milano

La veloce evoluzione verso cure personalizzate (terapia cellulare) o la produzione di molecole con processi innovativi (es. bio-similari) o 'semplicemente' la ricerca di agilità e velocità nella produzione spingono le aziende a dotarsi di soluzioni di Manufacturing Execution System (MES).

I fattori di successo di un progetto MES risiedono nella capacità di allineare gli obiettivi dell'azienda con le aspettative di tutti gli utenti (Quality, Planners, Operatori …).

Non solo e in particolar modo in una realtà operativa avviata, l'implementazione delle soluzioni di Manufacturing Execution Systems (MES) vanno affrontate come dei progetti di 'change' con impatto sulla cultura aziendale e i processi produttivi.

Spesso si pone particolare attenzione ai requisiti funzionali tralasciando gli aspetti esecutivi con risultato che i progetti che si allungano e non raggiungono gli obiettivi iniziali a scapito di costi e con scarsa adozione da parte degli utenti.

Emerson, dall'esperienza di progetti in ambito Biotech o API implementati con Syncade, ha sviluppato una nuova versione della metodologia waterfall che prevede una fase iterativa durante l'esecuzione e l'implementazione della soluzione. Questo permette di assicurare lo scopo, i tempi, la soddisfazione dei key users e ridurre e mitigare l'impatto del change mantenendo costantemente allineati aspettative del cliente e obiettivi del progetto.

Ne parleremo portando esperienze e risultati.

SALA DEL PARCO 1 (PRIMO PIANO) – ORE 10:10/13:00

eurofins | Medical Device Testing

NUOVO MDR: APPROCCIO STRATEGICO ALLA CARATTERIZZAZIONE CHIMICA E ALLA REGOLA 21

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Sulla base del Regolamento UE 2017/745, i fabbricanti di dispositivi medici a base di sostanze devono classificare il proprio dispositivo tenendo conto del suo assorbimento.

La progettazione dei test, i protocolli di studio, i metodi di analisi e sintesi dei dati cosi come le conclusioni sui test di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione costituiscono una parte fondamentale della documentazione tecnica da redigere.

Inoltre la biocompatibilità del dispositivo, cosi come riportato nella revisione della norma ISO 10993-1:2018, deve tenere conto di tutte le sostanze, dei materiali a contatto diretto o indiretto con il paziente e, quindi, deve basarsi sulla sua caratterizzazione fisico-chimica.

Pertanto, tale caratterizzazione diventa un prerequisito per la valutazione dei rischi e per la classificazione dei dispositivi, infatti i dati acquisiti in questa fase sono valutati dal punto di vista tossicologico per definire l'eventuale necessità di ulteriori test.

In quest'ottica, l'implementazione di un approccio strategico al testing in grado di interpretare e soddisfare i significativi cambiamenti regolatori e normativi, garantendo la sicurezza e l'efficacia del dispositivo, assume un ruolo fondamentale per i fabbricanti.

L'obiettivo del workshop è quello di approfondire le tematiche associate alla caratterizzazione chimica e alla regola 21 dei dispositivi medici a base di sostanze proponendo, attraverso specifici case study, approcci concreti per essere in conformità agli attuali requisiti imposti dal quadro regolatorio di riferimento.

PROGRAMMA

Moderatore:
- Paolo Pescio – Eurofins Medical Device Testing, Italy

09:30 – 10:10 Registrazione dei partecipanti

10:10 – 10:20 **Benvenuto, inizio lavori e presentazione del workshop**
- Paolo Pescio – Eurofins Medical Device Testing, Italy

10:20 – 10:45 **Nuovo MDR: Focus sulla Regola 21**
- Cesare Gentile – TÜV Rheinland, Italy

10:45 – 11:00 **Passaggio dal quadro regolatorio alla realtà aziendale: principali criticità e difficoltà riscontrate dai fabbricanti di dispositivi medici**
- Daniele Lioi – Eurofins Medical Device Testing, Italy

11:00 – 11:30 **Studi di assorbimento per dispositivi medici a base di sostanze:**
- **Linee guida di riferimento**
- **Approccio allo studio e test proficiency**
- Francesco Ranzini – Eurofins Medical Device Testing, Italy

11:30 – 11:45 **Case study: Test in vitro come fattore di risposta all'incertezza regolatoria**
- Daniele Lioi – Eurofins Medical Device Testing, Italy

11:45 – 12:45 **Caratterizzazione Chimica: Overview sullo stato attuale ed evoluzioni future:**
- **ISO 10993–1**
- **ISO/DIS 10993–18**
- **Case Study: Approccio alla caratterizzazione chimica per un dispositivo a base di sostanze**
- **Do & Dont's: Suggerimenti pratici per affrontare le richieste normative**
- Chiara Picotti – Eurofins Medical DeviceTesting, Italy

12:45 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

NUOVO MDR: FOCUS SULLA REGOLA 21

Cesare Gentile
TÜV Rheinland Italy, Bologna (BO)

La transizione al nuovo regolamento dei dispositivi medici MDR 2017/745 è in corso: tutti i fabbricanti dovranno adeguarsi al nuovo MDR, dato che non ci sarà un passaggio automatico dalla MDD 93/42/EEC a MDR 2017/745.

Uno dei cambiamenti più significativi riportato nel Nuovo regolamento include la riclassificazione dei dispositivi in base al rischio, durata del contatto e invasività. I fabbricanti di dispositivi medici devono rivedere le regole di classificazione e di conseguenza devono aggiornare la loro documentazione tecnica.

Nella regola 21 si introduce il concetto di assorbimento come fattore centrale per quanto riguarda la classificazione del dispositivo medico a base di sostanze.

L'Allegato IX capo II: Valutazione della Documentazione Tecnica stabilisce:

a) La qualità e la sicurezza dei dispositivi medici costituiti da sostanze o associazioni di sostanze destinate a essere introdotte nel corpo umano attraverso un orifizio del corpo o applicate sulla pelle e che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse, sono verificate per la valutazione dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione, tolleranza locale, tossicità, interazione con altri dispositivi, medicinali o altre sostanze e della possibilità di effetti collaterali negativi.

b) Inoltre, per i dispositivi, o i loro prodotti di metabolismo, che sono sistematicamente assorbiti dal corpo umano al fine di conseguire la loro destinazione d'uso l'organismo notificato chiede un parere scientifico a una delle autorità competenti designate dagli Stati membri a norma della Direttiva 2001/83/CE o all'EMA.

I fabbricanti di dispositivi medici devono anche produrre, raccogliere, analizzare e valutare in maniera continuativa i dati clinici relativi a un dispositivo per verificarne la sicurezza e le prestazioni, benefici clinici compresi, quando è utilizzato come previsto dal fabbricante.

PASSAGGIO DAL QUADRO REGOLATORIO ALLA REALTÀ AZIENDALE: PRINCIPALI CRITICITÀ E DIFFICOLTÀ RISCONTRATE DAI FABBRICANTI DI DISPOSITIVI MEDICI.

Daniele Lioi

Eurofins Medical Device Testing Italy, Vimodrone (MI)

Il Regolamento (UE) 2017/745 ha introdotto cambiamenti significativi nel quadro regolatorio dei dispositivi medici, per garantirne standard di performance e sicurezza sempre più alti. Uno tra tutti è l'introduzione di nuove regole di classificazione: la regola 21 per esempio sarà impattante per i fabbricanti di dispositivi medici a base di sostanze, che dovranno rivedere la classificazione dei loro dispositivi. Molti di essi dovranno essere inclusi in una classe di rischio più alta di quella a cui appartenevano precedentemente, e di conseguenza la conformità ai requisiti normativi dovrà essere valutata da parti terze, gli organismi notificati.

Dall'altro lato, però, per questi tipi di dispositivi rimangono dei punti non ancora chiari su come soddisfare i requisiti normativi, non essendoci al momento delle linee guida specifiche. L'imminente completa applicabilità del Regolamento 2017/745, il 20 maggio 2020, impone che queste incertezze regolatorie vengano chiarite e che delle soluzioni vengano proposte.

Sono quindi necessari degli approcci analitici in grado di fornire delle solide evidenze sperimentali per soddisfare i requisiti normativi, che poi si traducono nella possibilità di fare delle affermazioni sul grado di sicurezza del dispositivo.

La seconda parte sarà poi focalizzata a dare degli esempi concreti su come affrontare le incertezze regolatorie che impattano i dispositivi medici a base di sostanze. In particolare, verranno proposti degli approcci strategici e dei test che possono essere condotti per soddisfare i requisiti normativi richiesti dal Regolamento (UE) 2017/745 per questi dispositivi, per poi concludere sulla loro sicurezza.

STUDI DI ASSORBIMENTO PER DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

Francesco Ranzini

Eurofins Medical Device Testing Italy, Vimodrone (MI)

Il nuovo Regolamento (UE) n. 2017/745 ha introdotto regole, relative alla classificazione dei Dispositivi Medici a base di sostanze. Tali regole, basate sul rischio, prevedono l'esecuzione di studi per la valutazione dell'eventuale assorbimento, distribuzione, metabolismo e escrezione (ADME) delle sostanze che costituiscono i medesimi DM.

La valutazione di ADME, oltre a essere utile per dare indicazioni sulla classe del DM (Regola 21), è necessaria per rispondere ai requisiti generali di sicurezza e prestazione e per fornire la documentazione tecnica richiesta.

In assenza di linee guida comuni armonizzate e specifiche relative all'esecuzione di questa tipologia di studi per DM a base di sostanze, si propone un approccio basato sulla conoscenza profonda della composizione e della finalità d'uso del prodotto e sullo stato dell'arte dei metodi ad oggi utilizzati nella valutazione dell'assorbimento di sostanze ed ingredienti in altri contesti regolatori (chimico, cosmetico, agrochimico).

In particolare, ad oggi la linea guida OECD tg 428 rappresenta il riferimento valido per la conduzione di studi di assorbimento percutaneo *in vitro*.

Adottando i principi scientifici e i criteri di qualità definiti nella OECD 428 e ampliandone il campo di applicazione, ad oggi limitato agli espianti cutanei (umani ed animali), anche all'utilizzo di modelli *in vitro*, è possibile valutare l'assorbimento dei DM impiegando dosi, condizioni d'uso e tessuti target (modelli *in vitro*) specifici del prodotto in esame. Tali modelli *in vitro*, riproducendo in termini morfologici e biochimici i tessuti umani in vivo, rappresentano l'alternativa più promettente all'utilizzo dei modelli animali. Inoltre, l'approccio basato sui modelli *in vitro* risulta essere più idoneo alla crescente sensibilità etica in tema di utilizzo di animali per fini scientifici, nonché a quanto previsto dalla Direttiva UE n. 2010/63.

CARATTERIZZAZIONE CHIMICA: OVERVIEW SULLO STATO ATTUALE ED EVOLUZIONI FUTURE

Chiara Picotti
Eurofins Medical Device Testing Italy, Vimodrone (MI)

La caratterizzazione chimico-fisica dei dispositivi medici è un argomento sempre di maggiore interesse che coinvolge sia l'ambito regolatorio che normativo.

Secondo il nuovo Regolamento per i Dispositivi Medici n. 2017/745 la caratterizzazione chimico-fisica deve essere presa in considerazione nell'ambito della progettazione e fabbricazione dei dispositivi medici al fine di garantire che il dispositivo soddisfi i requisiti generali di sicurezza ed efficacia; inoltre viene indicata come parte della documentazione tecnica che il fabbricante è tenuto ad elaborare per dare evidenza della verifica e convalida del prodotto.

Da un punto di vista normativo la versione corrente della ISO 10993-1 pubblicata lo scorso anno pone un focus particolare alla caratterizzazione chimico-fisica dei dispositivi, considerandola un prerequisito alla valutazione biologica del dispositivo.

Secondo la ISO 10993-1:2018, la caratterizzazione dovrebbe valutare almeno i cosiddetti "constituents" del dispositivo ed eventuali possibili residui del processo produttivo come additivi e agenti per identificare il potenziale rilascio non-intenzionale di sostanze.

L'estensione della caratterizzazione chimico-fisica deve inoltre riflettere la natura e la durata del contatto con il paziente e tenere in considerazione lo stato fisico del device (ad esempio crema, gel, liquido), il livello di conoscenza della formulazione dei materiali e dei dati già esistenti di sicurezza clinica e non-clinica. Data la grande diversificazione dei dispositivi medici, il fabbricante è chiamato ad identificare la strategia più appropriata per la caratterizzazione chimico-fisica per il proprio device. La norma di riferimento per la caratterizzazione chimica, alla quale rimanda la ISO 10993-1, è la ISO 10993-18, attualmente in fase di revisione e per la quale sarà disponibile una versione aggiornata entro un paio di anni.

La prossima versione della ISO 10993-18 riporterà informazioni e flowchart molto utili per chiarire l'approccio generale alla caratterizzazione chimica. Inoltre tale caratterizzazione consentirà anche di valutare alcuni effetti biologici come tossicità sistemica subacuta, subcronica, cronica, genotossicità e carcinogenesi andando di conseguenza a ridurre la necessità di eseguire test *in vivo*. Per poter coprire questi effetti biologici la caratterizzazione chimica dovrà essere strutturata in maniera tale da consentire l'identificazione del profilo di estraibili o rilasciabili dal dispositivo; inoltre i dati ottenuti dovranno essere analizzati da un punto di vista tossicologico per valutare il potenziale scenario di esposizione del paziente.

SALA DEL BORGO 1 (PRIMO PIANO) – ORE 10:30/13:00

EURPACK®

LO SVILUPPO DEL PACKAGING SECONDARIO FARMACEUTICO: SOLUZIONI A PROBLEMATICHE COMUNI PER UNA STRATEGIA DI VALORE CONDIVISA

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Sensibilizzare le case farmaceutiche ad un approccio collaborativo ed innovativo dei processi di sviluppo del packaging secondario.

Le nuove sfide pongono i protagonisti principali di fronte alla necessità di raggiungere risultati più articolati e complessi in minor tempo possibile.

Fino ad oggi nella maggioranza dei casi si è applicato un processo sequenziale e non parallelo-cooperativo, con il risultato di dover tornare costantemente su fasi del processo già affrontate o di ritrovarsi a ridosso delle fasi di immissione sul mercato con problematiche ancora aperte.

I promotori del processo sono e rimarranno le case farmaceutiche che potranno mettere allo stesso tavolo sia i produttori di linee di confezionamento che i produttori di packaging.

Lo sviluppo del packaging diventa quindi elemento di maggiore importanza al pari del farmaco stesso.

Durante il workshop verrà presentato un *case history* di un progetto sviluppato tra le aziende Merck Serono, Eurpack e Marchesini.

I partecipanti potranno acquisire informazioni di natura pratica e delle linee guida al fine di evitare i più comuni errori e agire con mentalità rinnovata.

PROGRAMMA

09:30 – 10:30	Registrazione dei partecipanti
10:30 – 11:15	**Innovazione nel processo di sviluppo** • Giuseppe Morese – Merck Serono, Bari
11:15 – 12:00	**Il processo progettuale e produttivo** • Giulio Corteggiani – Eurpack, Aprilia (LT)
12:00 – 12:45	**Le nuove frontiere dell'automazione** • Edoardo Lupi – Marchesini, Bologna
12:45 – 13:00	**Dibattito e conclusione dei lavori**
13:00 – 14:00	***Colazione di lavoro***

INNOVAZIONE NEL PROCESSO DI SVILUPPO

Giuseppe Morese
Merck Serono S.p.A., Modugno (BA)

I requisiti per l'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato prevedono che, tra i molteplici test da eseguire, ci sia anche quello di dimostrare che il packaging sia adeguato a garantire la qualità del farmaco stesso, lungo la sua catena di distribuzione.

Le autorità sanitarie, come pure l'azienda farmaceutica, si aspettano che il confezionamento del farmaco sia adeguatamente testato prima di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo non accadeva in passato. Gran parte dell'attenzione era focalizzata sul principio attivo e alla provata efficacia del farmaco. Molto importante, poi, erano tutti gli aspetti legati alla produzione del farmaco, inclusi i suoi studi di stabilità nel tempo. Nulla o quasi, era, invece, la documentazione a supporto del nuovo farmaco riguardante il suo confezionamento. Quasi come se il confezionamento non avesse alcun impatto sulla sua qualità.

I primi cambiamenti circa l'attezione del confezionamento nello sviluppo di un farmaco si sono avuti quando si sono introdotti dispositivi medicali che avrebbero aiutato il paziente ad assumere il farmaco in maniera semplice e sicura.

Quando si introduce un nuovo farmaco, il difficile per un'azienda farmaceutica è il proiettarsi nel futuro pensando a quali requisiti deve avere il suo confezionamento secondario e terziario, non conoscendo ancora bene le potenzialità e i destinatari del nuovo farmaco, e prevedendo soltanto una stima di consumo dello stesso.

Il farmaco è sensibile alla luce? Quanti flaconi per ogni confezione? Il farmaco dovrà essere usato con dispositivi di iniezione? Il trasporto può rappresentare un rischio?... A queste e a tante altre domande occorre dare una risposta con largo anticipo rispetto alla sottomissione del farmaco alle autorità sanitarie.

Se poi si aggiunge che bisogna sviluppare i materiali di confezionamento senza avere ancora una linea automatica di confezionamento dove confezionare il nuovo farmaco, i dubbi e le domande a cui rispondere diventano veramente tante e difficili con il rischio di sostenere costi non sempre appropriati.

Con questi presupposti è iniziato il nostro viaggio nello sviluppo del packaging...

IL PROCESSO PROGETTUALE E PRODUTTIVO

Giulio Corteggiani
Eurpack, Aprilia (LT)

Lo sviluppo del packaging farmaceutico sta diventando sempre più articolato. I nuovi trend prevedono una forte condivisione di tecniche e conoscenze tra l'industria alimentare, la cosmetica ed il farmaceutico. Non sempre si riescono ad avere tutte le informazioni necessarie nelle prime battute del processo. Le industrie cartotecniche ed i packaging developer devono essere in grado di fornire soluzioni che siano di gradimento agli uffici marketing della committenza ed allo stesso tempo siano producibili industrialmente e confenzionabili su linee automatiche.

La gestione stessa degli artwork e della creatività, deve incastrarsi in un processo di sviluppo delle forme, di scelta dei materiali e delle finiture.

Questi processi paralleli richiedono un coordinamento preciso ed un'alta conoscenza delle tecniche di produzione, oltreché una chiara e precisa comunicazione tra le parti coinvolte. Vedremo le migliori pratiche e gli errori più comuni che possono presentarsi.

Edoardo Lupi
Marchesini Group S.p.A., Pianoro (BO)

Sempre più di frequente i costruttori di macchine automatiche si trovano a dover soddisfare le richieste di macchinabilità di materiali di confezionamento al di fuori dei canonici standard, sia per le richieste provenienti dal marketing del cliente che per necessità legate alle caratteristiche del prodotto (fragile, instabile, irregolare ecc.)

Questo ha reso necessaria la predisposizione di un dipartimento dedicato allo studio e alla realizzazione di materiali di confezionamento che, da una parte abbia un background tecnico delle macchine di confezionamento e, dall'altra, nozioni di cartotecnica e conoscenza delle macchine fustellatrici.

In questo modo si riesce ad avere un'ottima reattività rispetto alle richieste dei clienti avendo modo di realizzare piccole campionature di prova da testare direttamente sulle macchine ed eventualmente proporre modifiche e/o soluzioni alternative.

Questo facilita di molto anche la collaborazione e lo scambio con la cartotecnica fornitrice del cliente con la quale ci si confronta per la verifica delle proprie proposte e una valutazione dei costi per ottenere il miglior compromesso.

SALA DEL PONTE 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:30/13:00

Nelson Labs®
A Sotera Health company

EXTRACTABLES AND LEACHABLES TESTING OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES

FINALITÀ DEL WORKSHOP

The importance of **extractables & leachables** testing for container /closure systems in the pharmaceutical industry has grown considerably in the last few years. This growth was driven by both an increase in global regulatory requirements as well as by well-documented incidents where impurities in the contained drug product – introduced by the container closure system via leaching – were found to beharmful to the patients. For medical devices, ISO10993 - Part 1 now considers **extractables and leachables (chemical characterization)** of the materials of construction as a crucial first step in the biological evaluation process of a medical device, where possible.

The extent of chemical characterization may depend on different variables, such as the nature and duration of body contact, any existing material safety or toxicological data, etc.

This workshop will look at "Extractables & Leachables" from different angles: Definitions, regulatory for Pharma and Medical Device industry, Set-up of an Extractables and Leachables study for pharmaceutical drug products and Medical Devices with a **focus on combination products and case studies**.

PROGRAMMA

Moderatore:
- Anja Cerstiaens – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

09:30 – 10:30 Registrazione dei partecipanti

10:30 – 10:45 **What are extractables and Leachables?**
- Lise Vanderkelen – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

10:45 – 11:15 **Regulatory framework for Pharma & Medical device industry**
- Anja Cerstiaens – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

11:15 – 12:00 **Design of E&L study for Pharma products**
- Anja Cerstiaens – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

12:00 – 12:30 **How to address E&L for Medical Devices and Combination products**
- Lise Vanderkelen – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

12:30 – 12:50 **Case studies**
- Lise Vanderkelen – Nelson Labs Europe, Leuven (B)

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

E' previsto il servizio di traduzione simultanea

WHAT ARE EXTRACTABLES AND LEACHABLES?

Lise Vanderkelen
Nelson, Leuven

Extractables are chemical compounds that can be extracted from medical devices or container/closure system components of a drug product in the presence of an appropriate solvent(s) under relevant extraction condition(s). During an extractables study, the test articles are the individual component/material types, e.g., rubber, plastic or metallic parts or entire devices, which are exposed to relatively vigorous laboratory conditions using appropriate solvents or solvent systems. The extracts are subjected to a range of analytical techniques to identify and quantify individual chemical entities present in the extracts. Hence, the extractable profile of a material will provide a "worst-case" picture of potential leachables levels and will provide information on the safety of the packaging system early in the pharmaceutical development process.

Leachables are chemical compounds that will actually end up in the drug product due to leaching from container/closure system components during storage and/or use of the product. Leachables are often a subset of, or are derived directly or indirectly from extractables. Leachables studies are often conducted later in the pharmaceutical development program, coinciding with stability studies. During a leachables study, the drug product is stored on stability under controlled storage and/or in-use conditions and the levels of leachables are monitored quantitatively at multiple timepoints during the shelf-life of the drug product.

In this presentation is explained how Extractables and leachables (E&L) may potentially affect product safety, quality and/or efficacy.

REGULATORY FRAMEWORK FOR PHARMA & MEDICAL DEVICE INDUSTRY

Anja Cerstiaens
Nelson, Leuven

In the past decades, there has been a change in the scrutiny of the way EMEA or FDA regulators looked at E&L data. They have gradually increased the requirements, not backed up with any official document (Guidance, guideline…) which left the Pharmaceutical Industry in the dark, second-guessing of what the current position and requirements of regulators is to support a submission.

In this presentation, a helicopter view will be given of the current regulatory landscape in terms of E&L requirements. The key factors of success of any given E&L project will be highlighted. Crucial is to understand what regulators really want and aligning the design space of an E&L study to their expectations.

DESIGN OF AN E&L STUDY FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Anja Cerstiaens
Nelson, Leuven

Meeting the development needs and requirements of the pharmaceutical and bio-pharmaceutical industries, analytical testing labs need to be on the forefront with expertise in the field of extractables and leachables testing and state-of –the art technology. Facing the reality of the ever-evolving regulatory landscape raises the bar even more.

To mitigate the potential risk associated with the E&L of a Container closure system for a drug product, a comprehensive and tailored approach is required. In this presentation, the do's and don'ts in setting up Extractables and Leachables studies for pharmaceutical drug products are explained.

HOW TO ADDRESS E&L FOR MEDICAL DEVICES AND COMBINATION PRODUCTS

Lise Vanderkelen
Nelson, Leuven

Drugs are from Venus and Devices from Mars. As a consequence the approach on extractables and leachables is somewhat different because devices aren't drugs and vice versa. In this part of the presentation, the approach on E&L testing according to ISO10993-18 for medical devices will be explained. This presentation will highlight the main differences, the reasons why the approach is different and what the challenges are.

Finally, it can become even more challenging when a drug will meet a device to become a combination product. Now the product has to meet the development needs and requirements of the (bio)pharmaceutical and medical device industries.

CASE STUDIES

Lise Vanderkelen

Nelson, Leuven

When you put theory into practice everything will become clearer. In the last part of the workshop different case studies will be presented to highlight the importance of E&L testing and to demonstrate what the challenges are that we face on a daily basis.

SALA DEL TEMPIO 2 (PIANO TERRA) – ORE 10:20/13:00

ptm consulting Informed decisions for better process.

COMBINATION PRODUCT: PRODOTTO DI COMBINAZIONE O COMBINAZIONE DI PRODOTTI?
Come affrontare lo sviluppo e la documentazione alla luce delle richieste FDA e del Medical Device Regulation

FINALITÀ DEL WORKSHOP

"Combination product" è un termine usato in ambito FDA per identificare prodotti ove esista una combinazione, ad esempio farmaco/medical device, medical device/prodotto biologico, farmaco/prodotto biologico: questi possono essere immessi sul mercato come singola entità o presenti separatamente in un unico packaging.

Nonostante il 21 CFR parte 4 definisca l'ambito GMP da utilizzare in relazione ai Combination Product, la materia rimane ancora di complessa applicazione. Specificamente a livello europeo, questo tipo di prodotti esiste ma non esiste un termine equivalente né relativa normativa specifica. A livello europeo quindi il riferimento è rappresentato dalle norme che regolano il farmaco o dalle norme che regolano i Medical Device (Medical Device Regulation). In questo scenario complesso, la definizione degli studi di sviluppo e registrazione, e la relativa produzione dei documenti di sviluppo e di registrazione, può presentare notevoli difficoltà.

La consapevolezza dell'impatto delle nuove norme su produzioni considerate note e conosciute quali pre-filled syringes (PFS) o pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI), è fondamentale per evitare inefficienze sul percorso di approvazione per il mercato US ed Europeo e garantendo la disponibilità del prodotto ai pazienti.

In un'ottica di espansione strategica, e in previsione di un'armonizzazione dei diversi approcci regolatori internazionali, PTM propone una visione esaustiva dei requisiti per lo sviluppo e l'immissione sul mercato dei Combination Product, a partire dal Design Control e il Management Responsibility, fino al processo di Risk Management e l'integrazione nel Quality System aziendale.

Forte di una pluriennale esperienza sia in training che in progetti internazionali sui Combination Product, PTM Consulting intende presentare un approccio incentrato sia su aspetti strategici quali il Management Responsibility sia su aspetti più operativi, quali la creazione di un Quality System lato device che includa il Design Control, la sua documentazione e la successiva integrazione con il Quality System della parte farmaco.

Il workshop organizzato da PTM, partendo da aspetti normativi e relativi impatti sul Quality System in ambito Combination Product, offre una panoramica esaustiva basandosi su una casistica diversificata: pre-filled syringes, auto injector, inalatori DPI e pMDI saranno i diversi scenari di progetto illustrati da PTM attraverso i case history presentati.

ptm consulting Informed decisions for better process

SALA DEL TEMPIO 2 (PIANO TERRA) – ORE 10:20/13:00

PROGRAMMA

Moderatore:
- Marco Gentile – AFI – Dompé Farmaceutici, Milano

09:30 – 10:20 Registrazione dei partecipanti

10:20 – 10:30 **Apertura lavori**
- Marco Gentile – AFI – Dompé Farmaceutici, Milano

10:30 – 11:10 **Design Control, what else? Introduzione al frame regolatorio dei Combination Products**
- Paolo Mazzoni – PTM Consulting, Sant'Ilario d'Enza (RE)

11:10 – 11:40 **La sfida dell'integrazione dei Combination Products nel Quality System aziendale**
- Lorella Pagliani – PTM Consulting, Sant'Ilario d'Enza (RE)
- Marinella Capuzzi – Italfarmaco, Milano

11:40 – 12:10 **CMO: customer qualification. Come partire con il piede giusto**
- Francesca Speroni – PTM Consulting, Sant'Ilario d'Enza (RE)

12:10 – 12:40 **Componenti off the shelf: come gestirli?**
- Edoardo Mora – PTM Consulting, Sant'Ilario d'Enza (RE)

12:40 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**
- Marco Gentile – AFI – Dompé Farmaceutici, Milano

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

DESIGN CONTROL, WHAT ELSE? INTRODUZIONE AL FRAME REGOLATORIO DEI COMBINATION PRODUCTS

Paolo Mazzoni
PTM Consulting S.r.l, Sant'Ilario d'Enza (RE)

Combination Product è un termine usato in ambito FDA per identificare prodotti ove esista una combinazione, ad esempio farmaco/medical device, medical device/prodotto biologico, farmaco/prodotto biologico: i Combination Product (CP) possono essere immessi sul mercato come singola entità o presenti separatamente in un unico packaging.

In accordo al 21 CFR Part 4, tra le norme che devono essere introdotte nel Sistema Qualità di un'azienda farmaceutica per lo sviluppo e la commercializzazione di un Combination Product, alcune sono di ambito produttivo (i.e. Purchasing controls (820.50); Corrective and preventive actions (820.100)) altre impattano sull'aspetto gestionale (Management responsibility (820.20)) mentre il Design Control (820.30) riguarda l'aspetto di progettazione, o più propriamente, la capacità di progettare un prodotto adeguato allo scopo.

Il Design Control è forse la parte, apparentemente, più lontana dall'approccio normalmente utilizzato per lo sviluppo di un farmaco. In realtà il Design Control si sposa perfettamente con l'approccio del Quality by Design in cui si richiede di progettare la qualità di un farmaco a partire dalle prime fasi di sviluppo. Analogamente, il Design Control si propone di fornire gli strumenti di controllo di un device, che in questo caso si devono sposare con le richieste qualitative di un prodotto farmaceutico, ed anzi deve essere integrato nelle sue fasi di sviluppo armonizzando gli attributi critici per la qualità di entrambi per un unico scopo.

L'intervento mira a presentare i requisiti e gli aspetti regolatori dei Combination product; inoltre verranno discussi i punti di contatto tra QbD e Design control per rendere i processi dei diversi componenti del CP allineati e focalizzati all'obiettivo della qualità del prodotto finito.

LA SFIDA DELL'INTEGRAZIONE DEI COMBINATION PRODUCTS NEL QUALITY SYSTEM AZIENDALE

Lorella Pagliani[1], Marinella Capuzzi[2]

[1] PTM Consulting S.r.l, Sant'Ilario d'Enza (RE)

[2] Italfarmaco S.p.A., Milano (MI)

Come è possibile realizzare un corretto ed efficace inserimento della gestione della produzione dei Combination Product (CP) nel Quality System (QS) aziendale?

La produzione farmaceutica regolamentata dalle cGMP, nel momento in cui inserisce tra i suoi prodotti un Combination Product, si trova a dover gestire nuovi componenti, i.e. i Device Constituent part (DCP), la cui produzione deve essere garantita in conformità a specifici requisiti cGMP. Per tale ragione si deve altresì affrontare la necessità di integrare con nuovi approcci il Sistema Qualità esistente al fine di assicurare che lo sviluppo e la produzione del Combination Product finito siano gestiti in accordo ai principi descritti nella Guidance For Industry and FDA Staff "Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products".

Il Sistema Qualità del titolare del prodotto finito destinato al mercato dovrà essere opportunamente integrato secondo gli approcci streamlined. In particolare, dovranno essere definiti: i) la responsabilità, a livello dirigenziale di gestione generale di tutta la supply chain; ii) la strategia di selezione, valutazione e qualifica dei fornitori; iii) il controllo sulla progettazione e sul Sistema Qualità dei diversi partecipanti alla supply chain tramite la definizione di specifici agreement. Il Sistema Qualità dovrà essere adeguato a stabilire i requisiti complessivi del CP documentandone gli output e dovrà essere rivalutato periodicamente per idoneità ed efficacia.

L'intervento mira a presentare le modalità di aggiornamento del QS al fine di garantire la progettazione e la produzione di un Combination Product in conformità ai requisiti regolatori vigenti.

CMO: CUSTOMER QUALIFICATION. COME PARTIRE CON IL PIEDE GIUSTO

Francesca Speroni[1]

[1] PTM Consulting S.r.l, Sant'Ilario d'Enza (RE)

Il mercato dei Combination Product rappresenta una sfida importante per le realtà dei Contract Manufacturing Organization (CMO). Infatti, la CMO è un attore molto spesso fondamentale nella supply chain del prodotto finito ma, non essendo l'applicant che si occupa della registrazione, può incontrare diverse difficoltà sia nella gestione del prodotto stesso che nella gestione del rapporto con il cliente in termini di informazioni e responsabilità che devono essere più o meno condivise.

E' fondamentale quindi per la CMO identificare correttamente non solo il tipo di prodotto che viene introdotto, ma anche il tipo di richiesta che viene fatta e le sue modalità implementative. La Customer qualification nasce come lo strumento che la CMO può adottare in primis per potere interpretare in maniera corretta le necessità del proprio cliente, e il grado di coinvolgimento che le viene richiesto per il prodotto in oggetto. Questo strumento infatti si configura come una checklist fondamentale per identificare in maniera corretta le responsabilità GMP lungo la supply chain e costruire quindi un Quality Agreement adeguato ad accompagnare il contratto commerciale. I benefici di questo strumento sono immediati a fronte dell'introduzione e gestione del nuovo prodotto ma non solo: anche a lungo termine infatti, questo strumento permette di evitare di affrontare deficiency più o meno gravi durante l'approvazione del prodotto da parte di FDA.

L'intervento mira a presentare l'approccio sviluppato per potere sostenere le CMO nei contatti con i clienti sin dai primi step commerciali.

COMPONENTI OFF THE SHELF: COME GESTIRLI?

Edoardo Mora
PTM Consulting S.r.l, Sant'Ilario d'Enza (RE)

Il passaggio da Container Closure System (CCS) a Device Constituent Part (DCP) di un Combination Product non è solamente un cambio lessicale, ma implica per le aziende farmaceutiche una diversa impostazione da intraprendere durante lo sviluppo e nel lifecycle del prodotto, acquisendo nuove terminologie, strumenti di lavoro ed adeguando il proprio Sistema Qualità. Inoltre, e soprattutto, questo passaggio richiede un'attenta valutazione circa la strategia con cui approcciare lo sviluppo di un DCP, avendo essa un impatto rilevante sugli sforzi da intraprendere oltre che sui rapporti con i partner esterni coinvolti.

A fronte di una strategia ricorrente e consolidata di non sviluppare un DCP ex-novo ma di utilizzare quanto disponibile sul mercato, ci sono delle conseguenze operative di cui tenere conto. Come già chiarito dalla Guidance For Industry and FDA Staff "Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products" (*If a finished device [..] product is purchased, the combination product manufacturer is not required to retrospectively "design" that constituent part with respect to such previously reviewed characteristics*) un'azienda farmaceutica che decide di acquistare sul mercato componenti di un device, limitandosi ad assemblarli, può disporre di un percorso semplificato di implementazione del Design Control, nei limiti delle proprie responsabilità dirette. Questo permette di ottimizzare le risorse per l'implementazione del piano di sviluppo e delle sue relative attività, quali la valutazione del rischio, i test sperimentali e le successive strategie di controllo lungo la supply chain, ma implica la costruzione di una stretta collaborazione con i fornitori, la cui criticità è direttamente proporzionale alla complessità e alle funzionalità richieste da detti componenti.

L'intervento mira a presentare quali siano le conseguenti implicazioni tattiche ed operative in accordo con questa strategia, portando inoltre all'attenzione il caso di un pMDI (pressurized Metered Dose Inhaler).

SALA DEL BORGO 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:20/13:00

RIGEL
Life Sciences

IL MONITORAGGIO PARTICELLARE IN CONTINUO ENTRA IN UNA NUOVA FASE 2.0: LE PRESTAZIONI PIÙ SPINTE RICHIESTE DALLE RECENTI NOVITÀ REGOLATORIE PORTANO ALLA NECESSITÀ DI SISTEMI DI NUOVA GENERAZIONE

FINALITÀ DEL WORKSHOP

L'obbligo regolatorio del monitoraggio particellare in continuo nelle produzioni asettiche è uno degli aspetti maggiormente attenzionati da parte del legislatore negli ultimi anni. Basti osservare che si è passati dalle poche righe nell'Annex 1 del 2003 agli otto paragrafi in quello del 2008, fino ad una intera sezione ad esso dedicata nell'ultima versione di tale normativa. In mezzo, un passaggio decisivo è stato costituito dalla ISO 14644-2:2015, ovvero un documento che ha spostato lo scopo stesso del monitoraggio, non più inteso come una estensione su base continuativa della verifica dei limiti di classe, quanto piuttosto come una costante osservazione delle prestazioni della cleanroom, al fine di rilevare ogni minima alterazione che potrebbe costituire un pericolo per la qualità del prodotto.

Il più grande elemento di novità portato dalla ISO 14644-2:2015 è costituito da delle basi scientifiche particolarmente solide, che hanno delineato il monitoraggio come una attività dotata di identità propria, del tutto scollegata dalla classificazione, deputata a consentire all'utilizzatore un costante controllo in tempo reale delle condizioni di pulizia della propria cleanroom.

Tutto questo porta ad una svolta tecnologica, in quanto i sistemi di monitoraggio di prima generazione, fino ad oggi utilizzati sistematicamente per il rilascio dei lotti di prodotti sterili, andranno inevitabilmente in obsolescenza. Dovranno essere rimpiazzati da sistemi di seconda generazione in grado di assicurare la necessaria rapidità di risposta nei confronti di eventi imprevisti, unita ad un generale approfondito controllo della cleanroom.

Il primo beneficiario della svolta è innegabilmente colui che si trova nella posizione terminale della catena di fiducia della produzione di un farmaco, ovvero il paziente. Un sistema di monitoraggio di nuova generazione consente infatti di identificare in maniera straordinariamente precisa quali siano i prodotti che potrebbero essere stati soggetti a contaminazione.

Ma un ulteriore beneficiario è anche il produttore farmaceutico, in quanto la precisione e l'accuratezza del nuovo sistema di monitoraggio consente di isolare le situazioni realmente rischiose, evitando tutti quei presunti fuori limite in realtà innocui, che sono causa di gravi diseconomie nella produzione.

Il workshop si conclude con l'aspetto in assoluto più pratico. Dopo, infatti, che sono stati esaminati gli aspetti regolatori, quelli teorici e quelli applicativi, il culmine è costituito da un esame di casistiche tratte da situazioni reali: la gestione delle problematiche e degli allarmi secondo le strategie Thermo Fischer. L'esame sarà di tipo interattivo e il pubblico sarà stimolato a partecipare alla discussione con la moderazione della Dr.ssa Antonella Martignoni.

RIGEL Life Sciences

SALA DEL BORGO 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:20/13:00

PROGRAMMA

Moderatore:
- Giovanni Bini – Rigel Life Sciences, Roma
- Antonio Rachini – Rigel Life Sciences, Roma

09:30 – 10:20 Registrazione dei partecipanti

10:20 – 10:25 **Benvenuto e presentazione del workshop**
- Antonio Rachini – Rigel Life Sciences, Roma

10:25 – 10:45 **Introduzione: l'evoluzione storica del monitoraggio particellare in continuo in clean room**
- Antonio Rachini – Rigel Life Sciences, Roma

10:45 – 11:15 **Ispezioni GMP: le deviazioni ricorrenti negli impianti farmaceutici di produzione sterile**
- Fernanda Ferrazin – Consulente

11:15 – 12:00 **Fondamenti teorici: analisi critica delle tecniche di misura e valutazione dei dati**
- Antonio Febo – Ricercatore Senior Associato Consiglio Nazionale delle Ricerche

12:00 – 12:25 **Salto generazionale dei sistemi di monitoraggio - analisi dei requisiti prestazionali**
- Diego Bompadre – Rigel Life Sciences, Roma

12:25 – 12:50 **Case history: esempi reali di problematiche connesse con l'utilizzo di un sistema di monitoraggio di vecchia generazione**
- Diego Bompadre – Rigel Life Sciences, Roma
- Antonella Martignoni – Patheon by Thermo Fisher Scientific, Ferentino (FR)

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

INTRODUZIONE: L'EVOLUZIONE STORICA DEL MONITORAGGIO PARTICELLARE IN CONTINUO IN CLEAN ROOM

Antonio Rachini
Rigel Life Sciences, Roma

Il monitoraggio particellare nelle aree più pulite delle produzioni asettiche è divenuto ufficialmente un requisito di legge europeo 16 anni fa con l'entrata in vigore dell'Annex 1 del 2003. Prima di allora era già talvolta utilizzato come una buona pratica di controllo delle condizioni di asetticità in produzione, pure in assenza di requisiti regolatori specifici, fino dai primi anni 90 del XX secolo. Ci si trova, pertanto, di fronte ad una tipologia di impianto la cui storia è oramai quasi trentennale.

In tutto questo tempo, sia l'evoluzione tecnologica che, parallelamente, quella regolatoria, sono state contraddistinte da consistenti cambiamenti, al punto che il tempo di medio di obsolescenza di questa tipologia di sistemi è risultato moderatamente basso.

Questa tendenza si è negli ultimi anni accentuata, in corrispondenza di una netta accelerazione regolatoria. Se, infatti, i primi impianti di monitoraggio hanno avuto una vita media anche di 10-15 anni, oggi che siamo in prossimità di un nuovo ricambio generazionale non è improbabile che sistemi con pochi anni di vita possano a breve risultare tecnologicamente e regolatoriamente obsoleti.

Non è detto che tale accelerazione prosegua indefinitamente: pare, anzi, ragionevole supporre che la prossima svolta tecnologico-regolatoria possa essere quella che indirizzi definitivamente verso la maturità, con conseguente progressiva stabilizzazione.

ISPEZIONI GMP: LE DEVIAZIONI RICORRENTI NEGLI IMPIANTI FARMACEUTICI DI PRODUZIONE STERILE

Fernanda Ferrazin

Consulente – former GMP Senior Inspector AIFA/EMA

La nuova versione dell'Annex 1 delle GMP, che tiene conto delle Norme ISO 14644-1 e 2 del 2015, sta comportando la necessità di adottare un approccio diverso e più ampio e preciso rispetto al passato per chiunque produca in ambienti classificati e non necessariamente solo prodotti sterili.

Infatti il nuovo Annex 1 sottolinea la differenza tra classificazione iniziale degli ambienti ed il successivo monitoraggio, che deve garantire la qualità dell'aria delle diverse aree farmaceutiche classificate, sia "in operation" che "at rest", a garanzia della qualità dei prodotti fabbricati.

La presentazione riguarda una rassegna delle più recenti e ricorrenti deviazioni riscontrate dagli

Ispettori sia nelle aree tipicamente "sterili", classe "A" e "B", che nelle classi inferiori.

In più di qualche caso, è stata constatata l'omissione delle verifiche "in operation" nella fase iniziale di "qualifica ambientale" nelle classi "C" ed un approccio discutibile, se non errato, per il monitoraggio ambientale effettuato nelle diverse classi.

Pertanto anche le produzioni "non obbligatoriamente sterili" di prodotti finiti e di sostanze attive, produzioni che vengono tipicamente effettuate in ambienti di classe "C", comportano la necessità di tenere conto delle indicazioni contenute nell'Annex 1 e nelle Norme ISO 14644, soprattutto la 2, in particolare per ciò che riguarda il monitoraggio ambientale successivo alla qualifica iniziale, al fine di assicurare l'effettivo continuo miglioramento aziendale ed il doveroso adeguamento al progresso tecnico.

FONDAMENTI TEORICI: ANALISI CRITICA DELLE TECNICHE DI MISURA E VALUTAZIONE DEI DATI

Antonio Febo
Ricercatore Senior Associato Consiglio Nazionale delle Ricerche

Storicamente, il monitoraggio particellare è stato affrontato andando a mutuare le tecniche utilizzate per la classificazione degli ambienti, semplicemente estendendole su base continuativa. Questo ha comportato, in particolare, l'utilizzo di tempi di osservazione relativamente lunghi, quali il minuto o addirittura i 35 minuti, e l'utilizzo del numero di particelle quale parametro fondamentale da sottoporre a misurazione.

Questo approccio è perfettamente idoneo allo scopo della classificazione, ovvero la determinazione del livello di contaminazione di fondo dell'ambiente a contaminazione controllata. Ma nel caso del monitoraggio la necessità primaria è la capacità di osservare rapide variazioni nei livelli di concentrazione particellare tali da compromettere la qualità dello stato di contaminazione. Pertanto, il trasferimento acritico delle procedure e delle metodologie utilizzate in classificazione ha significato l'utilizzo di tecniche inadatte allo scopo, determinando una serie di equivoci e paradossi che hanno avuto come dirette conseguenze: un uso improprio dei sensori particellari, una errata valutazione del livello di rischio, una perdita di efficienza produttiva.

Occorre allora ripristinare un legame diretto fra il mondo della conoscenza teorica e il mondo produttivo. Occorre, in sostanza, elaborare tecniche di misura e di valutazione dei dati per il monitoraggio a partire da analisi fisico-teoriche specifiche.

Fortunatamente, questo è quello che è accaduto con la versione 2015 della ISO 14644-2, che, in quanto standard ISO, non può evidentemente contenere un trattato di fisica teorica; ma fissa dei requisiti e suggerisce delle metodologie che sono chiaramente ispirate ad analisi teoriche dedicate.

SALTO GENERAZIONALE DEI SISTEMI DI MONITORAGGIO: ANALISI DEI REQUISITI PRESTAZIONALI

Diego Bompadre
Rigel Life Sciences, Roma

Con l'avvento della ISO 14644-2:2015 e del nuovo Annex 1 si sta raggiungendo la maturità dei sistemi di monitoraggio particellare dal punto di vista regolatorio. Per il produttore farmaceutico si impone pertanto una analisi dei propri sistemi per capire quanto siano in linea con le mutate esigenze. Si deve, in sostanza, capire la capacità dei propri sistemi di rispondere alle nuove esigenze: qualora non siano in linea, occorre capire se siano eventualmente modificabili senza dismetterli; oppure, qualora un revamping non sia possibile o non sia conveniente, occorre capire quali siano gli elementi salienti da fissare chiaramente nella User Requirements Specification del nuovo sistema, in modo da garantirsi l'acquisto di una tecnologia perfettamente in grado di assolvere al proprio compito, allungandone il più possibile l'aspettativa di vita e massimizzando il ritorno dell'investimento.

Alcuni elementi sono da sottoporre a profonda attenzione, non limitandosi ad enunciati superficiali, ma andando ad esaminare in dettaglio la strategie e le metodologie che il sistema implementa. In particolare:

- la strategia di controllo in tempo reale, con particolare riferimento all'efficacia di tale strategia
- quando applicata agli eventi rari (es. particelle > 5 µm in classe A);
- le strategie implementabili per stabilire i livelli di allerta e di azione;
- le metodologie di reportistica.

Case history: esempi reali dell'efficacia del monitoraggio in situazioni analoghe da parte di un sistema di nuova generazione rispetto ad un sistema di vecchia generazione

Il workshop si conclude con l'aspetto in assoluto più pratico. Dopo, infatti, che sono stati esaminati gli aspetti regolatori, quelli teorici e quelli applicativi, il culmine è costituito da un confronto pratico, su dati reali, di un sistema di vecchia generazione con un sistema di nuova generazione.

Il confronto rende evidente come il salto generazionale determini un radicale cambiamento nel comportamento del sistema di monitoraggio. Oltre all'evidente beneficio per il paziente, in quanto il sistema di nuova generazione risulta perfettamente in grado di evidenziare ogni possibile contaminazione, anche di brevissima durata, si noterà anche un consistente beneficio per la produzione.

Sarà, infatti, chiarissimo come un sistema di vecchia generazione determini l'insorgenza di un elevatissimo numero di allarmi, non dovuti a reali stati di contaminazione, ma dovuti all'improprietà delle metodologie utilizzate, risultato della trasposizione al monitoraggio delle procedure tipiche della classificazione. Per contro, il sistema di nuova generazione è perfettamente in grado di riconoscere i soli episodi di possibile contaminazione, separandoli dalla moltitudine di situazioni falsamente rischiose.

SALA DEI BASTIONI (PRIMO PIANO) – ORE 10:10/13:00

25th S-IN soluzioni informatiche

INFORMATICA NELLO SVILUPPO DEL FARMACO: SOLUZIONI PER UN ECOSISTEMA ARTICOLATO

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Questo workshop ha l'intento di presentare alla comunità scientifica alcune recenti soluzioni informatiche atte a risolvere i problemi che nascono nella gestione della pipeline di sviluppo di un farmaco e nella gestione dei partner esterni (CROs/CDMOs).

Queste esigenze riguardano soprattutto lo scambio di dati, la ricerca d'informazioni, la reportistica e richiedono l'adozione di soluzioni in grado di velocizzare tutte le operazioni ripetitive e a basso valore aggiunto, che impattano sui tempi del time-to-market.

Un tratto distintivo dell'industria farmaceutica è quello dell'eterogeneità e dell'elevata quantità dei dati generati nel corso della ricerca e sviluppo: strutture chimiche, dati analitici e metadati. In questo ecosistema complesso la sfida è di costruire una piattaforma collaborativa centralizzata in cui i diversi dati siano omogenei, facilmente ricercabili e facilmente fruibili agli utenti o ad applicazioni software esterne.

Le applicazioni che saranno presentate, anche con il contributo di un'importante azienda farmaceutica italiana (Angelini Acraf) supportano la gestione di dati eterogenei provenienti da strumenti analitici di vendor diversi, ad esempio LC-UV/MS, GC-MS, NMR, UV-IR, NIR, DSC/TGA, strutture chimiche e metadati. Di particolare interesse la recente soluzione ACD/Luminata, in grado di supportare tutti gli attori coinvolti nell'identificazione e controllo delle impurezze derivanti dallo sviluppo di processo, facilitando la collaborazione tra chimici di processo ed analitici e creando le basi per una gestione condivisa della conoscenza dei processi di sintesi.

Il workshop si articolerà su quattro presentazioni e una tavola rotonda conclusiva. Gli argomenti presentati saranno: gestione delle impurezze, sviluppo di metodi cromatografici, database per spettroscopia e altri dati analitici, disegno, sviluppo e implementazione di un progetto a livello corporate. Il partner tecnico-scientifico scelto per affiancarci in questo workshop è ACD/Labs (www.acdlabs.com), uno tra i più importanti fornitori di software scientifico in campo analitico per le organizzazioni coinvolte in attività di ricerca e sviluppo farmaceutico. La tecnologia a livello Enterprise permette l'automazione della caratterizzazione molecolare, dello sviluppo del prodotto e facilita la gestione dell'informazione chimica in modo "intelligente".

25th S·IN soluzioni informatiche

SALA DEI BASTIONI (PRIMO PIANO) – ORE 10:10/13:00

PROGRAMMA

Moderatori:
- Luca Sartori – S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza
- Peter Russell – Advanced Chemistry Development - ACD/Labs (UK)

09:30 – 10:10 Registrazione dei partecipanti

10:10 – 10.20 **Introduzione**
- Luca Sartori – S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

10:20 – 10:45 **Gestione delle impurezze**
- Joe Di Martino – Advanced Chemistry Development - ACD/Labs, Toronto, Ontario (Canada)

10:45 – 11:15 **Sviluppo metodi cromatografici mediante disegno sperimentale**
- Peter Russell – Advanced Chemistry Development - ACD/Labs (UK)

11:15 – 11:45 **Modalità di gestione delle informazioni provenienti da dati analitici e spettroscopici**
- Rossella Baldin – S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

11:45 – 12:15 **Angelini Acraf: un esempio di integrazione di dati biologici, chimici, fisici e analitici**
- Rosella Ombrato – Angelini Acraf, Pomezia (RM)

12:15 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

GESTIONE DELLE IMPUREZZE: STRUMENTI DI SUPPORTO ALLE DECISIONI NEI PROGETTI "CMC" E DI SVILUPPO DI PRODOTTO

Joe Di Martino

Advanced Chemistry Development - ACD/Labs, Toronto, Ontario (Canada)

I centri di ricerca e sviluppo delle industrie farmaceutiche fanno grande affidamento sui dati analitici, inerenti alla caratterizzazione di materiali e processi, che servono a portare sui mercati prodotti innovativi.

Anche se si tratta di dati in formato digitale, la loro analisi ed integrazione diventa una sfida chiave quando è necessario ottenere una interpretazione coerente, corretta e completa da un insieme di dati complessi provenienti da diverse fonti. Ne è un esempio la gestione delle impurezze, che è essenziale nello sviluppo di nuovi farmaci. Un'enorme quantità di dati viene raccolta, molti dei quali per tracciare le impurezze, durante lo sviluppo di processo.

I dati analitici sono utilizzati per controllare la qualità del processo, per stabilire la purezza del principio attivo (API), e come prova a supporto di un'efficace strategia di controllo nei confronti degli enti regolatori. Mentre i dati di sintesi sono archiviati su quaderni elettronici, le informazioni analitiche che vi sono associate, utilizzate per monitorare il "carry-over" delle impurezze e calcolare il loro "purge factor", sono normalmente trasferite in Excel: questo trasferimento di dati analitici in Excel richiede lunghe trascrizioni manuali ed è soggetto alla possibilità di errore.

Luminata permette ai team di progetto di sviluppare strategie di controllo più efficienti e di supportare le decisioni attraverso il calcolo del "purge factor" delle impurezze di processo direttamente dai cromatogrammi. Luminata è conforme alle linee guida sull'integrità dei dati e ne permette il re-processamento, il reporting e il riutilizzo in tutto il ciclo di vita del prodotto, favorendone la condivisione tra diverse sedi e organizzazioni. Inoltre Luminata è un valido supporto per prendere decisioni in progetti di "Chemistry Manufacturing Control" o di sviluppo del prodotto.

SVILUPPO METODI CROMATOGRAFICI MEDIANTE DISEGNO SPERIMENTALE

Peter Russell

Advanced Chemistry Development - ACD/Labs (UK)

Gli esperti di cromatografia affrontano obblighi, imposti dagli enti regolatori, che sono in crescita e sono chiamati ogni giorno a giustificare ogni decisione che sia presa durante il processo di sviluppo dei metodi cromatografici. Un esempio specifico è la gestione del controllo delle impurezze, che si basa sulla corretta separazione delle medesime dal principio attivo, e il continuo miglioramento dei metodi.

Le soluzioni software attualmente a disposizione degli esperti di cromatografia non sono in grado di collegare tutti i dati inerenti lo sviluppo del metodo cromatografico per un principio attivo con la struttura chimica o la via di sintesi. Tutte queste informazioni devono essere riesaminate insieme per costruire un'efficace strategia di controllo delle impurezze.

Inoltre gli enti regolatori internazionali promuovono il "Quality-by-Design" (QbD) nello sviluppo farmaceutico per supportare la gestione del rischio. Se il QbD può portare importanti benefici a lungo termine, la gestione della mole di dati prodotti ha un impatto notevole sui gruppi dedicati allo sviluppo analitico.

Durante l'intervento discuteremo di soluzioni per l'ottimizzazione dei metodi, che permettono di applicare i principi del QbD garantendo la selezione razionale delle condizioni iniziali, l'impostazione della strategia di sviluppo e la valutazione dei risultati sperimentali ottenuti nelle fasi di screening, ottimizzazione e robustezza.

Inoltre, la combinazione di strumenti per la predizione di proprietà chimico-fisiche assieme a strumenti di ottimizzazione del disegno sperimentale, aiuta a snellire lo sviluppo di metodi cromatografici e realizzare separazioni più efficienti.

MODALITÀ DI GESTIONE DELLE INFORMAZIONI PROVENIENTI DA DATI ANALITICI E SPETTROSCOPICI

Rossella Baldin
S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

L'eterogeneità di dati prodotti in ambito analitico e spettroscopico porta ad affrontare la sfida di come estrarre, riutilizzare e valorizzare l'informazione prodotta. La varietà di tecniche e di strumenti utilizzati nelle fasi di sviluppo di un farmaco genera una grande quantità di dati, spesso in formati diversi, che nascono e si esauriscono all'interno di una singola attività circoscritta e limitata nel tempo. Inoltre, anche all'interno della stessa attività può essere difficile recuperare le singole informazioni sparse in svariati "repository" per guidare decisioni strategiche o più semplicemente per produrre report in tempi brevi e privi di errori. Per questo motivo, avere a disposizione una piattaforma collaborativa centralizzata in cui è possibile organizzare, confrontare e incrociare dati che nascono eterogenei, porta un elevato valore aggiunto alla "pipeline" di sviluppo del farmaco in termini di tempo, qualità e risultati ottenuti.

La modalità più efficiente di gestione delle informazioni deriva dallo specifico contesto aziendale in cui, ad esempio, per un fornitore di servizi (Contract Research Organization – CRO), può essere prioritario velocizzare l'identificazione di impurezze sfruttando i dati storici e la produzione di report automatizzati ad elevato standard qualitativo rispettando la "data integrity". In contesti più prettamente di ricerca e sviluppo, invece, diventa prioritario dare una struttura logica a tutti i dati prodotti nel ciclo di vita di una molecola, siano essi analitici, di sintesi o proprietà chimico-fisiche, per poter avere sempre una visione globale e aggiornata di tutte le informazioni prodotte e poter guidare i successivi passi nella scoperta e sviluppo di un farmaco.

CHEMICAL REGISTRATION AND COMPOUND MANAGEMENT SYSTEM

Rosella Ombrato
Angelini Acraf, Pomezia (RM)

One of the successful keys for creating competitive advantage in pharma R&D is the capability to generate new knowledge and transfer it across various levels of the organization.

The traditional data analysis, based on direct dealing with the data, is not scalable when large data points need to be analysed. This massive growth in data has generated an urgent need for new tools and techniques that can intelligently and automatically transform the processed data into useful information and knowledge.

Medium and large organizations have started to develop new technologies to leverage data resources to enhance their decision making.

Amongst the most important informatics systems built and implemented there is the chemical registration and compound management system.

Once the chemist has synthesized, purified and characterized a compound, the likely next step will be to assign the compound its unique corporate identifier so that the compound and its associated properties, assay results, samples, etc. can be properly and consistently tracked, stored, retrieved and analysed to drive the research of new leads.

For this reason, a suitable database solution is requested to collect data and to support the different units involved in the R&D's workflows.

Given the large, extremely diversified and complex amount of data, coming from the many different scientific areas involved in new drug research and development, it is of paramount importance to have a centralized, consistent, up-to-date database for the storage, organization and retrieval of all the data belonging to each new compound.

For these reasons, Angelini RR&D department is implementing a drug discovery informatics platform based on ACD/Spectrus DB technology able to provide scientists with tools that allow them make informed, data-driven decisions. Specifically, over 6000 chemical lots with almost 18000 experimental data points have been uploaded so far.

The platform is based on a single logical database with referential integrity guaranteed by registration process and internal procedures. The designed solution assures that all data are reliable, and no mismatches are possible.

The data are post-processed to build a data warehouse system that represents the repository where the information useful for the activities are stored. Tools for interactive data visualization and analysis solution for scientific decision support are integrated. They provide the data manipulation, statistical analysis and sophisticated plotting capabilities required to explore and understand any complexity and size of data.

Uno dei fattori di successo per generare vantaggio competitivo nella ricerca e sviluppo in ambito farmaceutico è la capacità di creare nuova conoscenza e diffonderla nell'organizzazione a diversi livelli. L'approccio tradizionale nell'analisi dati diretta, da ogni singola fonte, non è scalabile in caso di grandi quantitativi di dati. Questa enorme crescita dei dati ha generato la necessità di nuovi strumenti e tecniche che possano trasformare in modo automatico ed intelligente i dati processati in informazioni utili. Le organizzazioni medio-grandi hanno iniziato a sviluppare nuove tecnologie per utilizzare i dati a proprio vantaggio e migliorare i processi decisionali. Tra i più importanti sistemi informatici realizzati e implementati vi sono gli strumenti per la registrazione chimica e la gestione dei composti. Una volta che il chimico ha sintetizzato, purificato e caratterizzato un composto, è plausibile che il passo successivo sia assegnare al composto il suo codice identificativo unico (Corporate_ID), in modo che il composto e le sue proprietà chimico-fisiche, i risultati dei saggi, i campioni ecc., possano essere tracciati correttamente e uniformemente, archiviati, recuperati e analizzati per guidare la ricerca di nuovi leads. Pertanto un software adeguato è necessario per raccogliere i dati e supportare le diverse Aree coinvolte nei Progetti di ricerca e sviluppo. Poiché la quantità di dati provenienti dalle Aree scientifiche è grande, estremamente diversificata e complessa, è di fondamentale importanza poter contare su un database centralizzato, coerente e aggiornato, per l'archiviazione, l'organizzazione ed il recupero di tutti i dati che appartengono ad ogni nuovo composto. Per questi motivi il dipartimento di R&D di Angelini sta implementando una piattaforma informatica di drug discovery basata sulla soluzione ACD/Spectrus DB, in grado di fornire ai ricercatori gli strumenti che permettono loro di prendere decisioni sulla base delle informazioni e dei dati. Nello specifico, finora sono stati caricati più di 6000 lotti con circa 18000 dati sperimentali. La piattaforma è basata su un singolo database in cui l'integrità referenziale sia garantita dal processo di registrazione e da procedure interne. La soluzione così progettata assicura che tutti i dati siano affidabili e che non vi sia possibilità di discrepanze. I dati vengono post- processati per creare un data warehouse che rappresenta il repository dove sono depositate le informazioni utili per le diverse attività. Sono stati integrati strumenti per la visualizzazione interattiva dei dati e soluzioni di analisi finalizzate al supporto delle decisioni scientifiche. Questi tools forniscono sistemi sofisticati di manipolazione dati, di analisi statistiche e di pianificazione, necessari per esplorare e comprendere la complessità e la dimensione di ogni set di dati.

SALA DELLA MARINA 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

SIEMENS

L'EVOLUZIONE DIGITALE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA: LE NUOVE SOLUZIONI DELL'INDUSTRIA 4.0 PER L'INTERA CATENA DEL VALORE

FINALITÀ DEL WORKSHOP

La trasformazione digitale sta cambiando il mondo. L'elevata disponibilità di dati e l'avvento di nuove tecnologie consentono un'ottimizzazione dei processi produttivi e manutentivi la cui efficienza, flessibilità, time to market e qualità sono i pilastri su cui si basa l'intera catena del valore. Fornire soluzioni digitali in ogni sua fase, dalla progettazione del prodotto alla progettazione del processo, dall'ingegnerizzazione e messa in servizio e funzionamento, permette una maggiore reattività ai cambiamenti del mercato, una produttività e qualità aumentata con una conseguente maggiore redditività.

Siemens è in grado di coprire tutti gli aspetti che riguardano il processo produttivo: meccanica, automazione e software. Conoscendo a fondo tutti e tre i campi è in grado di realizzare un 'digital twin' per la progettazione, gestione e ottimizzazione della produzione, trasponendo nel mondo virtuale non solo le caratteristiche del prodotto, ma anche le sue performance.

Con questi presupposti, la fabbrica digitale del futuro, permette di ridurre le distanze tra R&D e produzione, con un controllo intelligente del processo produttivo e un'ottimizzazione del flusso di lavoro mediante standard modulari ed efficaci, secondo i principi della continuous manufacturing, con un rilascio dei batch efficace e sicuro e una verifica continua del prodotto.

L'ottimizzazione dei processi produttivi, grazie anche alla paperless manufacturing, e la perfetta integrazione ed interoperabilità tra livelli, permettono alti livelli di eccellenza operativa nel pieno rispetto dei regolamenti, con una tracciabilità e genealogia completa, per una qualità integrata e corretta senza rilavorazioni per un rilascio del farmaco in tempi molti ridotti, aumentando l'efficienza degli impianti.

Le soluzioni sviluppate appositamente per l'intera catena di valore, basate su un approccio a 360 gradi, si estendono a tutto l'edificio. Dall'analisi iniziale, attraverso un supporto continuo, Siemens fornisce le soluzioni e le risorse necessarie per garantire la sicurezza e l'efficienza energetica e operativa degli impianti e delle infrastrutture, nonché la stretta osservanza di tutte le disposizioni di legge vigenti in materia.

Grazie alle applicazioni di business intelligence per l'analisi dei Big Data e per il controllo dei processi produttivi, studiati appositamente per l'industria farmaceutica, è possibile ottenere informazioni approfondite e promuovere miglioramenti continui durante tutte le fasi del ciclo di vita del prodotto.

SIEMENS

SALA DELLA MARINA 2 (PRIMO PIANO) – ORE 10:15/13:00

PROGRAMMA

Moderatore:
- Federica Lamon – Siemens, Milano

09:30 – 10:15 Registrazione dei partecipanti

10:15 – 10:30 **Benvenuto e introduzione**
- Claudio Caponnetto – Siemens, Milano

10:30 – 11:00 **Digital Pharma - Evoluzione digitale dal primario al secondario: come il gemello digitale permette di migliorare progettazione, gestione e ottimizzazione della produzione**
- Maurizio Rovaglio – Siemens, Milano

11:00 – 11:40 **Le soluzioni nel manufacturing per l'industria farmaceutica: Smart Automation, Supervisory and Manufacturing Operation Management, Logistica**
- Saverio Mottana – Siemens, Milano

11:40 – 12:00 **Smart Lab - Digitalizzazione ed efficienza energetica all'interno dei laboratori e ambienti critici: soluzioni di building automation per laboratori sicuri, efficienti e confortevoli**
- Vincenzo Ciccone – Siemens Switzerland, Zurigo (CH)

12:00 – 12:30 **Digital Services for Pharma: servizi legati alla trasformazione digitale dell'industria farmaceutica**
- Mattia Lupis – Siemens, Milano

12:30 – 13:00 **Dibattito e conclusione dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

DIGITAL PHARMA - EVOLUZIONE DIGITALE DAL PRIMARIO AL SECONDARIO: COME IL GEMELLO DIGITALE PERMETTE DI MIGLIORARE PROGETTAZIONE, GESTIONE E OTTIMIZZAZIONE DELLA PRODUZIONE

Maurizio Rovaglio
Siemens, Milano

Nell'industria farmaceutica, la qualità è essenziale: ricerca all'avanguardia, processi eccellenti, prodotti ineccepibili sono ciò che rendono l'industria leader. Ma c'è sempre bisogno di migliorare per essere innovativi: le nuove patologie richiedono nuove cure, una maggiore competizione richiede processi sempre più veloci e snelli. Siemens fornisce soluzioni digitali comprovate che migliorano l'efficienza, la qualità e la produttività dell'intera catena del valore dell'industria farmaceutica.

L'individualizzazione continua dei prodotti porta a requisiti sempre più crescenti per la produttività e la flessibilità della produzione. Oggi con il Gemello Digitale (Digital Twin) è possibile virtualizzare con grande realismo sia il prodotto che il processo produttivo. Ciò consente di modificarne le caratteristiche prima che sia realizzato in concreto e di conseguenza di migliorarne la progettazione, la gestione e di ottimizzarne le prestazioni, consentendo alle aziende di produrre più velocemente, in modo più flessibile e sicuro.

LE SOLUZIONI NEL MANUFACTURING PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA: SMART AUTOMATION, SUPERVISORY AND MANUFACTURING OPERATION MANAGEMENT, LOGISTICA

Saverio Mottana
Siemens, Milano

L'industria farmaceutica è fortemente influenzata dalla qualità della progettazione dell'intera catena del valore, che include il prodotto, il processo e il relativo sistema di controllo. È per questo che non è possibile suddividere la progettazione in parti o discipline, ma è necessario considerarla come una sola entità, per garantirne l'integrità, la coesione e l'ottimizzazione delle prestazioni. Lo stesso sistema di controllo del processo è un ambiente unico che integra la strumentazione, attraverso rete Profinet, al sistema di simulazione virtuale e al sistema di batch recording elettronico. L'obiettivo è la drastica riduzione dei "batch" non buoni utilizzando i processi di Quality-by-Design (PAT) coniugati con l'estrema compressione dei tempi di rilascio dei batch e la validazione degli stessi per eccezione (eBR). L'eccellenza del processo viene raggiunta anche grazie al Manufacturing Operation Management (MOM), che adotta potenti strumenti di pianificazione per la definizione delle politiche e delle regole necessarie per mantenere livelli elevati di produzione e fare in modo che persone, processi e macchinari operino in modo coordinato. Ciò permette una produzione flessibile, che gestisce digitalmente tutti i processi logistici e offre un adeguato dashboarding per il monitoraggio dei dati. Non meno importante è il Data and Document Management System (DDMS), sistema di gestione documentale digitale, che soddisfa severi regolamenti ed è il punto chiave per effettuare in modo efficiente la manutenzione degli impianti. Questa enorme quantità di dati si basa su una solida rete di dati capace di garantire la disponibilità delle informazioni e una completa sicurezza dell'intero sistema, secondo la IEC 62443.

SMART LAB - DIGITALIZZAZIONE E EFFICIENZA ENERGETICA ALL'INTERNO DEI LABORATORI E AMBIENTI CRITICI: SOLUZIONI DI BUILDING AUTOMATION PER LABORATORI SICURI, EFFICIENTI E CONFORTEVOLI

Vincenzo Ciccone
Siemens Switzerland, Zurigo (CH)

Un laboratorio è un ambiente di lavoro esigente sottoposto a rigide norme e direttive volte alla protezione delle persone che vi lavorano e dell'ambiente stesso. Con la sua soluzione, Siemens offre un concetto globale di tecnologia degli edifici applicata ai laboratori, che permette di gestire queste difficili condizioni di lavoro con sicurezza, comfort ed efficienza a livello energetico. L'approccio integrale di questa soluzione consente l'interazione di diversi impianti, dalle cappe al monitoraggio ambientale, dagli impianti primari fino alla gestione dell'edificio e dell'energia. Con i componenti di regolazione di Siemens si possono realizzare unità a portata variabile in grado di soddisfare i più severi requisiti ambientali per gli ambienti critici e garantire l'ottimizzazione del consumo energetico con un conseguente risparmio sui costi. Le soluzioni per il laboratorio si possono collegare anche con altri sistemi di sicurezza, come il controllo accessi e la videosorveglianza, la rivelazione precoce d'incendio, la rivelazione di gas e lo spegnimento. La Total Building Solutions di Siemens permette di ottimizzare il funzionamento dell'intera infrastruttura tecnologica per un elevato livello di sicurezza, comfort ed efficienza energetica con un conseguente aumento del valore dell'edificio.

DIGITAL SERVICES FOR PHARMA: SERVIZI LEGATI ALLA TRASFORMAZIONE DIGITALE DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Mattia Lupis
Siemens, Milano

La trasformazione digitale implica necessariamente un nuovo approccio ai servizi legati alle soluzioni di manufacturing nell'ambito dell'industria farmaceutica. L'ambiente di produzione oggi offre la disponibilità di molti dati che, tuttavia, devono essere selezionati, elaborati e correlati tra loro e con i sistemi gestionali in funzione degli obiettivi che il produttore di farmaci si pone, al fine di offrire al mercato prodotti sempre più sicuri, di qualità molto elevata e in linea con le normative, orientandosi verso una produzione di massa caratterizzata da un trend rivolto alla personalizzazione del farmaco stesso.

In questo nuovo contesto, i servizi tecnici rivolti all'industria di processo sono stati ripensati al fine di "accompagnare" la produzione farmaceutica verso un percorso di trasformazione scalabile nel tempo, sfruttando la piena conoscenza dei processi e delle macchine che ne fanno parte, con la certezza di raggiungere i propri obiettivi, senza prescindere dalla sicurezza informatica e delle reti industriali (Industrial Network Validation Service).

MERCOLEDÌ 5 GIUGNO
POMERIGGIO

Maurizio de Cicco

Vice Presidente Farmindustria

Presidente e Amministratore Delegato Roche S.p.A.

Laureato con lode in Scienze Biologiche, specializzazione in Biologia Marina, dopo la laurea ha svolto un Dottorato di Ricerca in Biologia marina con borsa di studio presso l'Università di Napoli. Nel corso degli anni ha conseguito diversi Master presso l'Università SDA Bocconi di Milano e London Business School di Londra.

La sua carriera nasce nel 1982 come informatore scientifico del farmaco, per poi passare attraverso esperienze di Sales e Marketing ad incarichi di crescente responsabilità, da Operations Director a Business Pharma Director di Roche Italia. Dopo una esperienza a livello internazionale di 6 mesi presso Casa Madre a Basilea, nel 2005 ha assunto l'incarico attuale.

In questi anni ha gestito più trasformazioni dell'azienda, traghettandola dal mercato Retail a quello Ospedaliero in cui oggi l'azienda è leader, con particolare riferimento all'area oncologica.

Inoltre, ha definito per primo insieme alle Istituzioni la strada innovativa nei meccanismi di Management Entry Agreement, che hanno consentito nuove forme di partnership in termini di sostenibilità e accesso per i pazienti.

Dal 2009 a giugno 2013 ha ricoperto la carica di Chairman del Gruppo delle Aziende Europee associate a Farmindustria (GEF), carica che ha ripreso a partire dal gennaio 2015.

Dopo essere stato membro della Giunta di Farmindustria, è stato poi eletto membro del Comitato di Presidenza e, nel dicembre 2009, ha ricevuto la nomina di Vicepresidente con delega all'innovazione e ai rapporti con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Dal febbraio 2018 è Membro del Consiglio di Amministrazione di "Fondazione Roche" Italia.

LEZIONE MAGISTRALE:

COME L'INDUSTRIA FARMACEUTICA IN ITALIA AFFRONTA LE SFIDE DELL'INNOVAZIONE E DELLA GLOBALIZZAZIONE

Maurizio de Cicco

Presidente e Amministratore Delegato Roche S.p.A., Vice Presidente Farmindustria

Le imprese del farmaco sono impegnate a sviluppare 16 mila medicinali in tutto il mondo, con un'accelerazione esponenziale innescata dalla network innovation e da sinergie con le imprese ICT.

Si sviluppano infatti importanti effetti moltiplicativi tra scienza, ricerca e tecnologia che generano maggiori conoscenze sulle caratteristiche genetiche degli individui che si combinano con la capacità di elaborare un'enorme massa di dati per migliorare le diagnosi, prevenire le malattie, trovare terapie più efficaci.

E questa trasformazione viene amplificata dalla internazionalizzazione, che è caratteristica peculiare della farmaceutica, e rende i processi più intensi perché sono influenzati dall'innovazione che si genera ovunque nel Mondo.

L'Italia affronta questa trasformazione con un settore industriale che si è molto rafforzato negli ultimi dieci anni grazie a strategie di crescita lungimiranti e coraggiose da parte delle imprese del farmaco, sia a capitale nazionale sia a capitale estero, che hanno consentito di incrementare la produzione e l'export e a rilanciare gli investimenti in produzione e in Ricerca, con un cambio di passo di grande valore industriale per il Paese.

Un valore testimoniato, su tutti, dai dati dell'occupazione – in crescita nel 2018 e anche nei primi mesi del 2019 – che ha visto spazi crescenti di qualità per giovani, donne e per nuove competenze fondamentali per affrontare le sfide dei prossimi anni.

Sala della Piazza

Ingresso gratuito previa registrazione

14:00 -14:15	• Alessandro Rigamonti – Presidente AFI **Prolusione ed apertura del Simposio** • Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI • Paola Minghetti – Vice Presidente AFI **Panoramica sulle Sessioni del Simposio**
14:15 -15:00	• Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria ***Lezione Magistrale:* Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione**
13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**	LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI **Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future**
15:00 – 19:00	**Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE I

IL PROCESSO DI SERIALIZZAZIONE A QUATTRO MESI DALL'AVVIO

Sala del Tempio 1

Moderatori:	• Alberto Bartolini – AFI – CIT • Roberto de Luca – AFI
15:00 – 15:05	**Introduzione** • Roberto de Luca – AFI • Alberto Bartolini – AFI – CIT
15:05 – 15:15	**Survey AFI** • Gianpaolo Baranzoni – Gruppo di Studio Sistemi Informativi AFI
15:15 – 15:25	**Data repositories** • Beppe Mazzocchi – AFI – Savio Industrial, Pavia
15:25 – 16:10	**Issues Manufacturing e Quality** • Arianna Albertella – Recordati, Milano • Sabina Gualazzini – AFI – Mitim Recipharm, Brescia • Beppe Mazzocchi – AFI – Savio Industrial, Pavia
16:10 – 16:25	**Il Processo di Serializzazione a Quattro Mesi dall'Avvio: Impatto sull'Ultimo Miglio** • Claude Farrugia – Presidente EIPG
16:25 – 16:40	**Il ruolo della QP nel release dei lotti serializzati** • Alberto Bartolini – AFI – CIT • Claude Farrugia – Presidente EIPG • Beppe Mazzocchi – AFI – Savio Industrial, Pavia
16:40 – 16:45	**Dibattito e conclusioni dei lavori**
16:45 – 17:15	***Coffee Break*** *in collaborazione con* NCN bio srl

DATA REPOSITORIES

Beppe Mazzocchi
Savio Industrial, Pavia

La presentazione mira a ricapitolare la struttura dell'architettura informatica che viene utilizzata a livello europeo e nazionale; inoltre riassume la tematica dei dati che devono essere generati, gestiti e trasmessi come parte delle attività legate alla serializzazione.

Vengono inoltre forniti alcuni aggiornamenti sulla situazione attuale, per es. riguardo alle adesioni al sistema, al suo funzionamento e al suo impatto sulle attività produttive.

Sabina Gualazzini
AFI – Mitim Recipharm, Brescia

La direttiva 2011/62/EU è entrata in vigore a Febbraio 2019 e la serializzazione è ormai un processo implementato a pieno regime nelle aziende farmaceutiche. Ma quale è stato l'impatto della serializzazione nelle aziende contoterziste? L'intervento intende porre l'attenzione sulle diverse tipologie di tracciabilità e sulle problematiche affrontate a 360° da una contract manufacturing a partire dall'acquisto, installazione e validazione di nuove macchine, alla revisione degli stampati, all'implementazione di nuovi processi nonché alla gestione dei diversi requisiti cliente.

IL PROCESSO DI SERIALIZZAZIONE A QUATTRO MESI DALL'AVVIO: IMPATTO SULL'ULTIMO MIGLIO

Claude Farrugia
Presidente EIPG, Malta

Lo scorso 9 febbraio è entrato in vigore il Regolamento delegato (UE) 2016/161 che integra la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio stabilendo norme dettagliate sulle caratteristiche di sicurezza che figurano sull'imballaggio dei medicinali per uso umano. C'erano grandi aspettative che il processo di verifica end-to-end nel European Medicines Verification System offrisse una protezione più efficace per i pazienti europei contro la contraffazione dei farmaci. Tuttavia, in questi mesi sono venuti alla luca le complessità di un progetto di questa portata, e si comprende che gli aspetti pratici dell'attuazione del regolamento delegato sono più impegnativi di quanto previsto. Ci sono lezioni da apprendere da parte di tutte le parti interessate nel sistema, insieme alla necessità di riflettere sul modo in cui i processi industriali sono stati progettati e se questi devono essere rivisitati. Le esperienze fino ad oggi indicano anche che la gestione e l'analisi degli 'Alert' sollevati dal sistema potrebbero rappresentare una delle maggiori sfide da affrontare, sottolineando l'importanza degli sforzi in atto per ridurre il numero di segnalazioni di falsi positivi che vengono segnalate dal sistema e in alcuni casi trovano la loro causa in pratiche sub-ottimali di produzione e nella filiera di approvvigionamento.

Sala della Piazza

Ingresso gratuito previa registrazione

14:00 -14:15	• Alessandro Rigamonti – Presidente AFI **Prolusione ed apertura del Simposio** • Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI • Paola Minghetti – Vice Presidente AFI **Panoramica sulle Sessioni del Simposio**
14:15 -15:00	• Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria ***Lezione Magistrale:* Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione**
13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**	LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI **Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future**
15:00 – 19:00	**Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE II

DAL REGIME TRANSITORIO ALLE REGISTRAZIONI SEMPLIFICATE: QUADRO AGGIORNATO PER ALLERGENI, OMEOPATICI, GAS MEDICINALI, FITOTERAPICI E RADIOFARMACI

Sala del Tempio 1

Moderatori:	• Marilena Carazzone – AFI • Paola Minghetti – AFI – Università degli Studi di Milano
17:15 – 17:40	**Le produzioni speciali in uno scenario diagnostico e terapeutico in profondo cambiamento: cosa fare?** • Piero Salvadori – CNR, Pisa
17:40 – 17:55	**La regolamentazione degli allergeni: criticità e opportunità** • Sandro Farina – Lofarma, Milano • Paola Puccinelli – AFI – Stallergenes Italia, Milano
17:55 – 18:10	**Medicinali omeopatici. Il processo di transizione da notifica a registrazione** • Alessandro Libero Lorini – AFI – Laboratoires Boiron, Milano
18:10 – 18:25	**Gas medicinali: la regolamentazione dei gas medicinali, API ed eccipienti** • Alessandra Pisa – AFI – Assogastecnici
18:25 – 18:40	**Gruppo Medicinali Vegetali: "Farmaci vegetali tradizionali: problematiche regolatorie ancora aperte"** • Floriana Raso – AFI – Schwabe Pharma Italia, Egna (BZ)
18:40 – 19:00	**Dibattito e conclusione dei lavori, con la partecipazione della Dr.ssa Marletta, Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute**
21:00	***Welcome buffet presso il Grand Hotel di Rimini*** *organizzato con la collaborazione di* Stevanato Group

LE PRODUZIONI SPECIALI IN UNO SCENARIO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO IN PROFONDO CAMBIAMENTO: COSA FARE?

Piero A. Salvadori
Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Nonostante siano presenti da decenni nella disponibilità del medico, alcune categorie di prodotti hanno, più di altri, una maggiore difficoltà ad affrontare un quadro normativo sempre più complesso e articolato. Da un lato contano inevitabilmente i limiti economici di mercato, dall'altro pesano le stesse peculiari caratteristiche farmaceutiche.

Molte di queste "produzioni speciali" sono entrate tardivamente nel contesto generale delle produzioni farmaceutiche e, come ormai ben noto, non senza difficoltà e non sempre con soluzioni definitive.

Nell'ultimo decennio si è osservato un sostanziale cambiamento del contesto climatico, sociale e sanitario. A fronte di una crescente aspettativa di nuovi strumenti di indagine e trattamento da parte dei clinici e della richiesta pressante di una risposta dinamica e flessibile da parte dei pazienti, appare sempre più evidente l'urgenza che si ponga attenzione alla capacità delle aziende di riuscire a rispondere alle necessità di una società (e di un mercato) che guarda non più soltanto al mantenimento dello stato di salute del cittadino ma al suo benessere.

L'impiego di radionuclidi in medicina può essere usato come esempio paradigmatico. Ha influenzato in maniera significativa sia l'evoluzione dell'approccio diagnostico sia il trattamento del paziente, non di rado ribaltando interi percorsi diagnostico-terapeutici. Il diretto rapporto tra il radiofarmaco e il meccanismo fisiopatologico che sottende la patologia ha infatti determinato attenzione ed attese crescenti su questi prodotti, addirittura precorrendo le valutazioni e le strategie connesse con lo sviluppo di una medicina personalizzata e di precisione.

A queste stesse esigenze di affrontare in maniera selettiva e specifica aspetti peculiari e talvolta rari del percorso diagnostico-terapeutico del paziente concorrono altre tipologie di prodotti, al margine del nucleo centrale di sviluppo del farmaco, eppure profondamente collegate al rapporto dell'individuo con l'ambiente, sia in termini di reattività anomale del sistema immunitario, sia in termini di approccio psicologico alla conseguente condizione di stress. Nonostante l'importanza dei temi, solo un numero esiguo di prodotti riescono ad arrivare all'uso clinico ed essere in grado di sostenersi sul mercato. Un punto cruciale per non perdere questo potenziale supporto al paziente è l'adozione di strategie ad hoc che facilitino - per chiarezza, sostenibilità e tempistica - il percorso regolatorio e consentano una maggiore fruibilità di prodotti innovativi.

LA REGOLAMENTAZIONE DEGLI ALLERGENI: CRITICITÀ E OPPORTUNITÀ

Sandro Farina[1], Paola Puccinelli[2]

[1]Lofarma, Milano

[2]Stallergenes Italia, Milano

I medicinali allergenici, in commercio da oltre 20 anni, sono nella fase conclusiva della loro regolamentazione sul mercato Italiano.

Il decreto Ministeriale del 13 dicembre 1991 aveva introdotto una norma transitoria che permetteva il commercio di allergeni privi di AIC e per i quali le aziende hanno presentato domanda di autorizzazione nel 1992.

Il 15 gennaio 2018 è stata pubblicata in GU la determina DG 2130/2017 che conclude tale fase transitoria per il rilascio dell'AIC dei medicinali afferenti al DM 13.12.1991. La determina definisce inoltre gli adempimenti a carico delle aziende del settore.

Poiché la registrazione riguarda esclusivamente i prodotti che per forma e composizione siano ancora oggi identici a quelli in commercio nel 1991, si ravvisano alcune criticità. Dopo il deposito dei dossier nel 1992 e successivamente nel 1996 le industrie hanno apportato miglioramenti quali-quantitativi a molti di questi prodotti. Verrebbero quindi penalizzate le aziende che in questi anni hanno continuato a investire per migliorare la qualità dei propri estratti e studiare nuovi approcci terapeutici, in quanto non avendo ottenuto riscontro per l'ottenimento dell'AIC dopo il 1996 non hanno potuto richiedere variazioni di questi dossier. Quindi, ci si trova ora nelle condizioni di non poter concludere il processo di registrazione iniziato nel 1992 per alcuni dei prodotti in commercio.

Per i primi le criticità da evidenziare in sintesi riguardano la certezza della norma, la conferma di un processo semplificato, la sostenibilità economica e la garanzia che finalmente si arrivi alla conclusione.

L'opzione sarà quella di registrare i prodotti esclusi, seguendo l'attuale normativa 219/2006 con i relativi costi previsti dal tariffario e il deposito di un dossier completo del modulo 5, nonostante tali prodotti abbiano un uso consolidato, con concrete difficoltà economiche specialmente nel dover affrontare studi clinici; in particolare i prodotti per diagnosi per questi motivi e per la scarsa remunerazione per i produttori non saranno più disponibili.

EMA sta lavorando per l'armonizzazione dei requisiti regolatori; è auspicabile che i prodotti non in elenco nel 1991, sia per terapia che per diagnosi, possano seguire un iter registrativo "alternativo" che tenga conto delle peculiarità di questi prodotti.

MEDICINALI OMEOPATICI. IL PROCESSO DI TRANSIZIONE DA NOTIFICA A REGISTRAZIONE

Alessandro L. Lorini

Co-autori: Oscar Guerini; Fabio Platini; Luisa Tarchini

Laboratoires Boiron s.r.l., Segrate (MI)

I medicinali omeopatici stanno per entrare nella fase conclusiva di un processo di regolarizzazione dell'immissione in commercio, fino a oggi avvenuta ai sensi di un'autorizzazione "ope legis" (Procedura registrativa per i medicinali presenti sul mercato italiano alla data del 6 giugno 1995 - art. 20 D.Lgs. n. 219/06) che ne autorizzava la vendita anche in assenza di una formale AIC.

Tale autorizzazione "ope legis" ha come scadenza il 31/12/2019; dopo tale data solo i medicinali che avranno ottenuto una formale AIC potranno permanere sul mercato.

A tal fine, le aziende titolari di medicinali omeopatici hanno depositato regolare dossier autorizzativo entro il 30/06/2017; secondo i termini di legge, l'AIFA deve terminare il regime di transizione entro la fine del 2019.

A circa 6 mesi dalla conclusione del processo, tuttavia, molti sono i punti ancora aperti.

Il numero di dossier valutati a fronte del numero totale di dossier inviati, ad esempio, e di conseguenza il numero di dossier che resta ancora ad oggi non valutato; le etichettature permesse, con limiti imposti che sembrano penalizzare tale categoria di medicinali rispetto a altri; il destino dei medicinali per cui non vi sarà un rinnovo di autorizzazione alla permanenza del mercato, e altri ancora.

GRUPPO MEDICINALI VEGETALI: "FARMACI VEGETALI TRADIZIONALI: PROBLEMATICHE REGOLATORIE ANCORA APERTE"

Floriana Raso
Schwabe Pharma Italia, Egna (BZ)

I farmaci vegetali tradizionali sono medicinali registrati e rispondono a precise caratteristiche e indicazioni delle monografie EMA associate alla pianta, parte di pianta ed estratto corrispondente. La registrazione di tali farmaci ha implicazioni onerose in termini di tempo e denaro per le aziende che intraprendono tale percorso, ma dà garanzie al paziente in termini di qualità, sicurezza degli estratti di pianta utilizzati e chiarezza di informazioni sul corretto utilizzo del farmaco commercializzato che altre classificazioni di prodotti a base di piante o estratti di piante non sono in grado di fornire. Il nostro approfondimento ha lo scopo di analizzare la situazione attuale in termini registrativi dei farmaci vegetali tradizionali commercializzati in Italia dal 2010 ad oggi e fornire dettagli sulle opportunità che questa tipologia registrativa consente. Inoltre, andremo ad effettuare una valutazione critica di alcune specifiche situazioni, al fine di valutare le opportunità di ampliamenti registrativi e variazioni di prodotti esistenti. In particolare, abbiamo analizzato la possibilità di utilizzare le regole già in essere per le registrazioni ibride al fine di registrare farmaci fitoequivalenti a quelli descritti nelle monografie EMA oppure a produrre documentazione a supporto di variazioni in indicazioni o target di popolazione specifici differenti da quelle originariamente autorizzate.

Sala della Piazza

Ingresso gratuito previa registrazione

14:00 -14:15	• Alessandro Rigamonti – Presidente AFI **Prolusione ed apertura del Simposio** • Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI • Paola Minghetti – Vice Presidente AFI **Panoramica sulle Sessioni del Simposio**
14:15 -15:00	• Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria ***Lezione Magistrale:* Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione**
13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**	LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI **Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future**
15:00 – 19:00	**Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE III

L'INFLUENZA DEL GENOMA NELLA NUOVA MEDICINA (in collaborazione con AFTI)

Sala della Piazza

Moderatori:	• Valter Gianesello, Sara Vignati – AFTI • Maria Luisa Nolli – AFI – NCNBio • Paola Ricciardi Castagnoli – Toscana Life Sciences, Siena
Introduzione:	• Maria Luisa Nolli – AFI – NCNBio
15:00 – 15:45	**Il genoma, questo conosciuto** • Paola Ricciardi Castagnoli – Toscana Life Sciences, Siena
15:45 – 16:15	**L'editing genetico e le forbici molecolari del DNA** • Antonio Casini – Università degli Studi di Trento
16:15 – 16:45	***Coffee Break*** *in collaborazione con* NCN bio srl
16:45 – 17:15	**Come sarà la medicina di precisione e personalizzata: prime applicazioni nella terapia dei tumori** • Alberto Grandi – Toscana Life Sciences, Siena
17:15 – 17:45	**Case history: la rivoluzione nella gene therapy: i CAR T** • Maria Luisa Nolli – AFI – NCNBio • Concetta Quintarelli – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
17:45 – 18:15	**Case history: Terapia personalizzata e genomica: il ruolo dei mitocondri nello sviluppo di nuovi farmaci** • Monica Montopoli – Università degli Studi di Padova – Institute of Oncology Research of Bellinzona (IOR), (CH)

18:15 – 18:45 **Tavola Rotonda: Il futuro della medicina è nelle nostre cellule**

Coordinatore:
- Concetta Quintarelli – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Relatori:
- Giorgio Bruno – AFI – Recipharm Italia, Masate (MI)
- Antonio Casini – Università degli Studi di Trento
- Alberto Grandi – Toscana Life Sciences, Siena
- Monica Montopoli – Università degli Studi di Padova – Institute of Oncology Research of Bellinzona (IOR)
- Paola Ricciardi Castagnoli – Toscana Life Sciences, Siena

18:45 – 19:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

21:00 ***Welcome buffet presso il Grand Hotel di Rimini***

organizzato con la collaborazione di Stevanato Group

L'EDITING GENETICO E LE FORBICI MOLECOLARI DEL DNA

Antonio Casini
Università di Trento – Alia Therapeutics, Trento

Il sistema CRISPR-Cas9 rappresenta una vera e propria rivoluzione nel campo della modifica dei genomi grazie alla sua efficacia, affidabilità e facilità di utilizzo. Grandi saranno dunque le implicazioni di questa scoperta sulla vita di tutti i giorni, e potranno spaziare dagli ambiti della ricerca scientifica a innovative applicazioni industriali. In particolare, numerosi laboratori di ricerca stanno lavorando per adattare questa tecnologia a una varietà di applicazioni cliniche, nello specifico per il trattamento di malattie genetiche prima incurabili. Alcuni di questi approcci stanno rapidamente progredendo verso la sperimentazione in pazienti. Ciononostante, ci sono ancora importanti limitazioni per l'utilizzo di CRISPR in ambito clinico, come la difficoltà di veicolare questi strumenti all'interno delle cellule bersaglio o la precisione con cui avviene la modifica del genoma. Questi problemi sono connessi non solo con l'efficacia dell'approccio terapeutico, ma anche con la sicurezza del paziente. Il nostro gruppo di ricerca si è occupato di questi aspetti sviluppando una versione ottimizzata della forbice molecolare per DNA Cas9, evoCas9, caratterizzata da un'elevata specificità di taglio, e ideando dei sistemi per veicolare queste forbici nelle cellule bersaglio, in maniera efficace e sicura. In questo modo riteniamo che si possa favorire l'accelerazione del processo di trasferimento dal laboratorio alla clinica di una tecnologia così promettente. In definitiva, CRISPR-Cas9 ha aperto nuovi scenari con incredibili prospettive e innumerevoli possibilità, che però sono spesso connesse al superamento di importanti ostacoli.

COME SARÀ LA MEDICINA DI PRECISIONE E PERSONALIZZATA: PRIME APPLICAZIONI NELLA TERAPIA DEI TUMORI

Alberto Grandi, PhD

Fondazione Toscana Life Sciences (TLS), Siena

Iniziata con l'approvazione da parte dell'FDA dell'impiego di IL-2 in pazienti con melanoma metastatico e carcinoma renale, l'immunoterapia sta rivoluzionando le modalità di trattamento dei tumori. Gli anticorpi monoclonali, la somministrazione autologa di linfociti infiltrati nei tumori e di linfociti ingegnerizzati (CARs) ed il trattamento con anticorpi monoclonali specifici per recettori T e/o loro leganti (CTLA4, PD1/PDL1) stanno dimostrando un'efficacia terapeutica senza precedenti su un numero sempre più crescente di pazienti. Più recentemente, grazie all'ottimizzazione delle tecniche di sequenziamento del DNA che consentono oggi di determinare rapidamente l'intera sequenza del genoma anche a livello di singola cellula, si sta delineando la possibilità di sviluppare vaccini tumorali come ulteriore strategia immunoterapeutica [1]. L'analisi del sequenziamento del DNA tumorale ha infatti consentito di dimostrare come in tutti i tumori siano presenti mutazioni che generano delle sequenze amminoacidiche tumore-specifiche (definite "neo-epitopi") all'interno delle proteine mutate.[2] Tali neo-epitopi sono in grado di stimolare risposte immunitarie antitumorali protettive una volta somministrati nei pazienti in cui tali mutazioni sono state identificate.

Questa scoperta ha aperto la strada allo sviluppo di una medicina personalizzata che prevede:

1) il sequenziamento del DNA tumorale da campioni prelevati dal paziente,

2) l'identificazione delle mutazioni presenti nel tumore,

3) la predizione bioinformatica dei neo-epitopi generati dalle mutazioni,

4) la preparazione di vaccini costituiti da un numero selezionato di neo-epitopi identificati.

In questa presentazione verrà illustrato come nei nostri laboratori stiamo utilizzando le informazioni derivanti dal sequenziamento del genoma per identificare nuovi marcatori tumorali e per sviluppare innovativi vaccini tumorali personalizzati [3].

Bibliografia:

1. Grandi A., Tomasi M., Grandi G., Vaccinology: The art of putting together the right ingredients, Hum Vaccin Immunother. 2016 May 3;12(5):1311-7

2. Grandi A., Tomasi M., Zanella I., et al., Synergistic Protective Activity of Tumor-Specific Epitopes Engineered in Bacterial Outer Membrane Vesicles, Front Oncol. 2017 Nov 7;7:253.

3. Grandi A., Fantappiè L., Carmela I., et al., Vaccination With a FAT1-Derived B Cell Epitope Combined With Tumor-Specific B and T Cell Epitopes Elicits Additive Protection in Cancer Mouse Models, Front Oncol. 2018 Oct 26;8:481

CASE HISTORY: LA RIVOLUZIONE NELLA GENE THERAPY: I CAR T

Concetta Quintarelli

CO-Autori: Matilde Sinibaldi, Stefano Di Cecca, Zeinab Abbaszadeh, Valentina Bertaina, Domenico Orlando, Marika Guercio, Simona Caruso, Bianca Cembrola, Antonio Camera, Katia Bovetti, Valentina Bertaina, Francesca Del Bufalo, Giuseppina Li Pira, Biagio De Angelis, Franco Locatelli

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells are T-cells genetically engineered to express a tumor-targeting receptor. The receptor is a chimera of CD3zeta TCR signaling domain and an antigen-recognizing domain, derived from the single chain fragment (scFv) of an antibody. Hence, independently of the native TCR, CAR T-cells can recognize tumor cells via the CAR receptor in a MHC independent manner. The CAR molecule will recognize any target on the tumor cell surface and it is not limited to be a protein since antibodies can bind also carbohydrates and lipids. As for all targeted cancer therapeutics, the target needs to be specific for the cancer cells to avoid damage of healthy tissues. Recent studies of CD19-directed CAR-expressing T cells have shown dramatic results in the treatment of acute lymphoblastic leukemia as well as activity in B-cell lymphoma. In 2017 two therapies achieved FDA approval in the USA, and following recent approval by the EMA, it is a landmark time for the industry.

Despite the huge successes, there are still a number of hurdles to overcome before CAR-T can be effective in mainstream oncology beyond haematological malignancies.

Moreover, the task of rolling out CAR T-cell therapy across Europe poses a number of logistical issues for the Big pharmaceutical companies. One hurdle is the manufacturing of the CAR T cells directly in EU, which need a facility with GMP (Good Manufacturing Practice) certification as well as a license to handle genetically modified organisms (GMOs).

Bambino Gesù Hospital in Rome, has started two accademic Phase I-IIa clinical trials based on CAR T cells for the treatment of both resistant/relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia patients and resistant/relapsed neuroblastoma patients. In particular, the "Cell and Gene Therapy Lab" of the hospital had developed two novel CAR constructs in frame with the suicide gene inducible caspase 9. Moreover, all the GMP manufacturing processes for CAR T as well as drug release are performed in the internal GMP Facility, namely "OPBG Officina Farmaceutica".

The observed outcome achieved in the treated patients have encouraged the clinician and the research to start the Phase II portion of the above-described trials.

CASE HISTORY: TERAPIA PERSONALIZZATA E GENOMICA: IL RUOLO DEI MITOCONDRI NELLO SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Monica Montopoli
Università degli Studi di Padova – Institute of Oncology Research of Bellinzona (IOR)

I mitocondri sono dotati di un proprio corredo genomico (mtDNA) che si caratterizza per un'ereditarietà uni-parentale materna con un elevato tasso di mutazione e numerose varianti genetiche, distinte in aplogruppi. Il mtDNA differisce strutturalmente dal DNA nucleare in quanto è formato da una singola macromolecola circolare della lunghezza di circa 16.5 Kb (1 Kb:1000 bp). In ogni mitocondrio si trovano da 2 a 10 copie di mtDNA.

È noto che variazioni non sinonime nel mtDNA causano alterazioni funzionali di proteine implicate nel processo OXPHOS, tali da supportare studi per comprendere se la variabilità mitocondriale possa svolgere un'azione protettiva o rappresentare un fattore di rischio per l'insorgenza di patologie. Inoltre in letteratura si identificano possibili correlazioni tra effetti farmaco-tossicologici e gli aplogruppi. È stato dimostrato che soggetti appartenenti all'aplogruppo J, presentano un aumento del rischio di sviluppare ototossicità dopo trattamento con chemioterapia a base di platino per inibizione della replicazione del mtDNA, mentre pazienti con SNPs nella regione 16SrRNA in posizione 2706A e 3010A trattati con in antibiotico-terapia con oxazolidinoni, sviluppano neuropatia e acidosi lattica a causa della inibizione della sintesi proteica mitocondriale. Questi dati suggeriscono che approfondire correlazioni tra aplogruppo mitocondriale e tossicità da farmaci potrebbe consentire di individuare precocemente il rischio tossicologico individuale. Con questo scopo recentemente si stanno introducendo nelle fasi precliniche di sviluppo di farmaci, studi in vitro per valutare eventuali effetti sulla funzionalità mitocondriale (catena respiratoria, ROS, potenziale di membrana e mtDNA). Il nostro laboratorio in collaborazione con diversi gruppi di ricerca ha condotto ricerche basate su modelli sperimentali di ibridi transcitoplasmatici (cibridi) creati mediante fusione di fibroblasti da donatore, dopo enucleazione, con cellule private di mtDNA(rho0). Sono stati originati cloni di cibridi appartenenti ai principali aplogruppi mitocondriali e analizzati gli effetti farmaco/tossicologici di alcuni farmaci con lo scopo di poter identificare diverse suscettibilità utili in clinica. Tuttavia si rendono necessari maggiori studi anche alla base di segnalazioni, a partire dalle quali si potranno capire e prevedere a pieno le patologie indotte dai farmaci che assumiamo. La farmacogenomica mitocondriale potrebbe quindi aggiungersi efficacemente agli attuali sistemi per una prescrizione il più possibile priva di rischi per i pazienti rendendola sempre più sicura.

Sala della Piazza

Ingresso gratuito previa registrazione

14:00 -14:15
- Alessandro Rigamonti – Presidente AFI
  Prolusione ed apertura del Simposio
- Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI
- Paola Minghetti – Vice Presidente AFI
  Panoramica sulle Sessioni del Simposio

14:15 -15:00
- Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria
  ***Lezione Magistrale:* Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione**

13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**
LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future

15:00 – 19:00 **Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE IV

TECNICA FARMACEUTICA: ASPETTI CLINICI E FORMULATIVI DEI MEDICINALI PER USO GERIATRICO

Sala del Tempio 2

Moderatori:
- Andrea Gazzaniga – AFI – Università degli Studi di Milano
- Piero Iamartino – AFI – EIPG

15:00 – 15:30 **Aspetti clinico–terapeutici per la cura dell'anziano**
- Carlo Vergani – Università degli Studi di Milano

15:30 – 16:00 **Valutazione della qualità della terapia nel paziente anziano**
- Alessandro Nobili – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

16:00 – 16:30 **Nuovi metodi per la somministrazione di farmaci nell'anziano**
- Carlo Vecchio – AFI

16:30 – 16:45 **Dibattito e conclusione dei lavori**

16:45 – 17:30 ***Coffee Break*** *in collaborazione con* NCN bio srl

ASPETTI CLINICO-TERAPEUTICI PER LA CURA DELL'ANZIANO

Carlo Vergani
Università degli Studi di Milano

Secondo le previsioni demografiche nel 2030 ci saranno in Italia 16 milioni di ultrasessantacinquenni, 2 milioni in più dei residenti nel 2018. La longevità rappresenta una opportunità ma l'invecchiamento della popolazione è un problema. L'ottanta per cento degli ultrasettantacinquenni sono portatori di almeno una malattia cronica e più del 70 per cento della spesa sanitaria viene destinato alla cura della cronicità che affligge il 30 per cento della popolazione assistita. Gli anziani sono i principali consumatori di farmaci: un anziano su due ne assume da cinque a nove al giorno, uno su dieci ne assume più di dieci. C'è l'offerta ma manca una risposta adeguata che tenga conto delle caratteristiche e del bisogno delle persone in età avanzata. Nell'approccio all'anziano è tuttora da definire il range di normalità di alcuni parametri biologici ed è da delimitare il confine tra fisiologia e patologia. I rischi sono la sovradiagnosi e la cascata prescrittiva: choosing wisely e less is more sono termini ricorrenti nella letteratura geriatrica. Alla medicina del fenomeno semplice si contrappone oggi la medicina della complessità che pone al centro non la malattia ma la persona. Secondo l'Istat solo un ultrasettantacinquenne su quattro dichiara una salute buona o molto buona in assenza di menomazioni funzionali. Comprimere la disabilità verso il termine della vita tramite la prevenzione è pertanto un fine primario della medicina. Secondo l'OMS il controllo dell'eccesso ponderale, l'astensione dal fumo di tabacco e l'esercizio fisico sono i best buys, quanto di meglio è disponibile per migliorare la qualità della vita. Solo così si potrà conseguire l'obiettivo 3.4 dell'agenda 2015-2030 dell'ONU per lo sviluppo sostenibile, si potrà cioè assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE ANZIANO

Alessandro Nobili
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

La presa in carico e la cura dei pazienti anziani con malattie croniche multiple (multimorbilità) costituisce e costituirà nei prossimi anni una delle maggiori sfide per i sistemi sanitari di tutto il mondo. La prevalenza di multimorbilità negli anziani è stimata tra il 55% e il 98% dei casi. Il risultato della frammentazione delle cure e di un approccio ancora eccessivamente orientato alle singole malattie (disease-oriented) e non al paziente (patient-oriented) porta inevitabilmente all'esposizione di questi pazienti alla politerapia. I dati del Registro REPOSI (uno studio in corso in Italia dal 2008 in oltre 50 reparti di medicina interna e geriatria) hanno evidenziato una prevalenza di politerapia (5 o più farmaci) al ricovero del 52% che sale al 67% alla dimissione. Queste prevalenze sono cresciute nel corso dei 10 anni, passando dal 52% al 63% al ricovero e dal 67% al 73% alla dimissione. I dati della letteratura documentano chiaramente come la politerapia nel soggetto anziano possa costituire di per sé un importante fattore di rischio per reazioni avverse e interazioni tra farmaci, per prescrizione di farmaci inappropriati, per errori terapeutici e scarsa aderenza, per la comparsa di sindromi geriatriche (delirium, cadute, incontinenza, disturbi alimentari, deterioramento cognitivo e disabilità) e non ultimo per un aumento dei costi assistenziali. Quindi, per valutare l'appropriatezza prescrittiva sono stati messi a punto e validati diversi strumenti basati o su criteri espliciti predefiniti o su misure implicite a partire dalla valutazione del singolo paziente. Con l'obiettivo di fornire ai medici uno strumento di facile accesso e consultazione, il nostro gruppo di ricerca ha messo a punto uno strumento informatizzato (INTERCheck-WEB), accessibile gratuitamente via web (previa registrazione al sito: https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/) che permette di valutare alcuni aspetti dell'appropriatezza prescrittiva negli anziani. In conclusione, la multimorbilità e la politerapia rappresentano per tutti i sistemi sanitari la nuova sfida del terzo millennio, che dovrà essere affrontata mediante il controllo dell'appropriatezza prescrittiva, lo sviluppo e l'implementazione di modelli e strategie per la gestione della complessità di cura e presa in carico globale di questi malati e dei loro bisogni.

NUOVI METODI DI SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI PER L'ANZIANO

Carlo Vecchio
AFI - Università degli Studi di Milano

Il numero degli anziani in continuo aumento comporta un crescente onere di morbilità e di mortalità. Da questo cambiamento demografico emerge una nuova sfida in termini di adeguate cure sanitarie per le persone di età oltre i 65 anni. Il farmaco, essendo il principale componente terapeutico, dovrebbe essere opportunamente ottimizzato per soddisfare le esigenze di questa popolazione molto eterogenea. Le vie di somministrazione del farmaco comunemente utilizzate sono orali e iniettabili, ma presentano delle limitazioni per l'anziano, in particolare nei casi di disfagia o di fragilità cutanea e vasale.

I metodi alternativi di somministrazione di farmaci possono essere le forme farmaceutiche nasali, polmonari e transdermiche, oltre alle nuove forme orali disintegrabili (compresse, granuli e film).

Le preparazioni oro-disgregabili sono formulate in modo da ottenere un adeguato equilibrio tra la resistenza alla rottura e il tempo di disgregazione, non sempre ottenibile quando si hanno alti dosaggi di farmaci che non sono facilmente disperdibili nella ridotta saliva degli anziani.

Le preparazioni nasali bypassano il tratto gastrointestinale e quindi evitano il metabolismo epatico, migliorando la biodisponibilità e favorendo i bassi dosaggi. Gli svantaggi sono legati alla presenza di muco nasale che deve essere opportunamente eliminato per non diminuire l'assorbimento del farmaco.

Le preparazioni inalatorie polmonari offrono una rapida azione terapeutica a bassi dosaggi, ma devono essere ben definite nell'abbinamento formulazione/dispositivo di erogazione. Negli anziani l'aumento della rigidità polmonare e la diminuzione della capacità respiratoria possono determinare un minor assorbimento di farmaco.

Molto interessanti sono le preparazioni transdermiche che permettono applicazioni locali su superfici molto estese. Il principale problema è la penetrazione attraverso la pelle, possibile solo con sostanze attive a basso peso molecolare. Questi limiti possono tuttavia essere superati con l'applicazione di correnti elettriche o di microaghi in grado di attraversare lo strato corneo. Di fatto, la via di somministrazione transdermica è favorevolmente accettata dai pazienti anziani. Inoltre, permette di prolungare il rilascio del farmaco con conseguente riduzione delle somministrazioni e di rimuovere facilmente il cerotto per un eventuale blocco della terapia.

In conclusione, i vari aspetti dell'invecchiamento devono essere opportunamente esaminati e interpretati nella progettazione e nello sviluppo di nuovi sistemi di somministrazione di farmaci.

Sala della Piazza

Ingresso gratuito previa registrazione

14:00 -14:15	• Alessandro Rigamonti – Presidente AFI **Prolusione ed apertura del Simposio** • Giorgio Bruno – Vice Presidente AFI • Paola Minghetti – Vice Presidente AFI **Panoramica sulle Sessioni del Simposio**
14:15 -15:00	• Maurizio de Cicco – Vice Presidente Farmindustria ***Lezione Magistrale:* Come l'industria farmaceutica italiana affronta le sfide dell'innovazione e della globalizzazione**
13:00 – 14:00 **(Area espositiva)**	LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI **Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future**
15:00 – 19:00	**Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE V

PIATTAFORME TECNOLOGICHE: DALLE UNIVERSITÀ ALLE AZIENDE

Sala del Tempio 2

Moderatori:	• Anna Maria Fadda – AFI – Presidente ADRITELF • Paola Minghetti – AFI – Università degli Studi di Milano
17:30 – 17:50	**Liposomi nel trattamento dell'arresto cardiaco** • Chiara Sinico – AFI – Università degli Studi di Cagliari
17:50 – 18:10	**Radiofarmaci per la diagnosi precoce delle lesioni aterosclerotiche** • Sara Baldassari – Università degli Studi di Genova
18:10 – 18:30	**Nanogel polisaccaridici: nuova piattaforma per la veicolazione di farmaci** • Pietro Matricardi – AFI – Presidente CRS Italy Chapter Università La Sapienza, Roma
18:30 – 18:50	**Nanoparticulate systems for vehiculating drugs for the treatment of leishmania infection–related pathologies** • Donatella Paolino – Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro
18:50 – 19:00	**Dibattito e conclusione dei lavori**
21:00	***Welcome buffet presso il Grand Hotel di Rimini*** *organizzato con la collaborazione di* Stevanato Group

LIPOSOMI NEL TRATTAMENTO DELL'ARRESTO CARDIACO

Chiara Sinico[1], Sergio Murgia[2], Michele Schlich[1,3], Theodore Xanthos[4]

[1] Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari

[2] Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche, Università di Cagliari

[3] Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

[4] School of Medicine, European University Cyprus

L'arresto cardiaco è una condizione clinica d'emergenza, caratterizzata dall'improvvisa interruzione della funzione elettromeccanica del cuore, che comporta l'assenza della gittata, e dalla perdita di conoscenza e delle capacità respiratorie. Attualmente è stimato essere uno dei principali problemi sanitari in Europa in quanto colpisce più di 400.000 persone all'anno, con un tasso di sopravvivenza inferiore al 10%. Il trattamento d'emergenza dell'arresto cardiaco prevede la rianimazione cardiopolmonare attraverso la compressione del torace alternata alla ventilazione esterna e, se l'arresto è dovuto a fibrillazione ventricolare, all'impiego di un defibrillatore. Quando questi interventi non riescono a ripristinare una circolazione spontanea sufficiente all'irrorazione corretta degli organi vitali, si ricorre alla somministrazione per endovena di adrenalina in quanto stimola la contrazione del miocardio e, esercitando un'azione di vasocostrizione periferica, favorisce la ridistribuzione del flusso sanguigno al cuore a al cervello.

Tuttavia, soprattutto quando si praticano iniezioni ripetute (come previsto dalle linee guida della rianimazione cardiopolmonare), l'azione non selettiva dell'adrenalina, dopo il ripristino della normale circolazione, può indurre ischemia e aumentare i rischi di danni neurologici.

Il nostro brevetto (IT102017000086879;PCT/IB2018/055606), in risposta al problema oggetto di grandi dibattici in ambito clinico, legati alla scelta di somministrare o meno l'adrenalina durante la rianimazione, propone l'uso del farmaco non in forma "libera" in soluzione, ma incapsulato in. liposomi. Le vescicole fosfolipidiche sono state preparata attraverso un caricamento in gradiente di pH, in presenza di un agente antiossidante, e schermati dall'interazione con le proteine plasmatiche da catene di polietilenglicole sulla superfice.

La formulazione è progettata per l'iniezione parenterale durante le emergenze cardiache. Gli esperimenti in vivo condotti sugli animali hanno dimostrato che l'incapsulazione liposomiale è in grado di aumentare la stabilità e l'emivita del farmaco, modularne la cinetica di rilascio, riducendo così il numero di somministrazioni, la dose applicata e, di conseguenza, gli effetti collaterali.

RADIOFARMACI PER LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE LESIONI ARTEROSCLEROTICHE

Sara Baldassari, G. Caviglioli, G. Zuccari, S. Pastorino, G. Ailuno, T. Florio, G. Sambuceti

DiFAR – Università degli Studi di Genova

Nonostante i recenti progressi nelle terapie mediche e interventistiche, l'aterosclerosi continua ad essere una delle principali cause di morbilità e mortalità nei Paesi sviluppati.

L'aterosclerosi può iniziare nell'infanzia, come un accumulo di lipidi che causa un graduale ispessimento della parete delle arterie, noto come placca; nel corso della vita, la maggior parte delle placche aterosclerotiche rimane asintomatica, ma, in talune condizioni, alcune diventano ostruttive, alterando il flusso sanguigno e causando danni conseguenti in diversi tessuti, producendo trombi che possono condurre all'infarto, all'ictus e alla morte improvvisa.

Il modo più efficace per contrastare questa patologia potrebbe risiedere nella possibilità di localizzare ed evidenziare i primi segni clinici, da fronteggiare poi prontamente con opportuni correttivi farmacologici, dietetici e comportamentali al fine di attenuarne il decorso.

Questa invenzione riguarda molecole in grado di rilevare una proteina, nota come VCAM-1, espressa sulle membrane cellulari dell'endotelio infiammato e coinvolta nella migrazione dei monociti all'interno della parete vascolare, evento che avvia il processo di formazione della placca. Inoltre, questa proteina bersaglio è espressa anche in diverse patologie neurodegenerative e in alcuni tumori.

L'idea alla base di questa invenzione è quella di connettere un piccolo peptide, dotato di elevata affinità per VCAM-1, ad una porzione chelante per radionuclidi, rivelabili mediante tecniche di imaging nucleare a scopo diagnostico, oppure ad un sistema di *drug delivery* in grado di rilasciare un agente terapeutico - ad esempio, un antinfiammatorio - per il trattamento precoce della condizione patologica (sistema teranostico).

La tecnica, che è stata testata *in vitro* su linee cellulari umane ed è attualmente in fase di sviluppo presso l'Università degli Studi di Genova, è applicabile con alta specificità e sensibilità alla diagnosi precoce di aterosclerosi e al trattamento di malattie caratterizzate da una sovraespressione di VCAM-1 (aterosclerosi, tumori, sclerosi multipla, patologie infiammatorie e neurodegenerative).

Il sistema teranostico è oggetto di una domanda di brevetto internazionale PCT, che ha ricevuto una valutazione preliminare positiva per l'innovatività di prodotto e processo.

Con adeguati finanziamenti sarà possibile pianificare un'estesa e accurata serie di studi preclinici e clinici che permetteranno di verificare la validità dell'invenzione sia in ambito diagnostico che terapeutico.

NANOGEL POLISACCARIDICI: NUOVA PIATTAFORMA PER LA VEICOLAZIONE DI FARMACI

Pietro Matricardi, Chiara Di Meo
Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Sapienza Università di Roma

L'utilizzo di sistemi nanoparticellari per la veicolazione di farmaci rappresenta un'opportunità per migliorare l'approccio terapeutico per un gran numero di patologie, in quanto sono in grado di offrire vantaggi significativi nella somministrazione di farmaci: una biodistribuzione più efficiente e selettiva, la possibilità di superare barriere biologiche, la protezione del principio attivo trasportato. Nell'ambito dei sistemi nanoparticellari, negli ultimi anni si è sviluppato un importante interesse nei confronti nei cosiddetti nanogel a base polisaccaridica, ossia nanoparticelle a base di polisaccaridi, che per la loro natura chimica e il loro elevato contenuto acquoso, rappresentano un'ulteriore opportunità in termini di biocompatibilità e interazione positiva con i sistemi biologici.

In questo contesto, nel nostro laboratorio abbiamo sviluppato un nuovo sistema nanogel, protetto da un set di tre brevetti, che riguardano rispettivamente: 1) una nuova base nanogel basata sull'acido ialuronico derivatizzato con un derivato della riboflavina; 2) un sistema innovativo per la produzione di nanogel basati su polisaccaridi derivatizzati con porzioni idrofobiche mediante autoclave; 3) un nuovo metodo per caricare, all'interno di tali nanohydrogel, farmaci, sia idrofobici che idrofilici, direttamente in sospensione acquosa, ottenendo un preparato sterile e stabile.

Il sistema consente di ottenere nanohydrogel di dimensioni comprese fra 150-300 nm, potenziale zeta di circa -40 mV, con un contenuto d'acqua di circa il 90%. L'osmolarità delle loro sospensioni acquose può essere agevolmente regolata a livelli fisiologici; inoltre tali sospensioni possono essere liofilizzate, in presenza di crioprotettori, senza che venga alterata la struttura nanoparticellare. Di tale sistema è stata testata la citocompatibilità nei confronti di numerose linee cellulari. Ne è anche stata valutata la biodistribuzione in un modello murino.

Il sistema consente il caricamento di farmaci idrofilici e idrofobici, consentendo, in quest'ultimo caso, di aumentarne la solubilità apparente (30-50 volte), utilizzando un mezzo altamente biocompatibile. Tale sistema è stato testato in diverse tipologie di applicazioni, in formulazioni con farmaci antiinfiammatori, antimicrobici, antitumorali, proteine terapeutiche e sostanze naturali, fornendo alcuni proof of concept di possibile utilizzo.

NANOPARTICULATE SYSTEMS FOR VEHICULATING DRUGS FOR THE TREATMENT OF LEISHMANIA INFECTION–RELATED PATHOLOGIES

Donatella Paolino, D. Britti, D. Cosco, M. Fresta

Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro

Leishmaniosis is a worldwide health problem that affects more than 12 million people. Despite their toxicity, antimonial derivates represented the first line treatment for the treatment of leishmaniosis in the last half century, while second-line drugs, i.e. pentamidine, amphotericine B and the novel miltefosine represented a poor alternative (Guerin et al., 2002). Unfortunately, meglumine antimoniate causes renal tubular dysfunction (as a consequence of the decreased clearance of the drug), disregulation of hepatic functions, pancreatitis (increase of lipases) and cardiac arrhythmias (de Moura et al., 2008). Moreover, many resistance phenomena to the conventional therapies of this pathology have been observed in the parasites, thus new approaches in the treatment of leishmaniasis are required.

The aim of these investigation was to entrap the meglumine antimoniate in polymeric nanocapsules made up of poly-lactid-acid in order to concentrate the compound in macrophages avoiding the appearance of side effects. Our research team recently realized a novel formulation able to entrap high amount of hydrophilic drugs as a consequence of the aqueous core surrounded by the polymer (Iannone et al., 2010; Paolino et al., 2012). For this reason, different amount of glucantime have been encapsulated in the nanocapsules that have been successively characterized and *in vitro* and *in vivo* tested.

The results demonstrated the ability of the colloids to efficiently entrap the MA, their property to easily interact with the macrophages preserving the pharmacological activity of the compound but decreasing its cellular negative outcome. Moreover, the in vivo experiments showed i) a reduced Sb concentration in the kidneys of B57 mice after the administration of the colloidal formulation, ii) a higher plasmatic half-life with respect to the drug free form and iii) a reduced of hepatic and renal parasite load in G3 and G4 respect G2. Our encouraging experimental data required more detailed in vivo investigations regarding the pharmacological efficacy of the polymeric formulation in order to begin extensive clinical trials of this new nanomedicine.

Bibliography

De Moura FJ et al. Toxicology. 2008;243(1-2):66-74.

Guerin J et al Lancet. 2002;2:494–501.

Iannone M, Neurosci Lett. 2010;469(1):93-96.

Paolino D et al. Nanomedicine 2012

GIOVEDÌ 6 GIUGNO
MATTINO

SESSIONE VI

AFFARI REGOLATORI: LA CORRETTA GESTIONE DI UN SETTORE IN CONTINUO CAMBIAMENTO

Sala della Piazza

Moderatori:
- Massimo Cavalieri – AFI – Euraconsult, Roma
- Alessandra Molin Zan – AFI – Zentiva Italia, Milano

08:45 – 09:40 **Brexit - 29 marzo 2019 il giorno del cambiamento?**
- Luca Gambini – Portolano Cavallo Studio Legale, Milano
- Daria Mari – AFI – Dr. Regenold GmbH, Badenweiler (D)
- Chris Shelley – Studio legale Penningtons Manches LLP, Oxford (GB)
- Romina Tulimiero – AFI – Assogenerici

09:40 – 10:20 **Tavola rotonda**
La negoziazione dei farmaci in Italia: il dossier prezzo e rimborso 3.0

Moderatori:
- Daniela Bagazzini – AFI – Italfarmaco, Roma
- Giuseppe Messina – AFI

Relatori:
- Valeria Fava – Cittadinanzattiva
- Francesco Saverio Mennini – Università Tor Vergata, Roma
- Anna Ponzianelli – AFI – Novartis, Roma
- Domenico Valle – AFI – Eli Lilly, Roma
- Marco Zibellini – Chiesi, Parma

10:20 – 10:30 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

10:30 – 11:00 ***Coffee break***

BREXIT - 29 MARZO 2019 IL GIORNO DEL CAMBIAMENTO?

Chris Shelley
Studio legale Penningtons Manches LLP, Oxford (GB)

The presentation will describe the Brexit process and its effect on the regulation of pharmaceuticals in the United Kingdom. We will begin by reviewing the key steps in the Brexit process, both past and future, and the range of possible future outcomes to the process, including a no-deal Brexit, a negotiated agreement with transition period, and a possible future trade deal, as well as the possibility that Brexit will be cancelled. We will then look in detail at the effect of the three different Brexit scenarios (no-deal, transition and post-transition) on the regulation of pharmaceuticals in the UK and of EU-UK trade in pharmaceuticals. This will include the treatment of existing marketing authorisations and the authorisation of new medicines in the UK; the regulation of orphan medicines; the regulation of batch release; the effect on pharmacovigilance procedures and the work of QPPVs; the regulation of clinical trials; the treatment of parallel trade between the EU and the UK in pharmaceuticals; the changes to the data protection regime affecting data transfers between the EEA and the UK; the possible changes to customs procedures for UK-EU trade; and the logistical issues that might arise in the event of a no-deal Brexit. Finally we will suggest practical measures that pharmaceutical companies should consider in preparation for a no-deal Brexit. We will then broaden the discussion into a panel discussion with the other participants.

BREXIT - 29 MARZO 2019 IL GIORNO DEL CAMBIAMENTO?

Romina Tulimiero

Assogenerici, Roma

Gruppo Affari Regolatori AFI – Milano e Roma

L'uscita del Regno Unito dalla comunità europea, previsto per il 29 marzo 2019, ha subito un ulteriore slittamento. Tuttavia le aziende farmaceutiche, con il supporto di guide pratiche, hanno gestito tutte le attività di natura regolatoria come ad esempio le variazioni, i trasferimenti/conversioni di autorizzazioni all'immissione in commercio, le attività riguardanti il campo d'azione della QP e quelle riguardanti la farmacovigilanza, le conformità GMP, GCP e GLP e il rilascio dei lotti.

Pertanto l'obiettivo dell'intervento, di cui si è iniziato a parlare già dallo scorso anno, è mirato ad analizzare le varie sfaccettature della Brexit, partendo da un breve excursus sulla sua cronistoria e sugli avvenimenti salienti che l'hanno caratterizzata, nell'ottica di definire il quadro complessivo in cui si inseriscono gli scenari passati e quelli futuri.

SESSIONE VII

NUOVI ORIZZONTI DELLA FARMACOVIGILANZA

Sala della Piazza

Moderatore:
- Anna Rosa Marra – AIFA
- Andrea Oliva – AFI – Mylan, Milano

11:00 – 11:15 **Introduzione del gruppo di lavoro AFI – Farmacovigilanza**
- Andrea Oliva – AFI – Mylan, Milano

11:15 – 11:40 **Analisi e gestione di un segnale di farmacovigilanza**
- Gianluca Trifirò – Università degli Studi di Messina

11:40 – 12:05 **La farmacovigilanza nei farmaci biologici e biosimilari**
- Annalisa Iezzi – Abbvie, Roma – Assobiotec

12:05 – 12:50 **Tavola rotonda: nuovi orizzonti della farmacovigilanza**
- Annalisa Iezzi – Abbvie, Roma – Assobiotec
- Anna Rosa Marra – AIFA
- Andrea Oliva – AFI – Mylan, Milano
- Giovanna Pescatore – Farmindustria
- Gianluca Trifirò – Università degli Studi di Messina
- Romina Tulimiero – AFI – Assogenerici

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro*** *in collaborazione con* CARCANO

13:30 – 16:00 LA PIAZZA DELLE START UP: MINI SIMPOSI E PRESENTAZIONI START UP
(Area espositiva)

14:00 – 15:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
(Area espositiva)

14:00 – 15:30 DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE
(Sale del Tempio 1-2)

14:00 – 15:30 SESSIONE POSTER
(Foyer Sale del Tempio 1-2)

ANALISI E GESTIONE DI UN SEGNALE DI FARMACOVIGILANZA

Gianluca Trifirò
Dipartimento BIOMORF, Università degli Studi di Messina

Uno degli obiettivi principali della farmacovigilanza è l'identificazione dei segnali e cioè di associazioni farmaco-evento avverso che non sono note o non pienamente documentate e che richiedono ulteriori approfondimenti. Lo strumento principale per la cosidetta *signal detection* è la segnalazione spontanea di reazioni avverse da farmaci (ADR). In alcuni casi sono stati sufficienti poche segnalazioni di ADR per identificare segnali di sicurezza dei farmaci che hanno poi portato a provvedimenti regolatori (es. natalizumab e PML). Tutte le segnalazioni inviate da operatori sanitari, cittadini e aziende farmaceutiche sono raccolte in Italia nella rete nazionale di farmacovigilanza dall'AIFA e poi trasmesse centralmente a Eudravigilance che è gestita dall'EMA. Al di là dei sistemi di segnalazione spontanea, vi è una pletora di banche dati sanitarie (es. di medicina generale, amministrative, registri clinici e di farmaco) che rappresentano delle importanti fonti di dati *real world* che sono utilizzate in maniera crescente per la validazione dei segnali una volta identificati. In questa presentazione sarà preso in rassegna il sistema di analisi del segnale in farmacovigilanza a livello italiano e internazionale e saranno descritte le varie banche dati sanitarie che sono utilizzate per la prioritizzazione e la validazione dei segnali di safety dei farmaci, fornendo diversi esempi condotti con banche dati italiane. Inoltre sarà fatto cenno ad approcci innovativi che sono stati sperimentati per l'identificazione dei segnali attraverso tecniche di dati mining su Big Data.

LA FARMACOVIGILANZA NEI FARMACI BIOLOGICI E BIOSIMILARI

Annalisa Iezzi
ABBVIE – Assobiotec, Roma

Dopo più di 10 anni dall'approvazione del primo biosimilare e avendo approvato nell'ultimo decennio il maggior numero di biosimilari al mondo, l'UE è all'avanguardia nella regolamentazione per l'utilizzo e la farmacovigilanza e sorveglianza ad essi relativa.

L'EMA non regola l'intercambiabilità, lo switch e la sostituzione di un medicinale di riferimento con il relativo medicinale biosimilare, che rientrano invece nella sfera di competenza degli Stati Membri dell'UE.

Poiché i medicinali biosimilari sono un tipo di medicinale biologico, essi possiedono tutte le caratteristiche pertinenti ai medicinali biologici: sono inoltre autorizzati sulla base di rigorosi standard di qualità, sicurezza ed efficacia che sono gli stessi per qualsiasi altro medicinale.

L'UE si è dotata di un sistema consolidato per il monitoraggio, la segnalazione, la valutazione e la prevenzione delle reazioni avverse per tutti i medicinali, compresi quelli biologici. Le autorità preposte valutano continuamente il rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali e intraprendono le necessarie azioni regolatorie (per esempio, introduzione di nuove avvertenze nelle informazioni sul prodotto o limitazioni d'uso) per tutelare la salute pubblica.

Gli studi post-autorizzativi permettono di monitorare i rischi noti e consentono inoltre di rilevare reazioni avverse rare che si verificano soltanto quando un elevato numero di pazienti viene trattato con il medicinale per un lungo periodo.

Come per tutti i medicinali, le ditte che commercializzano medicinali biosimilari devono raccogliere tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse e presentare rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) alle autorità regolatorie.

Il monitoraggio di sicurezza degli eventi a lungo termine o a lunga latenza che viene condotto per i medicinali biologici avviene nel rispetto dei medesimi principi previsti per i medicinali contenenti piccole molecole. Tuttavia, può essere difficile individuare e caratterizzare le reazioni avverse a lungo termine dei medicinali biologici solo sulla base di segnalazioni spontanee. Per questo motivo, in alcuni casi, potrebbero essere richiesti interventi aggiuntivi di farmacovigilanza (come l'inclusione dei pazienti nei registri).

Gli operatori sanitari svolgono un ruolo fondamentale nel contribuire a definire il profilo di sicurezza di un medicinale durante la pratica clinica.

SESSIONE VIII

DRUG DELIVERY E INTELLIGENZA ARTIFICIALE NEL PROSSIMO FUTURO

Sala del Tempio 1

Moderatori:
- Bice Conti – AFI – CRS Italy Chapter
- Massimo Pedrani – AFI – Mogon Pharmaceuticals

08:45 – 08:50 **Apertura dei lavori**
- Pietro Matricardi, – AFI – Presidente CRS Italy Chapter – Università La Sapienza, Roma

08:50 – 09:00 **Introduzione alla sessione**
- Massimo Pedrani – AFI – Mogon Pharmaceuticals

09:00 – 09:30 **Artificial Intelligence in Healthcare**
- Michele Ferrara – Officer Linkverse, Roma

09:30 – 10:00 **Uno sguardo al futuro: quali saranno i prossimi blockbuster Pharma?**
- Marco Scatigna – Sanofi Italia – Fondazione Sanofi–Aventis, Milano

10:00 – 10:20 **Dispositivi sottocutanei ricaricabili e controllati da remoto**
- Alessandro Grattoni – Oncology Institute for Academic Medicine Houston Methodist Research Institute Hospital (USA)

10.20 – 10.30 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

10:30 – 11:15 ***Coffee break***

18:00 ***Assemblea CRS Italy Chapter***

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE

Michele Ferrara

Linkverse S.r.l. – Gruppo Cosmo Pharmaceuticals, Milano

L'Intelligenza Artificiale (IA), ed in particolare il deep learning applicato all'imaging medico, si avvia a diventare la tecnologia più dirompente dall'avvento dell'imaging digitale in medicina. Questo enorme potenziale si basa sulla capacità dell'IA di apprendere rappresentazioni primarie astratte da grandi quantità di dati non etichettati, come anche di riuscire a risolvere in modo estremamente efficace specifici problemi (classificazione, quantificazione) utilizzando dati. Quando l'IA viene applicata all'analisi di immagini e video biomedici, gli algoritmi di deep learning sono capaci di estrapolare in autonomia le features essenziali come anche di costruirne di nuove. Dal punto di vista dell'interpretazione delle immagini, le applicazioni di deep learning aiuteranno sempre di più non solo a identificare, classificare e quantificare le caratteristiche presenti nelle bioimmagini connesse alla presenza e alla severità di una malattia, ma anche a creare modelli predittivi di percorsi assistenziali. In generale, l'obiettivo di questo sforzo tecnologico è la costruzione di sistemi decisionali e di supporto diagnostico concepiti per assistere i medici nelle loro interpretazioni e decisioni terapeutiche. Tale obiettivo viene raggiunto attraverso tecniche di apprendimento supervisionato che utilizzano dati precedenti convalidati, utilizzando tutte le fonti di dati pertinenti.

L'obiettivo di questo intervento è fornire un'introduzione ai metodi di IA in medicina in termini di pratiche e indicazioni future, nonché una discussione di una serie selezionata di argomenti in cui l'IA viene utilizzata in dispositivi medici dedicati all'analisi di immagini mediche. Verranno presentati esempi del mondo reale in cui l'IA è stato applicato con successo su immagini biomediche e dataset di studi clinici.

UNO SGUARDO AL FUTURO: QUALI SARANNO I PROSSIMI BLOCKBUSTER PHARMA?

Marco Scatigna[1,2], **M. Morina**[1]

[1] Direzione Medica Sanofi - Milano

[2] Scuola di Specialità in Farmacologia Clinica, Università di Milano

Nei prossimi cinque anni il fatturato mondiale dei farmaci da prescrizione è stimato crescere di circa il 6% annuo.

Un aumento significativo, in particolare quando confrontato con l'ultimo decennio che ha visto una crescita media poco superiore all'1%.

Se da una parte queste aspettative sono la conseguenza della previsione di un accesso allargato ai farmaci in nuove aree del mondo, è un dato di fatto che la crescita sarà principalmente dovuta al lancio di nuove molecole e all'aumento dei fatturati di quelle lanciate nell'ultimo quadriennio, caratterizzato da una produttività dell'R&D senza precedenti con 51NME nel 2014, 56 nel 2015, 27 nel 2016 e 55 nel 2017 approvate dall'FDA.

Circa la metà dei nuovi farmaci saranno di origine biotecnologica con un significativo incremento dei nuovi biosimilari.

L'Oncologia rappresenterà ancora l'Area Medica dove sono previsti il lancio della maggior parte di nuove terapie ma con una progressiva riduzione del loro singolo potenziale per le numerose opzioni di cura nella stessa indicazione clinica.

Le altre specialità che più vedranno l'ingresso di nuovi farmaci saranno la Diabetologia, la Reumatologia, l'Immunologia e la Pneumologia con un significativo aumento delle possibilità terapeutiche per le malattie rare che vedranno raddoppiare la loro spesa globale nel prossimo quinquennio.

Nuovi approcci terapeutici come la terapia cellulare e la terapia genica offriranno importanti nuove opzioni terapeutiche.

Nel corso della relazione verranno illustrate le terapie, prossime a essere lanciate, che riteniamo avere il più alto potenziale nel prossimo quinquennio, sulla base dell'incrocio dei dati di ricerche condotte da diversi analisti finanziari che consideravano, in varia misura, diversi fattori tra cui: i dati clinici più recenti, le previsioni di fatturato, le probabilità di successo e la data di lancio attesa.

In particolare, sono stati segnalati come farmaci promettenti da almeno due fonti:

Upadacitinib, per il trattamento dell'artrite reumatoide; Brolucizumab, per la degenerazione maculare senile essudativa; GSK2857916, per il mieloma multiplo; Risankizumab, per alcune forme di psoriasi e dell'artrite psoriasica; AVXS-101, terapia genica per l'atrofia muscolare spinale; Luspatercept per la beta-talassemia e le sindromi mielodisplastiche; Lentiglobin per la beta-talassemia; Valoctogene Roxaparvovec, terapia genica per l'emofilia A e Ravulizumab, per l'emoglobinuria parossistica notturna.

RECHARGEABLE AND REMOTELY CONTROLLED SUBCUTANEOUS DEVICES

Alessandro Grattoni

Chairman and Professor, Department of Nanomedicine, Professor, Departments of Surgery & Radiation Oncology Institute for Academic Medicine, Houston Methodist Research Institute, Houston Methodist Hospital, Houston, Texas, USA

Adopting nanofabrication technologies from the semiconductor industry, we developed silicon-nanofluidic membranes with identical rectangular pores with accurately controlled dimensions and as small as 2.5 nm. Based on their superior mechanical robustness and chemical inertness, biocompatibility, and trans-membrane transport properties, we utilized these membranes for the long-term controlled drug release from implantable systems. Our nanochannels saturate transmembrane molecular diffusion, achieving constant delivery of therapeutic agents for months to years, without any form of pump or valve system. By applying a small difference in electrical potential across the membrane (1.5 VDC) we showed that drug release could be modulated, increased, decreased and interrupted at need. In light of these results, we integrated the nanochannel membranes within implantable drug reservoirs to achieve either zero-order release of therapeutics or remotely controlled (Bluetooth) tunable drug delivery for telemedicine applications. Notably, the implants were designed for subcutaneous implantation and allow for transcutaneous refilling of the drug reservoir with a minimally invasive needle procedure. This avoids the need for repeated surgical implantation and removal procedures that would be required in the management of chronic medical conditions. We evaluated and validated the technology in vivo in rodents, canine and non-human primate studies in relevant model of HIV pre-exposure prophylaxis, obesity and metabolic syndrome, muscle atrophy, hormone deficiency, cancer immunotherapy, among others. Part of the investigations were performed in microgravity on board of the International Space Station and in collaboration with Novartis and Gilead Sciences.

SESSIONE IX

TRASFORMAZIONE DIGITALE DEI PROCESSI FARMACEUTICI, TRA INTELLIGENZA ARTIFICIALE, ROBOTICA E TERAPIA DIGITALE

Sala del Tempio 1

11:15 – 11:25 **Introduzione**
- Lorenzo Cottini – AFI – High Research, Milano
- Giuseppe Recchia – AFI – Fondazione Smith Kline, Verona

11:25 – 11:40 **Salute e Sanità Digitale – Dove va l'Italia?**
- Paolo Locatelli, Chiara Sgarbossa – Politecnico, Milano

11:40 – 11:50 **Intelligenza Artificiale, Robotica e Ricerca Clinica**
- Massimo Beccaria – AFI – Alfa Technologies International, Milano

11:50 – 12:05 **Trasformazione Digitale dei processi produttivi del farmaco**
- Alberto Bartolini – AFI – CIT

12:05 – 12:20 **Trasformazione Digitale della ricerca e del marketing farmaceutici**
- Antonio Pelliccia – IBM, Segrate (MI)

12:20 – 12:35 **Digital medicine**
- Nathan Cope – Otsuka Pharmaceutical Europe, Gallions (UK)

12:35 – 12:45 **Terapia Digitale anno secondo**
- Giuseppe Recchia – AFI – Fondazione Smith Kline, Verona

12:45 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**
- Lorenzo Cottini – AFI – High Research, Milano
- Giuseppe Recchia – AFI – Fondazione Smith Kline, Verona

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro*** *in collaborazione con* CARCANO

13:30 – 16:00 LA PIAZZA DELLE START UP: MINI SIMPOSI E PRESENTAZIONI START UP
(Area espositiva)

14:00 – 15:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
(Area espositiva)

14:00 – 15:30 DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE
(Sale del Tempio 1-2)

14:00 – 15:30 SESSIONE POSTER
(Foyer Sale del Tempio 1-2)

SALUTE E SANITÀ DIGITALE – DOVE VA L'ITALIA?

Paolo Locatelli, Chiara Sgarbossa
Politecnico di Milano, Milano

L'innovazione digitale sta sempre più modificando il nostro modo di curarci, l'intero percorso che va dalla prevenzione alla cura e al follow-up. Da un lato, infatti, il digitale sta cambiando i tradizionali touchpoint della Sanità facendone nascere di nuovi (come siti web, App, chatbot ecc.), dall'altro, consente ai professionisti sanitari e alle strutture sanitarie di innovare i processi di cura e di assistenza con strumenti che vanno dalla Cartella Clinica Elettronica alla Telemedicina, dall'Intelligenza Artificiale alle Terapie Digitali. L'adozione delle tecnologie digitali e la loro corretta integrazione nel Patient Journey, consente di mettere davvero il cittadino/paziente "al centro" dell'ecosistema, rendendo più appropriato e sostenibile il suo rapporto con i professionisti sanitari e con il sistema salute.

INTELLIGENZA ARTIFICIALE, ROBOTICA E RICERCA CLINICA

Massimo Beccaria
Alfa Technologies International, Milano

L'automazione e l'informatica hanno ridefinito molti aspetti della nostra vita, non è quindi inatteso che le maggiori aziende farmaceutiche e biomedicali abbiano iniziato ad investire nello sviluppo dell'Intelligenza Artificiale (AI) a supporto delle attività di ricerca di nuovi farmaci o dispositivi.

Le tecnologie integrate dell'Intelligenza Artificiale, combinate con l'analisi dei big-data, hanno il potenziale per risolvere molte sfide chiave soprattutto nell'ambito della ricerca clinica.

L'Intelligenza Artificiale ha il potenziale di influenzare ogni fase della sperimentazione clinica.

Soluzioni di AI vengono studiate attualmente per l'aumento dell'efficienza della sperimentazione attraverso una migliore progettazione dei protocolli e gestione degli studi.

Integrati con la AI sono anche tutti i nuovi robot chirurgici sempre più piccoli e capaci non solo di operare con maggiore precisione, ma anche di predire e prevenire le malattie.

Nel campo della robotica, è possibile intravedere già oggi robot sperimentali ad uso domestico, capaci in prospettiva di gestire anziani ed eseguire lavori ripetitivi e di precisione.

In generale l'ondata tecnologica che travolgerà gli anni venti sarà impiegata per contenere i costi, elevare la qualità e ridurre i tempi di accesso alle cure, accelerando il percorso verso la medicina di precisione, interpretando grandi quantità di dati e informazioni in pochi secondi, connettendo tra loro in maniera efficiente bisogni e soluzioni, con modalità impensabili e innovative.

L'adozione su vasta scala di queste innovazioni presenta sfide tecnologiche ed etiche da non sottovalutare e che devono già ora essere oggetto della discussione sulle nuove tecnologie.

TRASFORMAZIONE DIGITALE DEI PROCESSI PRODUTTIVI DEL FARMACO

Alberto Bartolini
AFI – CIT

Accennerò alle motivazioni che portano il manufacturing ad avviare la trasformazione dei processi produttivi e darò una anteprima di quanto sarà approfondito nel corso della Sessione XVI del venerdì mattina, in merito all'utilizzo di tecnologie IoT e Blockchain. Sarà anche fatto un cenno all'impatto che questa trasformazione avrà sulla gestione dell'Infrastruttura ICT delle Aziende Farmaceutiche.

TERAPIA DIGITALE, ANNO SECONDO

Giuseppe Recchia
Fondazione Smith Kline, Verona

La convergenza della richiesta dei pazienti di trattamenti in grado di offrire esiti di salute sempre migliori, della necessità di rendere sempre più efficienti i servizi sanitari e della trasformazione digitale dei processi di ricerca e sanità sta determinando lo sviluppo di un nuovo modello di gestione della salute, definito Digital secondo la prospettiva della tecnologia utilizzata, Smart secondo quella dei benefici ottenuti (*Digital Health, Smart Health*)

Tra le diverse aree della Smart Health, una delle più dinamiche è rappresentata dalla Terapia Digitale (*Digital Therapeutics #DTx*), nuovo intervento di prescrizione medica a finalità terapeutica, nel quale il principio attivo è rappresentato da un software. In modo simile alle terapie farmacologiche, le Terapie Digitali vengono sviluppate attraverso la sperimentazione per dimostrare un beneficio clinico per il paziente in termini di efficacia e tollerabilità ed un vantaggio per la sanità in termini di sostenibilità economica.

Le prime 2 Terapie Digitali approvate dalla FDA nel 2017 e nel 2018, reSET e reSET-O rispettivamente per la disassuefazione da sostanze da abuso e da oppioidi, sono in fase di avvio della commercializzazione.

Trattandosi di tecnologia per la salute di recente sviluppo, non sono ancora stati definiti e chiariti vari aspetti relativi a:

- sviluppo clinico, in particolare per quanto riguarda il livello delle prove a supporto di efficacia e tollerabilità,
- valutazione regolatoria,
- copertura del rimborso da parte di enti pubblici o assicurazioni private,
- introduzione nei percorsi assistenziali.

La Terapia Digitale non è solo un nuovo strumento per la salute. Il software ed i processi digitali rappresentano nuove aree di sviluppo economico. Creare condizioni abilitanti alla ricerca, sviluppo e introduzione delle Terapie Digitali nei processi sanitari è una condizione necessaria per competere a livello globale in questo settore della medicina.

Nel secondo anno di questa nuova era delle tecnologie sanitarie, Fondazione Smith Kline avvia il progetto "*Terapie Digitiali per l'Italia*" #DTxITA, con l'intento di guidare la ricerca e sviluppo delle Terapie Digitali in Italia, di favorire il loro ingresso nella pratica medica e assistenziale italiana e di creare condizioni che consentano all'Italia di divenire paese di riferimento nella R&D della Terapia Digitale.

SESSIONE X

AUDIT E ISPEZIONI

Sala del Tempio 2

Moderatori:
- Giovanni Boccardi – AFI
- Alessandro Regola – AFI

08:45 – 09:15 **Gestire gli audit ai fornitori dell'indotto farmaceutico**
- Simona Patruno – AFI – Alfasigma, Alanno (PE)

09:10 – 09:35 **Ispezioni da Autorità: esperienze a confronto**
- Lavinia Baldan – Bayer HealthCare Manufacturing, Segrate (MI)

09:35 – 10:05 **The EDQM approach to inspection of API manufacturers and granting of CEPs**
- Sotirios Paraschos – EDQM, Strasburgo (F)

10:05 – 10:25 **Aggiornamento sulle attività AIFA per autorizzazione officine medicinali e ispezioni**
- Renato Massimi - AIFA

10:25 – 10:30 **Dibattito e conclusione dei lavori**

10:30 – 11:15 ***Coffee break***

GESTIRE GLI AUDIT AI FORNITORI DELL'INDOTTO FARMACEUTICO

Simona Patruno[1]

Co-autori: Ivan Belloni[2]**, Rita Brusa**[3]**, Claudio Rimaroli**[4]

[1] Alfasigma S.p.A, Alanno (PE)

[2] Valpharma International S.p.A

[3] AFI

[4] Società Prodotti Antibiotici S.p.A.

L'obiettivo di questa presentazione è fornire un quadro complessivo degli audit alla variegata tipologia di supplier di materiali e di servizi dell'indotto farmaceutico, tra i quali quelli non normati da specifiche *Guidelines* di ambito "Pharma" ma comunque di impatto GMP, sulla base del quale poter definire le criticità, gli approcci e i parametri di valutazione da applicare così da garantire comunque la conformità a quanto richiesto dalle autorità e a minimizzare i rischi derivanti dalla *non compliance*.

Nella presentazione saranno pertanto discussi alcuni esempi di problematiche affrontate in sede di audit ad alcuni fornitori storicamente critici quali i trasportatori, o altri aventi il proprio *core business* in aree non esclusivamente farmaceutiche (es: cartotecniche, lavanderie di abbigliamento utilizzato nei reparti produttivi delle aziende farmaceutiche, software house). Saranno riepilogate le valutazioni effettuate dall'auditor in tali situazioni volte a dimostrare, ove possibile, l'aderenza dei supplier alle normative farmaceutiche o comunque la loro capacità di fornire garanzie alternative. Infatti in alcuni casi l'audit si configura come una sfida che richiede, da parte degli auditor, una conoscenza preventiva della società da ispezionare, con tutte le sue peculiarità, e, in sede di audit, una valutazione "elastica", nonché realistica, della sua operatività commisurata allo standard (le GMP) in modo differenziato in funzione del tipo di processo/prodotto di destinazione.

La "chiave di volta" per affrontare queste situazioni è che le parti, seppur provenienti da due universi a volte molto distanti tra loro, riescano a trovare punti di incontro e un linguaggio comune tale da consentire una più facile comprensione delle reciproche esigenze e la definizione del livello più appropriato di *quality compliance* della fornitura.

ISPEZIONI DA AUTORITÀ: ESPERIENZE A CONFRONTO

Lavinia Baldan
Bayer HealthCare Manufacturing, Segrate (MI)

Sono sempre di più le autorità sanitarie che effettuano ispezioni GMP nelle officine farmaceutiche. La gestione di queste ispezioni ci pone di fronte a diverse sfide: il confronto con temi regolatori, lo studio delle GMP e dei requisiti locali del Paese di destinazione dei prodotti, gli aspetti organizzativi e, non da ultimo, la gestione del suo esito e il follow up.

Ma, quali sono le autorità che effettuano ispezioni? A quali GMP si rifanno? Che periodicità hanno? Quali sono i modi e i tempi con cui si annunciano? Quali aspetti logistici vanno considerati? Che tipo di preparazione occorre? E quale supporto è necessario? E infine, come gestirne l'esito?

In questa presentazione viene fornita una risposta a queste domande sulla base delle esperienze raccolte con AIFA, FDA, ANVISA, Bielorussia e Russia, quest'ultima prepotentemente protagonista negli ultimi anni in Europa. Verranno illustrate le modalità di preparazione di queste ispezioni partendo dalla verifica del panorama regolatorio, passando dalla valutazione di eventuali requisiti country specific e illustrando le possibili valutazioni da affrontare rispetto ad eventuali disallineamenti.

E poi come accogliere gli ispettori, quali servizi offrire, come comportarsi e come interagire con loro?

Viene proposta anche una carrellata delle non conformità più comunemente riscontrate, delle azioni correttive proposte e dei diversi scenari che si prospettano per le officine in base all'esito dell'ispezione.

THE EDQM APPROACH TO INSPECTION OF API MANUFACTURERS AND GRANTING OF CEPS

Sotirios Paraschos
EDQM, Council of Europe, Strasbourg (France)

The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) is a directorate of the Council of Europe. Its mission is the protection of public health by enabling the development, supporting the implementation and monitoring the application of quality standards for safe medicines and their safe use which are recognised as a scientific benchmark and applied world-wide. EDQM is committed to working in partnership with regional, national and international agencies, authorities, institutions and industry.

As a part of its activities and since 1994, the EDQM is granting Certificates of suitability (CEPs) which demonstrate that the quality of a pharmaceutical substance can be controlled by the relevant monograph and any other applicable general chapter and monograph of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), with certain additional tests if needed.

According to EU legislation, a manufacturer can request a CEP for an active substance which is the subject of a monograph of the Ph. Eur. A CEP can be presented in the relevant section of the CTD Module of a Marketing Authorisation. CEP applications are evaluated centrally at the EDQM by assessors nominated by the National Competent Authorities under the supervision of the Certification Steering Committee. CEPs are accepted by all 38 member states of the Ph. Eur. convention and also by several other countries and authorities worldwide (e.g. Canada, Australia, Singapore, South Africa, WHO, etc.). About 7000 CEP applications for >1000 different substances have been treated so far by the EDQM, resulting in around 4900 valid CEPs for substances produced in 50 different countries by >1200 manufacturers.

Under the mandate given to it by the European Commission in application of EU directives, the EDQM is preparing and implementing an inspection programme for manufacturers involved in CEPs in order to verify their compliance to the relevant CEP and to EU GMP Part II and any applicable annex. The programme is drafted according to a risk-based approach. More than half of the non-EU manufacturers have been covered so far. Identification of a risk to public health during EDQM inspections results in a negative inspection outcome and in actions against the respective CEPs.

AGGIORNAMENTO SULLE ATTIVITÀ AIFA PER AUTORIZZAZIONE OFFICINE MEDICINALI E ISPEZIONI

Renato Massimi
AIFA

Il settore farmaceutico italiano mostra una costante crescita della produzione, pertanto l'AIFA utilizza tutte le risorse disponibili per svolgere sia attività di supporto tecnico-scientifico, sia regolatorio alle aziende farmaceutiche. Particolare impegno di risorse è stato richiesto per la verifica e il controllo di nuove tipologie di prodotti o di nuove tecnologie utili allo sviluppo di nuovi medicinali.

L'Ufficio Ispezioni e autorizzazioni GMP medicinali (GMPMed) dell'AIFA per far fronte ai notevoli progressi sia nell'innovazione, sia nella crescita manifatturiera del settore farmaceutico italiano, ha svolto nel 2018 e nel primo quadrimestre del 2019 un'intensa attività, al fine di garantire adeguata attività ispettiva/autorizzativa. Tale attività si riferisce al rilascio delle autorizzazioni o modifiche richieste per le officine di produzione di medicinali. Si riportano i dati dell'attività svolta. Nel 2018: ispezioni: 123,

modifiche essenziali/non essenziali: 847;

nel primo quadrimestre del 2019: ispezioni: 55, modifiche essenziali/non essenziali: 229. In particolare si evidenzia che nel 2018 il tasso di evasione complessivo, da parte dell'AIFA, delle autorizzazioni alla produzione di medicinali è stato superiore al 95%.

In particolare per il settore dei farmaci biologici le ispezioni alle officine di produzione (medicinali biologici tra cui i medicinali per terapie avanzate, ispezioni 2018: 19, 2019: 7), oltre a richiedere una competenza generale sulle GMP, necessita da parte del team ispettivo anche conoscenze di settore molto specifiche per cui è indispensabile l'utilizzo di ispettori altamente specializzati.

Allo scopo di aumentare il livello di controllo sui medicinali, si è sempre ritenuto strategico effettuare o collaborare alla conduzione di ispezioni internazionali nell'ambito della collaborazione sia per le ispezioni richieste dall'EMA ai produttori di medicinali oggetto di registrazione con procedura centralizzata, sia su richiesta specifica all'AIFA da parte dei produttori di medicinali ubicati in paesi terzi che intendono importare nell'UE (ispezioni 2018/2019: 14).

La partecipazione degli ispettori GMP di questa Agenzia è inoltre estesa alle collaborazioni con Istituzioni internazionali quali l'OMS ed il PIC's o altre organizzazioni/autorità regolatorie che richiedono il supporto o il tutoraggio degli ispettori dell'ufficio GMPMed per l'espletamento delle ispezioni alle officine di produzione di medicinali ubicate in paesi terzi.

Nonostante la carenza delle risorse disponibili, l'impegno dell'Ufficio GMPMed è stato rivolto con particolare attenzione alla semplificazione dei rapporti con l'industria garantendo tempi affidabili di esame delle richieste di parere, trasparenza e una riduzione dei tempi per il completamento delle diverse procedure.

SESSIONE XI

L'EVOLUZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI API

Sala del Tempio 2

Moderatori:
- Maurizio Battistini – AFI – AFTI – EIPG
- Piero Iamartino AFI – EIPG

11:15 – 11:45 **Le crescenti responsabilità del fabbricante di API per la garanzia degli standard di qualità**
- Marina Figini – AFI – Aschimfarma – PCA, Novi Ligure (AL)

11:45 – 12:15 **Impatto delle valutazioni di carattere tossicologico nella gestione della qualità degli API**
- Antonio Conto – AFI – Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)

12:15 – 12:45 **La gestione del polimorfismo degli API**
- Enrico Modena – Gruppo di studio AFI Aschimfarma Polycristalline, Medicina (BO)

12:45 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro*** *in collaborazione con* CARCANO

13:30 – 16:00 LA PIAZZA DELLE START UP: MINI SIMPOSI E PRESENTAZIONI START UP
(Area espositiva)

14:00 – 15:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
(Area espositiva)

14:00 – 15:30 DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE
(Sale del Tempio 1-2)

14:00 – 15:30 SESSIONE POSTER
(Foyer Sale del Tempio 1-2)

LE CRESCENTI RESPONSABILITÀ DEL FABBRICANTE DI API PER LA GARANZIA DEGLI STANDARD DI QUALITÀ

Marina Figini
Aschimfarma- PCA S.p.A., Basaluzzo (AL)

Gli API sono le sostanze responsabili dell'attività dei medicinali ed è, quindi, evidente la responsabilità dei produttori di API nel garantire uno standard di qualità adeguato e la sicurezza della sostanza attiva, in linea con quelle che sono le aspettative sempre in crescita delle Autorità. Da anni parliamo di standard di qualità pensando alla stretta applicazione delle GMP per gli API, ma negli ultimi anni sono state anche implementate delle linee-guida la cui applicazione è *risk-based* ovvero linee-guida basate su una rigorosa analisi del rischio e un approccio più scientifico rispetto al passato. Citiamo ad esempio la linea-guida EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012 "*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*", che introduce un approccio scientifico alla valutazione della eventuale cross-contamination durante la produzione di medicinali e principi attivi ridefinendo il concetto di impianto *multi-purpose*.

L'IMPATTO DELLE VALUTAZIONI DI CARATTERE TOSSICOLOGICO NELLA GESTIONE DELLA QUALITÀ DEGLI API

Antonio Conto
Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)

Il tema della qualità degli API intesa come garanzia da un lato per una migliore sicurezza per il paziente e dall'altro per tutelare la sicurezza dell'operatore potenzialmente esposto durante le operazioni di produzione è ormai tema centrale per le funzioni di qualità e regolatorie delle aziende produttrici. L'approccio della valutazione tossicologica mira a identificare il profilo tossicologico delle sostanze oggetto dello studio attraverso un approccio step by step (a passi successivi) gestito dal Tossicologo Regolatorio. Tale approccio prevede una serie di valutazioni che possono avere inizio con ricerche bibliografiche approfondite e attraverso steps intermedi costituiti da valutazioni di predizione "in silico" e studi sperimentali "in vitro" fino ad arrivare alla sperimentazione "in vivo"; la storica sperimentazione che utilizza animali di laboratorio. Valutazioni ormai quotidiane finalizzate a garantire una miglior sicurezza del paziente riguardano le valutazioni tossicologiche e genotossiche delle impurezze (ICH Q3A, ICH Q3B, ICH Q3C, ICH Q3D, ICH M7) nonchè la valutazione del valore del PDE per la verifica di potenziali cross-contamination sulle linee produttive condivise e le valutazioni di sicurezza dei cosidetti Exctractable and Leachables (E&L) per il prodotto finale di non ultima importanza. Per quanto riguarda la sicurezza dell'operatore potenzialmente esposto nella produzione (professional worker), la valutazione quantitativa del limite di esposizione professionale (OEL= Occupational Expsore Limit) o qualitativa dell'OEB (banding) è ormai irrinunciabile. Tutte queste valutazioni mirano a definire dei limiti di sicurezza (Threeshold Limit Values) che devono poi essere rispettati nelle attività quotidiane di produzione di APIs. L'obbligo di rispettare tali limiti può significare l'attivazione di prassi che possono essere riassunte brevemente nelle seguenti: necessità di approfondire il profilo tossicologico della sostanza oggetto della valutazione (ad es. una impurezza) con un pannello di studi complessi e costosi a seguito di segnalazioni/richieste dell'autorità competente (AIFA) e/o del committente; necessità di riallineare i processi di cleaning in base a valori di PDE ottenuti dall'approccio tossicologico; necessità di introdurre cambiamenti nel processo produttivo per eliminare impurezze di sintesi; necessità di implementare sistemi di contenimento nella produzione per rispettare valori di OEL/OEB; necessità di allontanare personale particolarmente sensibile (donne, individui sensibilizzati) dalla produzione; necessità di sostituire fornitori di materie prime per attenuare il tenore di impurezze (API) o lisciviabili nel prodotto; nei casi più estremi sospensione della commercializzazione di un determinato API (vedi caso Valsartan) per la presenza di una impurezza molto tossica o sospetta tale. Ricordiamo inoltre che, al di là degli aspetti di qualità relativi alla sicurezza, anche l'aspetto della valutazione dell'impatto ambientale di API in commercio deve essere effettuato. Le ditte farmaceutiche titolari dell'AIC devono effettuare opportune valutazioni applicando i principi della linea guida EMA sull'ERA (Environmental Risk Assessment). Tale valutazione non comprende mai una sospensione del'AIC ma mira a classificare la pericolosità dell'API nell'ambiente naturale.

POLIMORFISMO: CARATTERIZZAZIONE ANALITICA E PROBLEMATICHE INTERPRETATIVE

Enrico Modena

Polycrystalline S.p.a., Medicina (BO)

La conoscenza delle proprietà dello stato solido durante lo sviluppo di farmaci permette di evitare problemi di fabbricazione, ottimizzare le prestazioni degli API e offre prospettive nell'ambito della proprietà intellettuale.

Il polimorfismo rappresenta un problema chiave che ha un impatto significativo su tutti questi aspetti.

Diverse tecniche sono utilizzate per l'identificazione e la caratterizzazione delle fasi cristalline. La diffrazione di raggi X su polveri è solitamente la scelta primaria per identificare e controllare la struttura cristallina. L'XRPD fornisce informazioni sulla fase cristallina, sul grado di cristallinità e sulla contaminazione polimorfica, consentendo una progettazione più accurata delle proprietà finali del farmaco.

Inoltre, l'analisi termica, la spettroscopia vibrazionale e SS-NMR rappresentano ulteriori strumenti utili per una descrizione accurata della forma cristallina.

L'intervento si propone di fornire una breve introduzione delle principali tecniche impiegate nello studio del polimorfismo proponendo alcuni casi reali di studio.

GIOVEDÌ 6 GIUGNO
POMERIGGIO

Ingresso gratuito previa registrazione

13:10 – 16:00	• **PIAZZA DELLE START UP** **(Area espositiva)** 3° manifestazione dedicata alle start up del mondo farma-biotech e dei dispositivi medici e diagnostici articolata in mini convegni dedicati al trasferimento tecnologico con la presenza dei massimi esperti del settore, con l'obiettivo di creare networking con le imprese del mondo farmaceutico
14:00 – 15:00	• **LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI** **(Area espositiva)** Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future
14:00 – 15:30	• **DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE** **(Sale del Tempio 1-2)** Spazio dedicato alle presentazioni orali delle 10 Novità Tecnologiche selezionate tra le Aziende Espositrici del 59° Simposio AFI
14:00 – 15:30	• **SESSIONE POSTER** **(Foyer Sale del Tempio 1-2)** Spazio dedicato alla presentazione orale dei poster. Uno degli Autori di ciascun poster sarà presente a fianco del proprio poster per rispondere ad eventuali domande dei partecipanti in merito al lavoro presentato

PIAZZA DELLE START UP

Area espositiva

Moderatori:
- **Lorenzo Cottini** - AFI - High Research
- **Paola Minghetti** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNBio

PROGRAMMA

13:10-13:15	• **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNBio *Intervento di apertura*
13:15-13:30	• **Stefano Mainetti** - Polihub *Aggiornamenti dal mondo delle Start up*
13:30-13:45	• **Giangiacomo Rocco di Torrepadula** - AMICOMED *Digital Therapeutic: la regola della pazienza*
13:45-14:00	• **Diana Saraceni** - Panakès Partners *Venture Capital in Italia: siamo a un punto di svolta?*
14:00-14:15	• **Edoardo Damiano** - Otsuka Pharmaceutical Italy *Scouting di Start-up: il punto di vista della grande azienda*
14:15-14:30	• **Gerry Chillè** - Healthware Labs *5 Years of Healthware's Digital Health Innovation* *Lessons learned and the way forward*
14:30-14:55	**DOMANDE E DISCUSSIONE**

PRESENTAZIONI DEI PROGETTI DELLE START UP (5 minuti cad.)

14:55-15:45	• **EvoBiotech** • **Pharmafilm** • **PlumeStars** • **QuicklyPro** • **React4life** *Sarà presente solo con un desk:* **Macrofarm**
15:45-16:00	**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

13:10 – 16:00 • **PIAZZA DELLE START UP**
(Area espositiva)
3° manifestazione dedicata alle start up del mondo farma-biotech e dei dispositivi medici e diagnostici articolata in mini convegni dedicati al trasferimento tecnologico con la presenza dei massimi esperti del settore, con l'obiettivo di creare networking con le imprese del mondo farmaceutico

14:00 – 15:00 • **LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI**
(Area espositiva)
Spazio dove gli studenti universitari potranno confrontarsi con esperti dell'Industria e della Ricerca sulle opportunità professionali future

14:00 – 15:30 • **DIAMO VOCE ALLE 10 NOVITA' TECNOLOGICHE**
(Sale del Tempio 1-2)
Spazio dedicato alle presentazioni orali delle 10 Novità Tecnologiche selezionate tra le Aziende Espositrici del 59° Simposio AFI

14:00 – 15:30 • **SESSIONE POSTER**
(Foyer Sale del Tempio 1-2)
Spazio dedicato alla presentazione orale dei poster. Uno degli Autori di ciascun poster sarà presente a fianco del proprio poster per rispondere ad eventuali domande dei partecipanti in merito al lavoro presentato

SESSIONE PLENARIA

Sala della Piazza

16:00 – 16:15 **Introduzione**
- Alessandro Rigamonti – Presidente AFI

16:15 – 18:00 **Tavola Rotonda e discussione sul tema:**
LA GOVERNANCE FARMACEUTICA DI FRONTE ALLA SOSTENIBILITÀ E PERSONALIZZAZIONE DELLA MEDICINA

Moderatore:
- **Giorgio Bruno** – Vice Presidente AFI – General Manager Recipharm, Masate (MI)

Relatori:
- **Silvio Garattini** – Presidente Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS
- **Giulia Grillo** – Ministro della Salute *(Invitato)*
- **Enrique Häusermann** – Presidente ASSOGENERICI
- **Luca Li Bassi** – Direttore Generale AIFA
- **Antonio Messina** – Vice Presidente FARMINDUSTRIA
- **Riccardo Palmisano** – Presidente ASSOBIOTEC – FEDERCHIMICA
- **Paolo Pronzato** – Coordinatore del Comitato di Ricerca Clinica e strategie del Farmaco – Alleanza Contro il Cancro
- **Roberta Rampazzo** – Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici, Regione Veneto

20:30 ***Cena di gala del Simposio presso il Grand Hotel di Rimini,***

organizzata con la collaborazione di Schwabe Pharma Italia
From Nature. For Health.

ALESSANDRO RIGAMONTI

Presidente AFI

Presidente Onorario dell'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Varese

Nato a Cunardo il 24 luglio del 1928, laureato in Farmacia all'Università di Pavia nel 1951.

Dal febbraio 1952 al giugno 1980 ha lavorato presso la Società Farmitalia di Milano interessandosi della produzione su scala industriale di varie forme farmaceutiche e successivamente dei problemi tecnologici.

Dal 1978 titolare di farmacia e consulente aziendale.

Nel 1969 consegue la libera docenza in "Tecnica e legislazione farmaceutica", dal 1970 sino al 1986 ha l'incarico per il corso "Impianti dell'industria farmaceutica" presso l'Università di Torino.

Autore di numerose pubblicazioni di interesse tecnologico e analitico e di comunicazioni a congressi nazionali e internazionali; coautore di un volume su "Impianti per l'industria farmaceutica".

Dal 1960 componente del consiglio direttivo dell'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Milano e successivamente della Provincia di Varese, dove ha ricoperto la carica di Presidente dal 1990 al 2018. Attualmente ricopre il ruolo di Presidente Onorario.

Dal 1962 a tutto oggi Presidente A.F.I. - Associazione Farmaceutici dell'Industria.

In tale veste ha promosso numerose iniziative a carattere scientifico-culturale quali l'organizzazione di simposi, tavole rotonde, convegni, incontri tecnici, corsi di aggiornamento.

Dal 1980 esperto della "Farmacopea Ufficiale Italiana" e dal febbraio 1994 componente della commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della farmacopea ufficiale.

Nel mese di aprile del 2002 è stato nominato membro della Real Academia de Farmacia della Catalunya (Spagna).

Il 30 settembre 2005 gli è stata conferita la laurea Honoris causa in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche dall'Università degli Studi di Pavia.

GIORGIO BRUNO

General Manager Recipharm

AFI Vice President

My name is Giorgio Bruno, I'm graduate in Chemistry and a PhD in Pharmaceutical Chemistry and Technology.

I'm working in the pharmaceutical field since 1979 in many managerial roles including Production, Logistics and Quality Assurance.

At beginning of April 2015 I joined Recipharm as general manager and CEO of the operating companies, Biologici Italia Laboratories, Edmond Pharma, Liosintex and Mitim

My last experience before join Recipharm was in Zeneca, AstraZeneca and Corden Pharma.

I joined Zeneca in 1996 as Plant Director of Caponago Manufacturing site.

I stay as Plant Director, until 2014. From April 2014 I became VP Compliance of Corden Pharma International of all the sites in the CP network (France, Germany, Switzerland, Italy, US) both Pharma API and Pharma FP.

I'm also President of the CMO Group inside Farmindustria, the Italian Pharma Manufacturing Assiociation, VP AFI, Pharmacist Association of Industry, member of the board of Aschimfarma and Ordine Farmacisti Milano, Lodi, Monza e Brianza.

ENRIQUE HÄUSERMANN

Presidente ASSOGENERICI

Laureato in Chimica Organica presso l'Università degli Studi di Milano assunto dall'allora Roussel Maestretti quale addetto alle ricerche del laboratorio chimica farmaceutica.

Successivamente dopo un periodo di due anni presso Chimec S.p.A. di Roma in qualità di responsabile commerciale. Dal 1979 al 1983 responsabile commerciale per l'Italia, Svizzera e Paesi Balcanici di Capsugel (Divisione di Parke Davis USA).

Dal 1983 al 1995 dirigente presso Helsinn SA (Svizzera) con vari incarichi per lo sviluppo dei propri prodotti tra cui Nimesulide (Aulin) e gestione del business commerciale dell'unità produttiva di chimica fine sita nel Canton Ticino con particolare rifermento a produzioni per terzi ed a principi attivi generici.

Dal 1996 al 1998 attività di consulenza nel campo chimico e farmaceutico tra cui la creazione della filiale italiana del Gruppo tedesco STADA Arzneimittel AG di cui nominato Amministratore delegato nel 1999.

Vice presidente di Assogenerici prima e presidente di questa associazione dal gennaio 2013.

LUCA LI BASSI

Direttore Generale AIFA

Dr Luca Li Bassi, 25 years of public health and health management experience across Australasia, Europe and Africa. Medical doctor by education, he holds a diploma in Health Management and one in Public health.

After serving as a general practitioner in Italy, he has occupied different positions both in the private and the public sector, successfully working for national governments, bilateral organizations, multilateral organizations, NGO and humanitarian organizations as well as research and academic institutions.

Among other posts, he served at the Pharmaceutical Medicine Agency in New Zealand, at the Italian Ministry of Foreign Affairs and as policy advisor and EMA clinical assessor at the Mario Negri Institute for Pharmacological Research.

From 2005 to 2013, he joined The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria as Head of the pharmaceutical management advisory services team.

After several years of independent public health advisory activity, he was appointed Head of the health system strengthening section of the International Atomic Energy Agency (IAEA) in Vienna.

He currently serves as Director General of the Italian Medicines Agency (AIFA).

ANTONIO MESSINA

Vice Presidente Farmindustria

Amministratore Delegato e Presidente di Merck Serono S.p.A

Antonio Messina è Amministratore Delegato e Presidente di Merck Serono S.p.A.

Assunto nell'Aprile del 1999 come Direttore della Linea Neurologica, nel 2003 è stato nominato prima Country Manager della Grecia e successivamente Direttore Generale Grecia e Italia.

Prima di iniziare la sua esperienza in Merck, A. Messina ha ricoperto varie posizioni in Bayer ed in Rhone Poulenc Rorer. In quest'ultima azienda è stato prima Product Manager Oncologia per UK e, successivamente, Marketing Manager della stessa linea per la struttura italiana.

Dal 2014 è componente del Comitato di Presidenza di Farmindustria e dal 2017 Vice Presidente di Farmindustria

Messina è laureato in Biologia presso l'Università "La Sapienza" di Roma ed ha completato il suo percorso formativo con un corso MBA di "Strategic Executive Program" presso il Babson College di Boston, un corso di Finance for Executive presso INSEAD di Milano e Biopharma Breakthrough 2008 presso London Business School.

Nel 2016 l'Università degli Studi di Bari gli ha conferito la Laurea Honoris Causa in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche.

LA GOVERNANCE FARMACEUTICA DI FRONTE ALLA SOSTENIBILITÀ E PERSONALIZZAZIONE DELLA MEDICINA

Antonio Messina
Vice Presidente Farmindustria

Oggi nel Mondo le imprese del farmaco sono impegnate a sviluppare 16 mila nuovi farmaci che, grazie all'analisi del genoma umano, sono rivolti sempre di più alla medicina personalizzata, per rendere disponibili terapie più mirate ed efficaci e con meno effetti collaterali.

Nuovi prodotti e nuovi processi richiedono nuovi modelli regolatori. Se la salute diventa di precisione, infatti, deve diventare di precisione anche l'organizzazione dei sistemi sanitari. Deve quindi evolversi anche l'architettura complessiva del sistema e in particolare gli approcci regolatori devono adottare una visione olistica e basata sugli outcomes, che non considera cioè la spesa delle singole prestazioni ma il valore totale del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale, considerando anche i costi che terapie appropriate evitano nelle altre voci di spesa sanitaria o socio-assistenziale.

Oggi grazie alle tecnologie è possibile misurare su larga scala i costi e risultati delle terapie, un obiettivo fondamentale per riorganizzare il SSN. Si pensi ai risparmi che si possono essere grazie alle vaccinazioni; oppure alle possibilità di trattare le cronicità evitando le complicanze o la degenerazione delle malattie e ritardando la necessità di assistenza; oppure alla capacità dei farmaci di evitare le ospedalizzazioni, determinando costi inferiori e aiutando i malati a gestire meglio i propri stati patologici; o infine all'utilizzo di test genetici per verificare l'efficacia dei trattamenti sui singoli pazienti.

Per coniugare personalizzazione delle cure e universalismo, il focus deve spostarsi da controllo dei costi a cura della persona, accesso alle terapie ed efficienza di tutto il processo di cura. Le spese per la salute sono infatti un investimento, sia dal punto di vista sociale, sia per la possibilità di evitare costi, sia per gli effetti sulla crescita – in termini di investimenti, occupazione e produttività – e quindi sulla capacità di generare risorse, fondamentale per la sostenibilità del welfare.

RICCARDO PALMISANO

Presidente di Assobiotec

Chief Executive Officer di MolMed SpA

Riccardo Palmisano, CEO di MolMed, si laurea in Medicina all'Università di Parma.

La sua carriera nell'industria farmaceutici italiana comincia nel 1986 in Farmitalia Carlo Erba. Nel 1988, passa a Menarini Group dove contribuisce allo sviluppo dell'internazionalizzazione del primo Gruppo farmaceutico italiano, diventando Direttore della Divisione Farmaceutica Italia (1993) e Direttore Generale di Lusofarmaco (1995).

La sua carriera in società multinazionali inizia nel 2000: crea la divisione italiana di Shire Pharmaceutical (2000), viene quindi nominato Vice Presidente del Commercial Retail Market in GlaxoSmithKline, a Verona (2003) e, infine, Vice Presidente & Direttore Generale in Genzyme Italia (2005), una biotech statunitense specializzata in ricerca e sviluppo di farmaci orfani per malattie rare.

Dopo l'acquisizione di Genzyme da parte di Sanofi viene inoltre nominato Direttore Business Strategy and Development di Sanofi Italia (2012-2013).

Tra il 2014 e il 2015, prima di arrivare in MolMed, Palmisano è Presidente senza deleghe operative di Genzyme, Presidente di Siena Biotech, membro del Comitato Direttivo di Rare Partners e consulente per alcune start-up innovative nell'area life science.

Nel 2008, entra in Assobiotec, diventandone Vice Presidente, nel 2010, con responsabilità per l'industria biotech nel settore pharma e salute.

Nel 2016, viene nominato Presidente. Nel mese di aprile 2019 viene infine confermato Vice Presidente del Cluster Lombardo Scienze della Vita.

PAOLO PRONZATO

Coordinatore del Comitato di Ricerca Clinica e strategie del Farmaco Alleanza Contro il Cancro

Laureato in Medicina e Chirurgia nel 1978.

Specialista in Medicina Interna, Oncologia ed Ematologia

Dal 1991 al 2006 Primario di Oncologia medica dell'Ospedale S.Andrea, La Spezia.

Attualmente Direttore Oncologia Medica IRCCS Policlinico San Martino (precedentemente denominato Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro), Genova.

Coordinatore del Dipartimento Interaziendale Regionale (Liguria) di Oncoematologia.

Docente della Scuola di Specializzazione in Oncologia e di Corsi di laurea breve dell'Università degli Studi di Genova.

E' stato Responsabile di Unità Operativa del Consiglio Nazionale delle Ricerche per i Progetti Finalizzati "Oncologia" e "Applicazioni cliniche della Ricerca Oncologica".

E' stato Componente del Consiglio Direttivo Centrale e della Giunta Esecutiva della Lega Italiana per la Lotta contro i Tunori.

E' stato Presidente del Gruppo Cooperativo GONO, Gruppo Oncologico del NordOvest.

E' stato Componente del Council dell'UICC (Union for International Cancer Control, Geneve).

Si occupa di ricerca clinica con particolare riguardo all'ormonoterapia del carcinoma mammario, allo sviluppo di nuovi farmaci e schemi di trattamento antineoplastici, alle applicazioni di fattori emopoietici e all'effettuazione di studi controllati su larga scala riguardanti la strategia terapeutica da adottare per le principali neoplasie.

VENERDÌ 7 GIUGNO
MATTINO

SESSIONE XII

INNOVAZIONE E GLOBALIZZAZIONE IN SPERIMENTAZIONE CLINICA: COME SI COLLOCA L'ITALIA RISPETTO ALL'EUROPA E AL RESTO DEL MONDO

Sala della Piazza

Moderatori:
- Loredana Bergamini – Janssen Cilag, Milano
- Lorenzo Cottini – AFI – High Research, Milano

08:45 – 09:05 **Introduzione**
- Lorenzo Cottini – AFI – High Research, Milano

09:05 – 09:30 **Coinvolgimento dell'Italia nella ricerca clinica: il punto di vista di un'azienda farmaceutica internazionale**
- Barbara Grassi – AFI – GlaxoSmithKline, Verona

09:30 – 10:45 **Tavola rotonda: quali punti di forza e quali carenze nel sistema Italia per la sperimentazione clinica? Cosa fare per poter migliorare? Come rendere attrattiva l'Italia per promotori esteri?**
- Maurizio Agostini – Farmindustria
- Celeste Cagnazzo – Presidente GIDM, Gruppo Italiano Data Manager
- Bianca Francucci – Comitato Etico della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano
- Tommasina Iorno – UNIAMO FIMR
- Marcella Marletta – Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute
- Marco Scatigna – Sanofi Italia – Fondazione Sanofi–Aventis, Milano

10:45 – 11:00 **Dibattito**

11:00 – 11:45 ***Coffee break*** *in collaborazione con* FACTA NON VERBA VALPHARMA INTERNATIONAL

Moderatori:
- Guido Fedele – AFI
- Gaia Panina – AFI – Novartis, Origgio (VA)

11:45 – 12:05 **Sperimentazione clinica con terapie avanzate: Car–T**
- Franco Locatelli – Presidente Consiglio Superiore di Sanità – IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma – Università degli Studi di Pavia

12:05 – 12:20 **Esempio di sperimentazione globale con headquarter italiano**
- Paolo Bettica – AFI – Italfarmaco, Milano

12:20 – 12:35 **Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche: un esempio di modello per la stima dei costi evitati**
- Sergio Scaccabarozzi – AFI – Roche, Monza

12:35 – 12:50 **Differenti approcci nella conduzione degli studi: USA vs Europa/Italia – il punto di vista di una azienda USA**
- Gary Ingenito – Catalyst Pharmaceuticals Inc, Miami (USA)

12:50 – 13:05 **Addio alla carta! Come è possibile per i Comitati Etici (Comitati Etici 4.0)**
- Carlo Tomino – AFI – IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

13:05 – 13:30 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

13:00 – 14:00 **(Area espositiva)** LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI

COINVOLGIMENTO DELL'ITALIA NELLA RICERCA CLINICA: IL PUNTO DI VISTA DI UN'AZIENDA FARMACEUTICA INTERNAZIONALE

Barbara Grassi

AFI – GlaxoSmithKline, Verona

Negli ultimi anni l'accelerato progredire delle conoscenze in ambito scientifico e in parallelo l'avanzamento della tecnologia hanno determinato quasi un salto quantico che oggi nel settore della ricerca e sviluppo del farmaco, ed in particolare nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, ci impone di ripensare ed allineare le modalità ed i processi dello sviluppo clinico per poter tradurre efficacemente tutta questa innovazione che la scienza e la tecnologia hanno recentemente generato in strumenti di salute fruibili per il paziente. A detta di molti esperti questo periodo che stiamo vivendo nel settore della ricerca e sviluppo del farmaco è senza precedenti in termini di velocità, innovazione, numero di prodotti potenziali, avanzamento tecnologico, possibilità di cure.

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche, le aziende impegnate nel settore lavorano in un contesto globale in cui anche l'Italia si colloca e con il quale deve confrontarsi. Il relatore, in virtù della sua esperienza recente come responsabile globale delle sperimentazioni cliniche e delle clinical operations di una azienda multinazionale, parlerà di quale sia la prospettiva corporate di un'azienda e di conseguenza le aspettative per quanto riguarda le competenze e risorse in senso lato di un paese in tema di sperimentazioni cliniche.

VALORIZZAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE: UN ESEMPIO DI MODELLO PER LA STIMA DEI COSTI EVITATI

Sergio Scaccabarozzi
Roche S.p.A., Monza (MB)

A nome del gruppo di lavoro delle seguenti Istituzioni:

- Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari – Università Cattolica del Sacro Cuore
- Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma
- ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- Roche S.p.A.

Le sperimentazioni cliniche rappresentano un momento chiave nel processo di sviluppo dei farmaci e delle altre tecnologie sanitarie.

Il tema della misurazione del valore delle sperimentazioni cliniche ha interessato ricercatori e operatori dei sistemi sanitari in tutto il mondo ma, ciononostante, non sembra ancora esistere un modello univoco per catturare sistematicamente il valore generato dalle sperimentazioni su farmaci e dispositivi.

VALOR rappresenta un modello strutturato per la misurazione del valore economico generato dalle sperimentazioni cliniche nella prospettiva delle aziende sanitarie nell'ambito dei nostri sistemi sanitari regionali.

Per un'azienda sanitaria, le implicazioni economiche di una sperimentazione clinica non si esauriscono nel compenso pagato dall'industria per la gestione dell'assistenza ai pazienti arruolati nello studio, della diagnostica, del personale, a copertura dei costi generati dalla conduzione della sperimentazione. L'arruolamento di un paziente nello studio clinico, infatti, evita all'azienda anche quella parte dei costi di trattamento fornito dallo sponsor.

La quantificazione dei costi della terapia che il paziente affronterebbe se non coinvolto in uno studio clinico, sulla base del modello elaborato, ha evidenziato che per ogni 1000 euro pagato all'istituzione che svolge lo studio sulla base del contratto tra sponsor e istituzione, il sistema sanitario risparmia mediamente altri 1200 euro. Il risparmio quindi per il sistema sanitario generato dalla partecipazione dei pazienti ad uno studio clinico è pari quindi a 2,2 volte quanto riportato come contributo nei contratti per sperimentazione clinica tra sponsor e istituzione.

Estendendo l'applicazione del modello a tutte le sperimentazioni da sponsor industriale nel nostro paese, si può ipotizzare un risparmio annuale di diverse centinaia di migliaia di euro per il sistema sanitario nazionale.

Questo studio intende da un lato proporre alle aziende sanitarie uno strumento gestionale per l'efficace governo delle sperimentazioni cliniche, dall'altro generare nuovi stimoli affinché le sperimentazioni cliniche possano assumere maggiore centralità nelle strategie delle stesse aziende sanitarie, grazie alla maggiore consapevolezza del valore economico che le sperimentazioni sono in grado di generare. Lo studio rappresenta inoltre uno stimolo per le istituzioni affinché vengano adottate le opportune misure di semplificazione del contesto normativo affinché il nostro paese possa competere con gli altri paesi ed essere attrattivo nei confronti degli ingenti investimenti nella ricerca e sviluppo del settore farmaceutico.

DIFFERENT APPROACHES IN CONDUCTING STUDIES: USA VS EUROPE / ITALY – THE POINT OF VIEW OF A USA COMPANY

Gary Ingenito
Catalyst Pharmaceuticals Inc, Miami (USA)

The session will discuss the challenges and benefits of conducting rare disease trials in the US versus Europe / Italy and the factors which influence the selection of geographic locations, including regulatory requirements.

SESSIONE XIII

DISPOSITIVI MEDICI: CONIUGARE INNOVAZIONE E IMPLEMENTAZIONE DEL NUOVO REGOLAMENTO UE

Sala del Tempio 1

Moderatori:
- Riccardo Cajone – AFI – Schwabe Pharma Italia, Egna (BZ)
- Marcella Marletta – Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute
- Paola Minghetti – AFI – Università degli Studi di Milano

08:45 – 09:15 **Introduzione**
- Riccardo Cajone – AFI – Schwabe Pharma Italia, Egna (BZ)
- Marcella Marletta – Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute
- Paola Minghetti – AFI – Università degli Studi di Milano

09:15 – 09:45 **Nuovo regolamento europeo sui Dispositivi Medici: sfide ed opportunità**
- Maria Grazia Leone – Ministero della Salute

09:45 – 10:15 **Approccio metodologico alla determinazione dell'equivalenza**
- Mauro Rainoni – AFI

10:15 – 11:00 ***Coffee break*** *in collaborazione con*

FACTA NON VERBA
VALPHARMA INTERNATIONAL

Moderatori:
- Alessandra Iavello – AFI – Chemsafe, Colleretto Giacosa (TO)
- Mauro Rainoni – AFI

11:00 – 11:30 **Approccio metodologico alla riclassificazione dei Dispositivi Medici a base di sostanze**
- Claudia Samà – AFI – Eurofins Biolab, Vimodrone (MI)

11:30 – 12:15 **Implementazione del nuovo regolamento: uno sguardo all'Europa**
- Michele Burini – Aboca, Sansepolcro (AR)

12:15 – 12:50 **Tavola rotonda con gli Organismi Notificati**

Moderatori:
- Antonella Mamoli – Gruppo di Studio AFI Dispositivi Medici Ibsa Farmaceutici, Lodi
- Vincenza Ricciardi – Confindustria Dispositivi Medici

Relatori:
- Paolo Dentis – Eurofins
- Alessia Frabetti – Kiwa Cermet Italia
- Fabio Magnani – TUV SUD
- Roberta Marcoaldi – Istituto Superiore di Sanità
- Alessandro Sassi – Certiquality

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

13:00 – 14:00 **(Area espositiva)** LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI

NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SUI DISPOSITIVI MEDICI: SFIDE ED OPPORTUNITÀ

Maria Grazia Leone

Ministero della Salute – Direzione Generale dei dispositivi medici
e del servizio farmaceutico, Roma

Il settore dei dispositivi medici sta subendo profonde modifiche: oltre ad un generale innalzamento del livello di valutazione pre-marketing e a una più puntuale sorveglianza post-marketing, il riconoscimento di un ruolo per i dispositivi a base di sostanze ha definitivamente legittimato la qualifica di prodotti che fino a ieri venivano considerati borderline come dispositivi medici.

Le regole di classificazione riportate nella direttiva 93/42/CEE attualmente applicate ai dispositivi non tenevano sufficientemente conto del livello di invasività e della potenziale tossicità di taluni dispositivi introdotti nel corpo umano. Al fine di procedere ad un'appropriata classificazione basata sul rischio dei dispositivi medici costituiti da sostanze o associazioni di sostanze che sono assorbite dal corpo umano o in esso localmente disperse, è stato infatti necessario introdurre regole specifiche che garantiscano una valutazione idonea alle diverse tipologie individuate. Le regole di classificazione dovrebbero infatti tener conto della parte del corpo in cui il dispositivo esercita la sua azione, del sito di somministrazione, e dell'eventuale assorbimento sistemico delle sostanze di cui è costituito o dei prodotti del metabolismo di dette sostanze.

La corretta applicazione della regola 21 presuppone, tra le altre cose, che il concetto di sostanza "localmente dispersa" sia chiaramente definito nella relativa MEDDEV 2.4/1 in corso di aggiornamento. Di fatto tutta la regola si basa sul potenziale assorbimento o meno della o delle sostanze di cui il dispositivo è composto.

Anche le definizioni di farmacologico, immunologico e metabolico, tuttora oggetto di discussione, hanno lo scopo di favorire il corretto inquadramento di questi prodotti.

Numerosi tuttavia rimangono gli interrogativi ai quali si auspica di trovare una risposta in tempi compatibili con il periodo di transizione del nuovo Regolamento.

APPROCCIO METODOLOGICO ALLA DETERMINAZIONE DELL'EQUIVALENZA

Mauro Rainoni

AFI

Meda Pharma S.p.A. - Mylan Company, Milano

Il variegato mondo dei dispositivi medici a base di sostanze sta attraversando un intenso periodo di cambiamento caratterizzato dall'innalzamento delle richieste regolatorie date dal nuovo Regolamento Europeo che sarà effettivo da Maggio 2020.

In questa fase storica, le aziende sono chiamate a un rinnovato sforzo a supporto della Valutazione Clinica che, nella stragrande maggioranza dei dispositivi medici a base di sostanze attualmente sul mercato, si basa sull'analisi della letteratura clinica disponibile per prodotti *equivalenti*.

Il nuovo regolamento introduce alcune novità importanti per la determinazione dell'equivalenza dei dispositivi di classe III e per i dispositivi impiantabili.

Per tutti i dispositivi, invece, ciò che era parte di linee guida (MEDDEV) diventa ora parte integrante della norma, sottolineando quanto sia importante un approccio metodologico su basi rigorose per la determinazione dell'equivalenza, che deve essere la pietra fondante di tutte le Valutazioni Cliniche su base bibliografica.

Il lavoro che sarà presentato è il risultato di mesi d'attività del Gruppo di Studio di AFI che, andando passo, passo con il nuovo Regolamento e la normativa precedente, ha messo a punto uno strumento oggettivo di valutazione dell'equivalenza.

APPROCCIO METODOLOGICO ALLA RICLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE

Claudia Samà

Gruppo di Studio AFI

Eurofins Medical Device Testing Italy, Vimodrone (MI)

Sulla base del Regolamento UE 2017/745, i fabbricanti di dispositivi medici a base di sostanze devono classificare il proprio dispositivo tenendo conto del suo assorbimento.

La presentazione avrà lo scopo di definire una strategia comune per approcciarsi alla regola 21 introdotta con il nuovo Regolamento EU 2017/745, facendo riferimento a dispositivi a base di sostanze (già in commercio e che subiranno un innalzamento di classe) composti da sostanze note. Si esclude la casistica di dispositivi composti da farmaci ad azione ancillare.

L'approccio comune è stato esemplificato con un generico flowchart che verrà reso più chiaro calandosi in casi specifici e mettendo in evidenza le criticità che la Regola 21 pone. A questo proposito verranno presentati 2 case studies.

L'intervento vorrà essere un modo per esporre l'interpretazione che il gruppo dispositivi medici dell'AFI dà alla Regola 21 e allo stesso tempo evidenziare le criticità e le difficoltà che la Regola pone.

IMPLEMENTAZIONE DEL NUOVO REGOLAMENTO: UNO SGUARDO ALL'EUROPA

Michele Burini

Aboca S.p.a., Sansepolcro (AR)

L'entrata in vigore del Regolamento 2017/745 segna un passo in avanti considerevole nel panorama regolatorio europeo dei dispositivi medici, portando con sé opportunità interessanti e notevoli sfide per tutti gli attori del settore. Durante il periodo transitorio che precede la piena applicazione del Regolamento e l'abrogazione delle Direttive si sono susseguiti numerosi tavoli di lavoro che hanno visto collaborare istituzioni europee, autorità competenti nazionali e associazioni di categoria nel tentativo di declinare il testo normativo in un processo di implementazione che contribuisca a garantire sicurezza per i pazienti, innovazione e business continuity. Un processo sicuramente sfidante e che vede ancora diversi punti aperti a meno di un anno dal termine. Ciò è valido in particolar modo per i dispositivi medici a base di sostanze che trovano nel regolamento diversi punti di novità rispetto al passato. Classificazione regolatoria, evidenze cliniche, assegnazione della classe di rischio rappresentano, tra gli altri, dei temi fondamentali per i quali l'industria di settore ritiene necessaria una particolare attenzione da parte di tutti gli attori coinvolti al fine di garantire una implementazione pragmatica del Regolamento. Tale implementazione non dovrebbe esimersi da un approccio che sia proporzionato al rischio reale del dispositivo e sempre basato su valutazioni caso per caso.

SESSIONE XIV

DUE DILIGENCE: STRUMENTO OPERATIVO DI MERGER & ACQUISITION

Sala del Tempio 2

Moderatori:
- Giovanni La Grasta – AFI
- Lino Pontello – AFI

08:45 – 08:50 **Introduzione al tema**
- Giovanni La Grasta – AFI

08:50 – 09:10 **Il processo di Merger & Acquisition e la collocazione della Due Diligence**
- Anton Giorgio Failla – AlfaSigma, Bologna

09:10 – 09:30 **La due diligence: organizzazione e struttura**
- Cecilia Häusermann – Zambon, Bresso (MI)

09:30 – 09:50 **Esperienze di Due Diligence di aziende Biotecnologiche**
- Gian Mario Baccalini – BPD, Milano

09:50 – 10:30 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

10:30 – 11:15 ***Coffee break*** *in collaborazione con*

FACTA NON VERBA
VALPHARMA INTERNATIONAL

IL PROCESSO DI M&A E LA COLLOCAZIONE DELLA DUE DILIGENCE

Anton Giorgio Failla
Alfasigma, Bologna

Nel mondo farmaceutico il numero di transazioni (licenza ed acquisizioni) continua a rimanere molto elevato e, ormai da tempo, vale più di 200 miliardi di dollari l'anno. Oltre alla frammentazione del mercato, un fattore importante nel guidare le transazioni è la produttività della ricerca che è molto superiore in piccole aziende (start-up) rispetto alle medie e grandi società farmaceutiche. Il mercato continua ad essere dominato dagli Stati Uniti che rappresentano ancora oltre il 45% della spesa farmaceutica mondiale.

Negli ultimi anni, l'aumento della spesa sanitaria in generale e farmaceutica in particolare, e gli sforzi operati dai diversi stati per contenerla hanno fatto emergere una serie di trend, tra i quali il maggiore utilizzo dei farmaci generici e la correlazione tra i prezzi dei nuovi farmaci ed il beneficio aggiunto rispetto ai farmaci esistenti (market access). Questi trend condizionano fortemente i criteri di selezione dei progetti da parte delle società farmaceutiche (siano essi interni o di M&A) e una crescente focalizzazione in aree con "high unmet medica need" quali l'oncologia e le malattie orfane.

Il processo di acquisizione delle società farmaceutiche è strutturato e coinvolge numerose funzioni visto che abbraccia il profilo scientifico del prodotto, la complessità del suo sviluppo clinico, la sua differenziazione rispetto ai concorrenti, l'analisi del mercato, la registrazione nei diversi mercati mondiali e l'ottenimento del prezzo.

La sintesi di tutte le valutazioni effettuate viene "catturata" in un prospetto finanziario che è alla base delle negoziazioni. Nel corso dell'analisi vengono fatte una serie di ipotesi che verranno validate in una fase successiva grazie alla due diligence.

LA DUE DILIGENCE: ORGANIZZAZIONE E STRUTTURA

Cecilia Häusermann
Zambon Spa, Bresso (MI)

La due diligence è un prerequisito essenziale per effettuare un'operazione di acquisizione, fusione o accordo di licenza, di grande o piccola entità, poiché pone le basi per la determinazione del prezzo e la definizione delle condizioni contrattuali. L'attività di due diligence si può dividere in:

i) definizione degli ambiti,

ii) reclutamento del team di lavoro, composto da esperti interni ed esterni all'azienda,

iii) raccolta delle delle informazioni,

iv) sintesi, volta a confermare la bontà dell'operazione, il valore e le condizioni.

Il set degli ambiti di due diligence può variare notevolmente in base al tipo di business, ad esempio tra una società produttiva e una commerciale, o dalle giurisdizioni coinvolte. La due diligence includerà ambiti generali quali il legale, giuslavoristico, contabile, fiscale, commerciale, mentre in caso di asset farmaceutici ambiti addizionali come il regolatorio, clinico, brevettuale, tecnico, impiantistico e ambientale. Una volta conclusa la raccolta e la revisione delle informazioni è consigliabile la stesura di report volti a sintetizzare e a delineare i finding dei team di lavoro. Questi finding dovranno contribuire alla definizione del prezzo, delle eventuali condizioni e delle garanzie. Lo sforzo di due diligence viene coordinato, sia in caso del venditore che dell'acquirente dal responsabile del business development e il suo team che coordina i diversi gruppo di lavoro pianificando e prioritizzando le attività, in una tempistica di solito molto concentrata, volte a sintetizzare le criticità che possano compromettere il successo dell'operazione, costruendo al contempo una solida base per la negoziazione del prezzo e delle condizioni contrattuali.

ESPERIENZE DI DUE DILIGENCE DI AZIENDE BIOTECNOLOGICHE

Gian Mario Baccalini[1]

Co-autore Maria Luisa Nolli[2]

[1] Bulk & Pharma Development, Milano

[2] NCNbio, Milano

Una breve storia di trascorsi della biotecnologia nei secoli ci porta maggiormente a capire quanto questa scienza sia oggi innovativa e profondamente legata alla concezione futura del farmaco.

L'impatto che la biotecnologia sta avendo nel mondo della salute è sicuramente eccezionale. Sia le società farmaceutiche, che le società di Active Ingredient, hanno capito come il futuro sarà indissolubilmente legato a nuove molecole che saranno fortemente diverse dalle attuali small molecules. Pertanto, è assolutamente necessario entrare in questo nuovo mondo, in questa nuova scienza, in questa nuova dimensione scientifica.

Nella presentazione si parla degli elementi fondamentali che costituiscono le chiavi del successo di una società di biotecnologia, indicando specificatamente l'innovativa cultura scientifica, il diverso livello tecnologico, ed il livello di produzione sostanzialmente diverso dalle tradizioni produttive del mondo farmaceutico, e, non ultimo, l'impatto su tutti i problemi di servizio e di fornitura decisamente differenti.

Si considera e si analizza inoltre il settore nelle sue componenti non solo scientifico-organizzative ma anche autorizzative. Si considera lo scenario mondiale da un punto di vista industriale in rapporto ad uno stato preesistente ormai avanzato in US e ad una rincorsa, molto efficace, di Europa e Far East.

Come ultima considerazione, l'impatto che il mondo finanziario, in particolare importanti Private Equity, stanno avendo nell'acquisizione e nella gestione dell'innovazione scientifica in biotecnologia.

SESSIONE XV

LE INNOVAZIONI PRODUTTIVE E LE RELATIVE SFIDE ED OPPORTUNITÀ

Sala del Tempio 2

Moderatori:
- Giovanni La Grasta – AFI
- Lino Pontello – AFI

11:15 – 11:25 **Introduzione**
- Giovanni La Grasta – AFI
- Lino Pontello – AFI

11:25 – 11:50 **Continuous Manufacturing: un passo concreto verso l'innovazione produttiva**
- Fabio Arata, Alessia Petrilli – Janssen Cilag, Latina

11:50 – 12:15 **Serializzazione e informatizzazione, problemi ed opportunità per un'azienda italiana che produce per il mercato mondiale**
- Federico De Franceschi – AFI – Angelini, Ancona

12:15 – 12:50 **Product Lifecycle & Process Innovation**
- Michele Panzitta – AFI

12:50 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 ***Colazione di lavoro***

13:00 – 14:00 **(Area espositiva)** LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI

CONTINUOUS MANUFACTURING: UN PASSO CONCRETO VERSO L'INNOVAZIONE PRODUTTIVA

Fabio Arata e Alessia Petrilli

Janssen-Cilag S.p.A., Borgo San Michele, Latina

Negli ultimi anni numerose società farmaceutiche hanno esplorato la possibilità di utilizzo di un nuovo approccio alla produzione di medicinali che consenta una maggiore flessibilità nella risposta alla domanda di mercato ed apporti vantaggi in termini qualitativi e di processo produttivo.

In questo contesto la Janssen-Cilag ha investito su una tecnologia innovativa che permette la produzione in continuo di farmaci, partendo dai vari ingredienti della formulazione per arrivare direttamente alla produzione delle compresse senza interruzioni.

La produzione in continuo garantisce una maggiore assicurazione di qualità del farmaco grazie ad un monitoraggio in tempo reale degli attributi critici di qualità del prodotto: la linea infatti, in aggiunta ai sistemi convenzionali per il controllo dei parametri critici di processo, è equipaggiata con vari sistemi NIR (PAT) per il monitoraggio delle qualità critiche del prodotto come la percentuale di umidità residua dopo essiccamento, l'uniformità di miscelazione e di contenuto delle compresse.

La presentazione ha lo scopo di condividere l'esperienza di Janssen-Cilag nell'implementazione della linea di produzione in continuo, dallo sviluppo alla validazione di processo e all'approvazione regolatoria. Nell'intervento sarà mostrata la composizione tecnologica della linea, la strategia di controllo messa in atto tramite Risk Analysis al fine di garantire la qualità del prodotto e la definizione ed esecuzione della fase di Design of Experiment e validazione di un processo in continuo per un medicinale già prodotto in modalità batch mode per il mercato giapponese. In particolare, relativamente alla strategia di controllo sarà spiegato come viene assicurata la tracciabilità dei materiali e la segregazione e il rigetto automatico di porzioni eventualmente non conformi. Si soffermerà inoltre sulla strategia regolatoria adottata per ottenere l'approvazione del processo in continuo da parte di AIFA e dell'Autorità Regolatoria Giapponese. In aggiunta, anche FDA riconosce la manifattura in continuo come tecnologia innovativa in quanto ha le potenzialità di aumentare l'efficienza, la flessibilità, l'agilità e la robustezza della manifattura farmaceutica.

L'implementazione della produzione in continuo richiede non solo una innovazione tecnologica elevata, ma anche l'acquisizione di competenze nuove sia in ambito tecnico che in ambito di qualità e regolatorio e richiede pertanto un investimento sulle persone oltre che sulle tecnologie.

SERIALIZZAZIONE E INFORMATIZZAZIONE, PROBLEMI E OPPORTUNITÀ PER UN'AZIENDA ITALIANA CHE PRODUCE PER IL MERCATO MONDIALE

Federico De Franceschi
Angelini S.p.A., Ancona

Il Regolamento Delegato UE 2016/161 stabilisce che tutti i medicinali prescrivibili per uso umano messi in commercio in Europa dal 9 febbraio 2019 dovranno essere dotati di caratteristiche di sicurezza, al fine di impedire l'introduzione dei medicinali falsificati nella catena di fornitura legale. Le caratteristiche di sicurezza sono costituite da un identificativo univoco ed un dispositivo antimanomissione. L'identificativo univoco contiene un numero seriale attribuito alla singola confezione, attivato durante la produzione e timbrato sull'astuccio all'interno di un codice a barre Data Matrix. Alla dispensazione del farmaco al paziente, verrà verificata l'autenticità della confezione tramite il Data Matrix ed il numero seriale verrà disattivato. Il dispositivo antimanomissione è un sigillo di garanzia atto a dimostrare l'integrità dell'astuccio al momento della dispensazione. L'Italia, che già adotta il bollino come dispositivo antifalsificazione, applicherà il Regolamento al più tardi dal 9 febbraio 2025. Nel Gruppo Angelini l'applicazione del Regolamento ha comportato complesse attività di aggiornamento per poter continuare a fornire all'Europa i circa 330 prodotti interessati. Le modifiche hanno riguardato la richiesta di variazione delle registrazioni dei prodotti presso le Autorità Competenti, l'installazione di una linea dedicata e l'aggiornamento di 7 linee produttive per l'introduzione delle macchine necessarie alla stampa e verifica al 100% delle nuove timbrature, la modifica dei Sistemi Informativi per la gestione dei numeri seriali, la modifica delle grafiche degli astucci, il coordinamento dei fornitori esterni per l'adeguamento dei loro sistemi produttivi ed informativi. Dal mese di settembre 2018 sono già stati messi in commercio i primi farmaci serializzati dal Sito di Ancona e più della metà dei Fornitori che producono farmaci serializzati per il Gruppo hanno iniziato a rifornire il mercato Europeo. Nel frattempo, a dicembre 2018 il Governo della Federazione Russa ha pubblicato il Decreto n.1556 che stabilisce che dal 1° gennaio 2020 anche i prodotti commercializzati in Russia dovranno essere dotati di caratteristiche di sicurezza con l'utilizzo di un criptocodice e dell'aggregazione a livello dell'unità di spedizione. Una nuova e più complessa sfida per il Gruppo Angelini, impegnato a fornire ai mercati prodotti rispondenti alle più recenti normative antifalsificazione.

Michele Panzitta
AFI - Menarini, Firenze

L'evoluzione delle normative e i crescenti requisiti qualitativi hanno aumentato la complessità e il numero delle attività necessarie per mantenere nel corretto stato di manutenzione i prodotti e per migliorare i processi.
Molte nuove tecnologie sono state proposte per il nostro settore, esse potrebbero aiutare entrambi gli aspetti ma la loro reale implementazione è rallentata a causa di diversi fattori.
L'obiettivo del gruppo di studio AFI è ripercorrere casi reali, analizzare i fattori limitanti e fornire un approccio comune.
Nella relazione verranno illustrati alcuni aspetti oggetto del gruppo di studio.

SESSIONE XVI

VERSO UNA SUPPLY CHAIN 4.0

Sala della Marina (primo piano)

Moderatori:
- Gianpaolo Baranzoni – Gruppo di Studio AFI Sistemi Informativi
- Alberto Bartolini – AFI – CIT

08:45 – 09:00 **Introduzione**
- Alberto Bartolini – AFI – CIT

09:00 – 10:20 **Opportunità offerte dalle nuove tecnologie 4.0, tecnologia necessaria per la loro gestione, attuale livello di maturità dell'Azienda farmaceutica**

IoT, Block Chain, AI
- Gabriele Ricci – Takeda, Boston (USA)
- Alberto Bartolini – AFI – CIT
- Jacopo Montigiani – JSB Solutions, Sesto Fiorentino (FI)
- Raffaele Gargiulo – Keethings, Latina

Cyber Security e impatto Tecnologico
- Gianpaolo Baranzoni – Gruppo di Studio AFI Sistemi Informativi

10:20 – 10:30 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

10:30 – 11:15 ***Coffee break*** *in collaborazione con*

FACTA NON VERBA
VALPHARMA INTERNATIONAL

IOT, BLOCK CHAIN, AI

Alberto Bartolini
AFI - CIT

L'evento si pone l'obiettivo di avvicinare i partecipanti ad alcune delle tecnologie Pharma 4.0 il cui utilizzo può contribuire in maniera significativa al miglioramento dell'efficienza e dell'efficacia dei processi operativi/produttivi e fornire maggiori garanzie in termini Qualitativi, con particolare attenzione al tema della Integrità dei dati.

Saranno anche evidenziati i prerequisiti necessari a permettere da un punto di vista tecnologico una implementazione corretta dei componenti Informatici richiesti e della protezione e tutela del sistema informativo Aziendale.

Nello specifico, partendo da alcune esigenze specifiche in ambito manufacturing delle due Aziende Farmaceutiche presenti al tavolo, vedremo come le nuove tecnologie nel campo IoT e Blockchain possano fornire risposte efficienti e sicure a tali esigenze.

Verranno successivamente descritti, in ottica di Cybersecurity i "requirements" che dovrà possedere l'infrastruttura ICT per poter garantire inviolabilità ed inattaccabilità di quanto contenuto.

CYBER SECURITY E IMPATTO TECNOLOGICO

Gian Paolo Baranzoni
Gruppo di Studio Sistemi Informativi AFI

L'obiettivo dell'intervento è quello di evidenziare le condizioni di sicurezza necessarie per il passaggio all'Industry 4.0, partendo da quelli che sono i dati della comunità europea sullo stato dell'utilizzo delle tecnologie innovative e della sicurezza per affrontare poi l'ossimoro industry 4.0 e Sicurezza dei dati e delle Informazioni all'interno di organizzazioni che, a volte, lo affrontano con una modalità che si potrebbe definire vintage, mentre la necessità è quella di avere strumenti, conoscenze e competenze che siano strettamente legate alle nuove tecnologie.

SESSIONE XVII

INTEGRATORI ALIMENTARI
(in collaborazione con Federsalus)

Sala della Marina (primo piano)

Moderatori:
- Massimiliano Carnassale – FederSalus
- Paola Minghetti – AFI – Università degli Studi di Milano

11:15 – 11:35 **Il DM 9/01/2019 e la gestione della sicurezza dei botanicals nell'esperienza regolatoria italiana**
- Bruno Scarpa – Ministero della Salute

11:35 – 11:55 **L'applicazione del Reg. 2015/2283: novel food ed integratori alimentari**
- Massimiliano Carnassale – FederSalus

11:55 – 12:15 **Linea guida associativa sulla qualità dell'integratore alimentare**
- Anna Paonessa – Integratori Italia

12:15 – 12:35 **Qualità e contraffazione, due opposti aspetti degli ingredienti botanici impiegati negli integratori alimentari**
- Marco Ernesto Martinelli – Gruppo di Studio AFI Fitoterapici – Indena, Milano

12:35 – 13:00 **Dibattito e conclusioni dei lavori**

13:00 – 14:00 LA PIAZZA PER IL FUTURO E L'IMPIEGO DEI GIOVANI
(Area espositiva)

L'APPLICAZIONE DEL REGOLAMENTO 2015/2283: NOVEL FOOD ED INTEGRATORI ALIMENTARI

Massimiliano Carnassale
FederSalus

Il Regolamento 2015/2283 stabilisce che i nuovi alimenti, cioè quelli non usati in misura significativa per il consumo umano nell'Unione prima del 15/05/1997 e rientranti in una delle categorie previste dall'art. 3, vadano espressamente autorizzati attraverso una procedura "centralizzata". L'istante si rivolge cioè alla Commissione UE che può chiedere un parere ad EFSA sulla sicurezza della sostanza da autorizzare. L'Agenzia ha così prodotto due linee guida per coadiuvare l'operatore a impostare e formulare correttamente la domanda di autorizzazione.

L'applicazione del Regolamento 2015/2283, in riferimento alla disciplina degli integratori alimentari, presenta alcune criticità: non ultima la corretta identificazione della misura significativa per il consumo umano della sostanza tale da escludere l'applicazione della norma. Inoltre, la varietà delle sostanze utilizzabili e l'innovazione dei processi produttivi, pone interrogativi circa la "tradizionalità" degli ingredienti da impiegare negli integratori alimentari.

LINEA GUIDA ASSOCIATIVA SULLA QUALITÀ DELL'INTEGRATORE ALIMENTARE

Anna Paonessa
Integratori Italia, Milano

Il settore degli integratori rappresenta ormai un importante volano per l'economia del nostro Paese e l'impiego di questi prodotti è in costante crescita.

Il contesto di mercato favorevole impone all'industria ulteriori impegni affinché la crescita del settore continui in modo corretto e costante, all'insegna della qualità dei prodotti e nel rispetto delle regole.

Ecco perché Integratori Italia (Associazione di categoria aderente a Consindustria che rappresenta il settore degli integratori alimentari a livello nazionale) ha deciso di fornire ai propri associati una linea guida sulla qualità dell'integratore alimentare.

Le "Linea Guida associativa sulla qualità dell'integratore alimentare", realizzata nel 2018 da Integratori Italia, rappresenta un significativo contributo alla imponente normativa in materia di igiene e produzione alimentare,e fornisce indirizzi specifici per il settore industriale degli integratori alimentari.

La Linea Guida, disponibile sul sito dell'Associazione anche in lingua inglese http://www.integratoriitalia.it/linee-guida/, copre l'intero ciclo produttivo e di controllo della qualità: dall'acquisizione dei materiali attraverso le fasi di sviluppo, produzione, confezionamento, immagazzinamento fino alla distribuzione o rilascio del prodotto finito.

Per quanto possibile, ogni operatore coinvolto in qualunque fase del ciclo produttivo e/o distributivo, dovrebbe adottare tali orientamenti per le parti di competenza.

Oltre a una parte generale applicabile alla produzione di tutti gli integratori alimentari, la Linea Guida comprende e sviluppa anche due aree specifiche: gli integratori a base di piante ed estratti, i c.d. botanicals, e gli integratori contenenti probiotici.

QUALITÀ E CONTRAFFAZIONE, DUE OPPOSTI ASPETTI DEGLI INGREDIENTI BOTANICI IMPIEGATI NEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI

Ernesto Marco Martinelli, Roberto Pace

Indena SpA, Settala (MI)

Gli ingredienti botanici di origine vegetale rappresentano un'importante fonte di principi attivi impiegati nella preparazione degli integratori alimentari. Particolare importanza rivestono gli estratti di origine vegetale rappresentati da complesse miscele multicomponenti di metaboliti vegetali che possono esercitare la loro attività fisiologica anche attraverso effetti sinergici. Dal punto di vista della qualità, al fine di garantire sicurezza ed efficacia dei preparati vegetali, vengono considerati i parametri che influenzano la costanza della composizione dell'estratto e la potenziale contaminazione, quali la preparazione del materiale vegetale di partenza, il processo di fabbricazione e le specifiche di qualità dell'ingrediente. Trattandosi tuttavia di miscele complesse queste possono essere soggette a contraffazione, spesso con la sostituzione di estratti provenienti da altre specie di piante o da miscele che offrono un vantaggio economico al produttore. Nella presentazione vengono portati alcuni esempi di contraffazione di estratti di origine vegetale e mostrato come sia possibile smascherarne la non genuinità. Dal punto di vista del produttore vengono suggeriti invece gli aspetti a supporto della autenticità degli estratti anche con metodi innovativi.

POSTER

1. LE VESCICOLE EXTRACELLULARI NELLA MEDICINA RIGENERATIVA

Chiara Gai, Margherita Alba, Carlotta Pomatto

EvoBiotech s.r.l.

Le vescicole extracellulari (EV) sono particelle che vengono rilasciate da tutte le cellule viventi. Esse sono generate per gemmazione dalla membrana cellulare e costituiscono un importante meccanismo ancestrale di comunicazione intercellulare. La funzione principale delle EVs è legata alla loro capacità di trasportare diverse molecole dalla cellula da cui hanno origine alle cellule bersaglio. Le EV hanno dimensioni eterogenee, che variano dai 20 ai 500 nm, e possono contenere molecole di diversa natura e specifiche della cellula di origine, come lipidi, proteine, DNA, mRNA, e miRNA. Una volta raggiunta la cellula bersaglio, esse sono in grado di modificarne il comportamento e il profilo di espressione genica. Ad esempio le proteine transmembrana presenti sulle EV possono essere trasferite alla membrana plasmatica della cellula target e essere coinvolte, come recettori, nella catena di reazioni in grado di attivarne o disattivarne l'espressione genica. I mRNA/miRNA, invece, possono influenzare la trascrizione o la sintesi rispettivamente di determinati geni o proteine. Le funzioni delle EV sono varie ed è stato dimostrato che queste particelle hanno un ruolo fondamentale in numerosi processi biologici.

Inoltre, la capacità delle EV di contenere e trasportare numerose molecole le rende i candidati ideali per un loro impiego come vettori di molecole terapeutiche di difficile somministrazione. Infatti, essendo delimitate da una membrana cellulare, le EV sono facilmente internalizzate dalle cellule bersaglio e possono veicolare con sé diversi farmaci.

Lo scopo di EvoBiotech è di portare i traguardi raggiunti dalla ricerca scientifica sull'effetto rigenerativo delle EV dal laboratorio alla clinica, sviluppando un innovativo trattamento pro-rigenerativo dei tessuti.

2. NATURAL KILLER CELLS GENETICALLY MODIFIED WITH CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR TO FACILITATE INDUSTRIAL DEVELOPMENT OF IMMUNO-GENE-THERAPY "OFF-THE-SHELF" ATMP

S. Caruso[1], C. Quintarelli[1,2], S. Sivori[3], S. Carlomagno[4], M. Falco[5], I. Boffa[1], D. Orlando[1], M. Guercio[1], Z. Abbaszadeh[1], M. Sinibaldi[1], S. Di Cecca[1], A. Camera[1], B. Cembrola[1], E. Mariani[1], A. Pitisci[1], M. Andreani[1], L. Vinti[1], F. Del Bufalo[1], M. Algeri[1], G. Li Pira[1], A. Moseley[6], B. De Angelis[1], L. Moretta[7], F. Locatelli[1,8]

[1] Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS
[2] Federico II University of Naples, Department of Clinical Medicine and Surgery
[3] University of Genoa, Department of Experimental Medicine (DIMES) and Centre of Excellence for Biomedical Research (CEBR)
[4] University of Genoa, Department of Experimental Medicine (DIMES)
[5] Istituto G Gaslini, Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, Dipartimento di Ricerca e Diagnostica,
[6] Sandhill Therapeutics,
[7] Department of Immunology, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS,
[8] Department of Pediatrics, Sapienza, University of Rome.

Le vescicole extracellulari (EV) sono particelle che vengono rilasciate da tutte le cellule viventi. Esse sono generate per gemmazione dalla membrana cellulare e costituiscono un importante meccanismo ancestrale di comunicazione intercellulare. La funzione principale delle EVs è legata alla loro capacità di trasportare diverse molecole dalla cellula da cui hanno origine alle cellule bersaglio. Le EV hanno dimensioni eterogenee, che variano dai 20 ai 500 nm, e possono contenere molecole di diversa natura e specifiche della cellula di origine, come lipidi, proteine, DNA, mRNA, e miRNA. Una volta raggiunta la cellula bersaglio, esse sono in grado di modificarne il comportamento e il profilo di espressione genica. Ad esempio le proteine transmembrana presenti sulle EV possono essere trasferite alla membrana plasmatica della cellula target e essere coinvolte, come recettori, nella catena di reazioni in grado di attivarne o disattivarne l'espressione genica. I mRNA/miRNA, invece, possono influenzare la trascrizione o la sintesi rispettivamente di determinati geni o proteine. Le funzioni delle EV sono varie ed è stato dimostrato che queste particelle hanno un ruolo fondamentale in numerosi processi biologici.
Inoltre, la capacità delle EV di contenere e trasportare numerose molecole le rende i candidati ideali per un loro impiego come vettori di molecole terapeutiche di difficile somministrazione. Infatti, essendo delimitate da una membrana cellulare, le EV sono facilmente internalizzate dalle cellule bersaglio e possono veicolare con sé diversi farmaci.
Lo scopo di EvoBiotech è di portare i traguardi raggiunti dalla ricerca scientifica sull'effetto rigenerativo delle EV dal laboratorio alla clinica, sviluppando un innovativo trattamento pro-rigenerativo dei tessuti.

3. A NOVEL CAR.CD30 T CELL THERAPY ASSOCIATED WITH LONG PERSISTENCE AND HIGH ACTIVITY AGAINST CD30 POSITIVE LYMPHOMAS

Marika Guercio[1], Concetta Quintarelli[1,2], Matilde Sinibaldi[1], Stefano Di Cecca[1], Domenico Orlando[1], Iolanda Boffa[1], Simona Caruso[1], Zeinab Abbaszadeh[1], Katia Bovetti[1], Antonio Camera[1], Rita De Vito[1], Luciana Vinti[1], Biagio De Angelis[1] and Franco Locatelli[1,3]

[1] Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy;

[2] Università degli Studi di Napoli Federico II, Naple, Italy;

[3] Università La Sapienza, Rome, Italy.

The prognosis of most patients with chemotherapy-refractory or multiply relapsed CD30+ (a cell membrane protein) Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Hodgkin lymphoma (HL) still remain poor. Targeting CD30 with monoclonal antibodies in HL and NHL anaplastic large cell lymphoma (ALCL) was shown to induce remarkable clinical activity; however, occurrence of adverse events (mainly neuropathy) may result into treatment discontinuation in many patients. Immunotherapeutic approaches targeting CD30 by chimeric antigen receptor (CAR) has been demonstrated to be of value in two independent clinical trials (PMID: 27582488 and PMID: 28805662 respectively), although clinical benefit was sub-optimal.

We designed two third generation, clinical-grade retroviral vectors carrying the anti-CD30 cassette single chain variable fragment linked via CD8 hinge-transmembrane domain, to the signaling domains of two costimulatory domains, namely either CD28/4-1BB or CD28/OX40 and CD3-ζ. The inducible Caspase-9 (iCasp9) safety switch was also included in the constructs with the goal of promptly controlling undue toxicity. As a selectable marker, we added, in frame with the CAR molecule, a peptide derived from CD34 antigen. The *in vitro* anti-tumor efficacy was evaluated by using NHL Karpas 299 or HL L428 cell lines, in both short-term cytotoxic assay (represented by Cr51 release assays) and long-term co-cultures. Cytokine profile upon antigen stimulation was characterized, as well as T-cell exhaustion and memory marker profile. To assess the expansion, persistence, and antitumor effect of CAR.CD30 T cells in vivo, we used a NSG mouse model engrafted i.v. with human lymphoma cell lines (Karpas299 and L428) genetically modified with FF-luciferase, this allowing the monitoring of tumor growth by IVIS Imaging system. Persistence of CAR.CD30 T cells was evaluated every 15 days, together with a deep characterization of memory profile and policlonality of persisting T cells. Independently from the costimulatory domains CD28/OX40 or CD28/4-1BB, both retroviral vectors showed similar transduction efficiency of T cells (86.50±5.08% and 79.30±5.33%, respectively). IL7/IL15 improved CAR T cell expansion rate respect to IL2, without TCR Vβ family selection. Nevertheless, CAR.CD30 incorporating CD28.OX40 co-stimulation and cultured in IL7/IL15 was associated with more stable expression of the CAR over time, during extensive *in vitro* culture (84.72±5.30% vs 63.98±11.51% CAR+ T cells

at 30 days after transduction; p=0.002). This finding was also associated with the evidence that CD28.OX40 T cells showed a superior anti-lymphoma *in vitro* activity as compared to CD28.41BB T cells, when challenged at very high tumor/effector ratio (8:1) (37.45%±27.65% vs 62.85%±10.90% of residual tumor respectively; p=0.03) and after multiple stimulations by tumor. Moreover, antigen-specific stimulation was associated with higher levels of IFNγ (8306.03±3745.85pg/ml), IL2 (13492.68±5837.77 pg/ml) and TNFα (17661.00±11113.27 pg/ml) production by CD28.OX40 compared to CD28.41BB T cells (6617.81±3025.67 pg/ml, p=0.040; 7616.67±4464.06 pg/ml, p=0.008; 5824.63±1823.73 pg/ml, p=0.02; respectively). In L428 (HL) xenograft NSG mouse model, we proved that CD28.OX40 T cells had superior anti-tumor control and persistence than 28.41BB T cells, leading to a significant reduction of bioluminescence at day 45 (3.32x10 vs 2.29x10, p=0.04) and an increased overall survival of treated mice (60% vs 10%, at 180 days, p=0.0014. In a NHL Karpas 299 xenograft NSG mouse, while in the group treated with NT T cells, tumor bioluminescence progressively increased up to five log in less than 40 days, in mice treated with 28.OX40.ζ T cells we observed a significant tumor control (p=0.0075), as measured by reduction of bioluminescence signal. The median survival of the mice treated with NT cells was 45.5 days, while 30% of mice treated with 28.4-1BB.ζ and 60% of mice treated with 28.OX40.ζ experienced long-term tumor control. In summary, we have developed a novel CAR.CD30 construct that displays features that make it a particularly suitable candidate for a clinical trial in patients suffering from CD30+ tumors.

The significant *in vivo* reactivity, the high potency, the negligible toxicity in the animals, and the long persistence of CAR.CD30.OX40 T cells, all contribute to the value of this CAR design. Future clinical trials will test the safety and efficacy of CAR.CD30.OX40 T cells in patients with relapsed/refractory HL and ALCL.

4. PROGETTO ISOLPHARM_AG: PRODUZIONE DI ^{111}AG E PROGETTAZIONE DI RADIOFARMACI A SCOPO TERAPEUTICO

Caeran M.[b], Verona M.[b], Tosato M.[c], Ballan M.[a], Corradetti S.[a], Di Marco V.[c], Marzaro G.[b], Andrighetto A.[a], Realdon N.[b]

[a] INFN, Laboratori Nazionali di Legnaro, Viale dell'Università 2, 35020 Legnaro (PD), Italia

[b] Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Via Marzolo 5, 35131 Padova, Italia

[c] Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze Chimiche, Via Marzolo 1, 35131 Padova, Italia

I radiofarmaci sono degli strumenti fondamentali aventi un altissimo potenziale nel campo della medicina nucleare. In base al nuclide impiegato, i radiofarmaci possono trovare impiego sia nella diagnosi che nella terapia di patologia di varia eziologia. Entrambi i processi sono possibili grazie alla coordinazione del radionuclide ad un ligando in grado di accumularsi selettivamente sul tessuto d'interesse. La ricerca di nuovi nuclidi e la progettazione dei ligandi, sono ad oggi parti fondamentali della ricerca nel settore radiofarmaceutico.

La recente cooperazione interdipartimentale tra i laboratori INFN-LNL (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare – Laboratori Nazionali di Legnaro), il Dipartimento di Scienze del Farmaco e il dipartimento di Scienze Chimiche è nato il progetto ISOLPHARM, il quale si pone l'obbiettivo di produrre nuclidi non carrier added, ad elevata purezza isotopica ed elevata attività specifica per l'allestimento di radiofarmaci innovativi. Questo è reso possibile grazie all'impiego del metodo ISOL (Isotope Separation ON-Line) in grado di produrre radionuclidi a scopo medico difficilmente producibili con le tecniche convenzionali (reattore nucleare e ciclotrone).

Tra i nuclidi attualmente prodotti, di grande interesse è ^{111}Ag il quale, per proprietà di decadimento β- e al suo tempo di emivita relativamente breve (7,45 giorni) risulta essere un ottimo candidato come radionuclide a scopo terapeutico. A livello del processo produttivo, ne è stata ottimizzata sia la ionizzazione che la deposizione. In merito a quest'ultimo passaggio si inserisce il processo farmaceutico tecnologico volto alla realizzazione di target secondari di deposizione costituiti da dischi di diversa dimensione in materiale in origine salino e successivamente di nuovi materiali di natura organica.

In seguito al processo produttivo è stato sviluppato il processo di purificazione chimica di ^{111}Ag dal suo contaminante isobarico e naturale prodotto di decadimento, ^{111}Cd. Tale processo è eseguito con nuovi metodi cromatografici, estrazioni con solventi, precipitazioni e altre metodiche ad oggi in fase di studio. Per poter impiegare ^{111}Ag nella terapia antitumorale sono stati realizzati ligandi in grado di chelare il radionuclide stabilmente e trasportarlo attivamente sul tessuto neoplastico. Questo è possibile grazie alla coordinazione di ^{111}Ag da parte di chelanti bifunzionali (BFC) collegati mediante un linker ad un agente direzionante in grado di legare selettivamente e con elevata affinità un recettore target (CCK2R) sovraespresso in alcuni tumori. In seguito alla sintesi e alla caratterizzazione di questi ligandi, sono stati effettuati i primi test di radiomarcatura utilizzando un nuclide di prova quale il ^{68}Ga ed in seguito ne è stata verificata la stabilità. I radioligandi prodotti verranno testati in vitro e in vivo.

5. SCALE UP DEL PROCESSO DI GRANULAZIONE MEDIANTE TECNICHE DI DISEGNO SPERIMENTALE

Franceschinis E., Marangon C., Zanin D., Dal Zotto M., Realdon N.

PharmaTeG, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova

La granulazione ad umido in *high shear mixers* è un processo complesso la cui evoluzione dipende da numerose variabili. Sebbene siano stati condotti numerosi studi al fine di comprenderne meglio la complessità e poter quindi migliorare, controllare e rendere il processo più robusto rispondendo alle nuove esigenze emergenti dagli aspetti regolatori, in molti casi lo sviluppo e lo *scale up* sono ancora difficili. In letteratura vengono riportate due tipi di strategie per lo *scale up: attribute based e parametric based strategie*s. Le prime si basano sull'identificazione dei parametri di processo critici che vengono modificati per ottenere l'*end point* desiderato; mentre le seconde prevedono l'identificazione di parametri ottimali su apparecchiature da laboratorio che verranno trasposti nelle apparecchiature più grandi applicando determinate equazioni. Tra i diversi parametri che devono essere scalati, quelli che presentano la maggiore criticità sono la velocità dell'*impeller* ed il tempo di impasto. Lo *scale up* della velocità dell'*impeller* viene generalmente effettuato secondo tre regole che prevedono di mantenere costante rispettivamente il *Froude number*, la *tip speed* o lo *shear stress*. Per il tempo di impasto non esistono regole, generalmente o viene mantenuto uguale nelle diverse scale o viene incrementato fino al raggiungimento delle caratteristiche desiderate. Ne consegue che non esiste un metodo univoco per effettuare lo *scale up* bensì ognuno utilizza la strategia che ritiene migliore.

In questo studio si vuole effettuare lo *scale up* del processo di granulazione ad umido in granulatori *high shear mixers* ad asse verticale di una formulazione costituita da 10% (p/p) di paracetamolo, 62% (p/p) di cellulosa microcristallina, 25% (p/p) di lattosio ed il 3% (p/p) di polivinilpirrolidone utilizzando un granulatore da 2 l (Rotolab, IMA Zanchetta, Italia) ed uno da 10 l (RotoJ, Zanchetta, Italia).

A tale scopo sono stati scalati, secondo equazioni classiche, il carico di polveri e la quantità di liquido legante mentre per scalare la velocità di rotazione dell'*impeller* ed il tempo di impasto è stato costruito un piano sperimentale mediante tecnica di disegno sperimentale (DoE) al fine studiare l'effetto di entrambe le variabili sulle caratteristiche principali del granulato (diametro mediano, durezza, forma e scorrevolezza). In particolare, è stato postulato un modello polinomiale di secondo grado e gli esperimenti necessari alla stima del modello sono stati progettati impiegando una matrice di Doehlert. Tutti i granulati prodotti sono stati caratterizzati mediante analisi granulometrica, analisi di immagine, determinazione del carico di rottura e della scorrevolezza. I risultati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi della varianza ed a regressione per poter calcolare i coefficienti del modello matematico. I dati ottenuti hanno messo in evidenza che le due variabili sperimentali studiate influenzano significativamente solo il diametro mediano ed il carico di rottura. Il modello matematico postulato ed i valori dei coefficienti del modello calcolati sono stati impiegati per costruire le curve di isorisposta per ogni caratteristica studiata e definire così le funzioni di desiderabilità parziale e poi globale (D) per l'ottimizzazione simultanea di tutte le risposte di interesse. In particolare le condizioni sperimentali in grado di portare allo *scale up* del processo corrispondono alla velocità di 353 rpm ed un tempo di impasto di 6 min.

6. SVILUPPO DI SISTEMI VESCICOLARI PER LA VEICOLAZIONE TRANSDERMICA DI CANNABINOIDI

E. Vettorato, G. Marzaro, D. Zanin, M. Dal Zotto, E. Franceschinis, N. Realdon

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Scienze del Farmaco

Via F. Marzolo, 5 – 35121 Padova (Italy)

Negli ultimi anni, la cannabis terapeutica ed i cannabinoidi hanno suscitato un forte interesse nella comunità scientifica. Il dibattito sulla loro efficacia e sicurezza è ancora aperto, poiché gli studi finora disponibili non sono in grado di sostenere sufficienti risposte, data l'impossibilità di standardizzare la dose somministrata e la durata del trattamento tra diversi studi clinici.[1] Una delle vie di somministrazione che garantirebbe un rilascio continuo del principio attivo, sarebbe la via transdermica. Vescicole deformabili contenenti etanolo sono risultate molto promettenti per la veicolazione transdermica di molecole lipofile.[2] Nuovi sistemi vescicolari contenenti cannabidiolo e suoi derivati ottenuti per sintesi farmaceutica, sono attualmente in studio nei laboratori del Dipartimento di Scienze del Farmaco. Lo sviluppo tecnologico di queste vescicole, costituite da fosfatidilcolina (PC), un *core* idroetanolico e disperse in un mezzo acquoso, è avvenuto sfruttando un metodo di produzione semplice e riproducibile. Due tipologie diverse di questi sistemi sono state ottenute addizionando i sistemi di glicole propilenico (PG) oppure acido oleico (OA). Mantenendo la concentrazione minima di etanolo per la formulazione di vescicole, pari al 20% in peso sul totale della preparazione[2], è stato studiato il comportamento della prima tipologia di sistemi dopo aggiunta di PG dal 20 al 50% sul peso totale della formulazione, osservando anche l'effetto della concentrazione di PC. La presenza di glicole propilenico ha influenzato notevolmente stabilità e dimensione delle vescicole: l'aumento dal 25 al 40%, a parità di concentrazione di PC, ha portato ad una riduzione delle dimensioni (da 329.4 ± 76.5 a 179.4 ± 71.6 nm al 4% in peso di PC), mentre il 50% ha causato la formazione di micelle a qualsiasi concentrazione di PC. I sistemi ottenuti per aggiunta di acido oleico, invece, sono stati sviluppati valutando diversi rapporti in peso tra la quantità di fosfatidilcolina e di attivatore di superficie, pari a 5:1, 3:1 e 1:1 tra PC ed OA[3]. La caratterizzazione delle dispersioni è stata effettuata valutando l'aspetto visivo di tutte le formulazioni, mentre l'analisi dimensionale tramite Dynamic light scattering (DLS) delle formulazioni diluite 1:500 v/v è stata effettuate nelle formulazioni che non hanno presentato segni evidenti di instabilità. Rispetto alla prima tipologia di sistemi vescicolari, l'aggiunta di acido oleico ha influito ancora più marcatamente sulla stabilità delle formulazioni, specialmente considerando il rapporto tra la quantità di fosfolipide e di acido oleico presenti nella formulazione: i sistemi sono risultati stabili e di dimensioni attorno ai 300 nm (289.5 ± 40.0 nm) solo ad una concentrazione di PC pari al 30%, un rapporto di 5:1 tra PC ed OA, ed una quantità di etanolo pari al 30% sul peso totale della preparazione. Un aumento della concentrazione totale di PC sulla formulazione (4% in peso sul totale) ha portato ad una riduzione delle dimensioni (253.9 ± 27.7 nm). Al contrario, la riduzione della concentrazione di etanolo al 20%, a diverse concentrazioni di PC e rapporti PC:OA, ha portato a flocculazione del

sistema e gelificazione.

In conclusione, sono stati sviluppati sistemi vescicolari contenenti glicole propilenico o acido oleico aventi stabilità e dimensioni compatibili con la veicolazione transdermica di principi attivi, studiando l'impatto di ogni costituente sulla formulazione. Ulteriori studi di efficienza di intrappolamento, rilascio e permeazione dei cannabinoidi da queste vescicole verranno effettuati per identificare le condizioni ottimali di formulazione.

Riferimenti

1) National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report, Eur J Intern Med, 2018; 49: 7–11.

2) Touitou E, et al. J Control Release, 2001; 65: 403–18.

3) Talló K, Moner V, De Cabo M, Cócera M, López O. Chem Phys Lipids, 2018; 213: 96–101.

7. SVILUPPO DI NANOSISTEMI BIOCOMPATIBILI PER LA VEICOLAZIONE DI FARMACI ATTRAVERSO LA MEMBRANA EMATOENCEFALICA

Giulia Nerli[1], Enrico De Luca[1], Maria Camilla Bergonzi[1], Vieri Piazzini[1], Elisa Landucci[2], Domenico E. Pellegrini-Giampietro[2], Francesca Maestrelli[1]

[1] Department of Chemistry "Ugo Schiff" University of Florence, Florence, Italy.

[2] Department of Health Sciences Clinical Pharmacology and Oncology Unit, University of Florence, Florence, Italy.

La veicolazione di un farmaco al SNC deve necessariamente confrontarsi col problema del superamento della barriera ematoencefalica (BEE) che rappresenta un ostacolo per il trattamento farmacologico di disturbi a livello del sistema nervoso centrale. I niosomi sono sistemi vescicolari costituiti da miscele di tensioattivi di sintesi, più stabili e meno costosi dei corrispondenti sistemi liposomiali, e altrettanto privi di tossicità. N-palmitoilglucosamina (NPG) è una molecola che ha già dimostrato, in studi precedenti, la capacità di aumentare la concentrazione cerebrale dell'attivo trasportato tramite sistemi colloidali[1]. In questo lavoro abbiamo sviluppato e caratterizzato niosomi funzionalizzati con N-palmitoilglucosamina (NPG) come mezzo di trasporto e rilascio selettivo di una molecola di recente sintesi potenzialmente attiva a livello centrale. Sono stati studiati diversi metodi di preparazione e diversi tipi di componenti in vari rapporti fino ad ottimizzarne la composizione per una somministrazione parenterale. I niosomi sono stati caratterizzati in termini di particle size, zeta potential, PDI ed efficacia di incapsulazione (EE%). Sono stati condotti studi di rilascio a 37°C e stabilità a varie temperature. Sia i niosomi vuoti che carichi di farmaco sono risultati stabili per oltre 8 settimane a 5°C. Studi di tossicità e permeazione effettuati su colture di cellule epiteliali della BEE umana (hCMEC/D3) hanno dimostrato l'assenza di tossicità della formulazione e un miglioramento della permeazione del farmaco formulato rispetto al farmaco da solo. La formulazione niosomiale sviluppata ha dato una buona efficacia di incapsulazione e buone caratteristiche per la somministrazione parenterale. La buona stabilità, l'assenza di tossicità e il miglioramento della permeabilità del farmaco in vitro sono da considerare risultati positivi per lo sviluppo di una formulazione che potrà permettere un efficace veicolazione dei farmaci a livello del sistema nervoso centrale.

[1] M. Bragagni, N. Mennini, S. Furlanetto, S. Orlandini, C. Ghelardini, P. Mura, Development and characterization of functionalized niosomes for brain targeting of dynorphin-B, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,Volume 87, Issue 1, 2014,Pages 73-79,

8. LABEL-FREE TECHNOLOGY CELECTOR® DEPLETS SENESCENT CELLS FROM A HETEROGENEOUS POPULATION OF AD-MSCS

Silvia Zia[1], Ilaria Vigliotta[1,2], Chiara Zannini[3], Alessia Maggio[2], Martina Rossi[1,2], Riccardo Tassinari[4], Claudia Cavallini[3,4], Laura Bonsi[2], Francesco Alviano[2], Alessandro Gennai[5], Andrea Zattoni[1,6], Pierluigi Reschiglian[1,6], Barbara Roda[1,6]

[1] Stem Sel Ltd., Viale Fanin 48, Bologna, Italy

[2] Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, Unit of Histology, Embryology and Applied Biology, University of Bologna, Bologna, Italy

[3] Laboratory of Molecular Biology and Stem Cell Engineering, National Institute of Biostructures and Biosystems, Bologna, Italy.

[4] GUNA - ATTRE (Advanced Therapies and Tissue Regeneration), Innovation Accelerator at CNR, Via Gobetti 101, 40129 Bologna, Italy

[5] Center for Clinical Research, Telemedicine and Telepharmacy, University of Camerino, Camerino, Italy

[6] Department of Chemistry, University of Bologna, Via Selmi 2, 40126, Bologna, Italy

Mesenchymal stem cells (MSCs) have the capacity to differentiate into different cell types, regenerate damaged tissues and modulate immune responses. Moreover, patient specific MSCs can be used to create *in vitro* model to study pathological mechanisms and test new drug molecules. An interesting source of MSCs is the adipose tissue because it can be obtained in high quantity and with little patient's discomfort. Enzymatically digestion is the gold standard procedure to isolate MSCs but nowadays, new mechanical techniques have been developed and tested. Cannula for lipoaspiration can be used to harvest and simultaneously mince adipose tissue. Despite new isolation procedures, plastic adherent MSCs are a heterogeneous population of cells. In order to have an efficient cell product for cell therapy, a proliferative and vital cell population is one of the requirement.

In this work, a new technology named Celector® (Stem Sel Ltd.), exploits the Non Equilibrium Earth Gravity Assisted Field Flow Fractionation principles (NEEGA-FFF) to characterize and sub-fractionate AD-MSCs based on their solely physical characteristics such as dimension, density, morphology and rigidity. Cells are injected into a capillary device in a sterile condition and they are separated in a label-free mode. At the capillary device outlet, a camera is placed to record the eluting cells and an imaging software generates a specific profile (cells vs time). Generally bigger/denser cells elute earlier then smaller ones and can be collected and use for further studies or direct applications.

Adipose tissue from 6 patients was harvested using liposuction cannula (SEFFI cannula) having 0.5- and 0.8-mm lateral holes and immediately plated in expansion medium in culture dish. When adherent cells reached an amount of 1 million, Celector® processed 300,000 cells per analysis at a flow rate of 1 ml/min. Based on profile and cell

live imaging, the population was divided in 3 fractions. Consecutive analyses were run in order to obtain a sufficient number of cells per fraction. Cells from Fraction 1 (F1) were the largest, while cells from fraction 2 and 3 (F2, F3) were smaller and with sharp edges. Once collected, cells were plated separately. Morphological differences were detected by immunofluorescence staining for F-Actin and Vinculin. Canonical mesenchymal markers were quantified by flow cytometry and presence of senescent cells was investigated by Senescence Associated β-galactosidase (SA-β-gal) staining.

F1 cells derived by 0.5 mm cannula possess large cytoplasm, with long stress fibers as quantified by abundant expression of F-actin (0.5 cannula: Area-Lenght, F1>Ftot, $p<0.0001$). Moreover, F1 cells have many focal adhesion ($p<0.05$) which stabilize cells on surface where they grow. The same trend was seen in cells derived from 0.8 mm cannula but no statistical difference was observed. These larger cells in F1 were also highly positive for the SA-β-gal (F1 vs Ftot: ~ 50 vs 30 %, $p<0.05$) and had a lower expression of the mesenchymal markers CD90, CD105 and CD73 compared to cells from F2, F3 and control. The hypothesis that F1 cells are the most differentiated and "*old*" cells was confirmed by a statistically significant lower nucleocytoplasmic ratio and presence of many bi-nucleated cells.

In conclusion, the separative technology Celector® is able to deplete the senescent cells from the heterogeneous population of AD-MSCs in a label-free mode, without extra manipulation. An enriched population of proliferative and viable cells is obtained and can be used for several applications to study disease models and improve patient specific *in vitro* drug test platform.

9. EVALUATION OF THE INTEGRITY, ANTIOXIDANT ACTIVITY AND GASTRIC PROTECTION OF CATALASE AFTER ENCAPSULATION BY SPRAY CONGEALING

Serena Bertoni*[1], Daniele Tedesco[2], Manuela Bartolini[2], Nadia Passerini[1], Beatrice Albertini[1]

[1] University of Bologna, Department of Pharmacy and Biotechnology, Via San Donato 19/2, 40127 Bologna, serena.bertoni4@unibo.it;

[2] University of Bologna, Department of Pharmacy and Biotechnology, Via Belmeloro 6, 40126 Bologna;

Due to the advances in biotechnology, various therapeutic biomolecules have become recently available and increasing efforts are dedicated to the development of biotherapeutics via oral route, which is considered the most convenient way of drug administration. However, there are a number of major hurdles that must be overcome before active biomolecules can be successfully delivered via the oral route. The first challenge is represented by the protein formulation in a suitable biocompatible delivery system, and more importantly, the encapsulation process should not affect the protein structure. Secondly, the physiological conditions of the gastrointestinal tract, specifically the acidic pH of the stomach, can cause the protonation of proteins and their unfolding, leading to the loss of their activity. This study aims to encapsulate catalase (CAT), a tetramer with catalytic activity towards hydrogen peroxide (H2O2), in glycerides-based solid lipid microparticles (SLMs), chosen as system for oral delivery of biologics owing to their biocompatibility and biodegradability.

CAT-loaded SLMs were produced by spray congealing using the Wide Pneumatic Nozzle (WPN) atomizer and characterized for size and morphology. Four formulations were prepared varying the lipid composition: mono-, di-, and tri-glycerides with longer hydrophobic chains (C18) were added to the main triglyceride (trimyristin, C14) in order to evaluate the influence of different lipids on the protein integrity and protection from degradation in the stomach. The activity of CAT was determined by a spectrophotometric assay based on the cleavage of H2O2 and complexation of the unreacted substrate with ammonium molybdate.

Analysis of CAT-loaded SLMs by DSC, FT-IR and Raman spectroscopy showed the absence of interactions between encapsulated protein and carrier; yet they did not provide information on CAT integrity. Therefore, the enzyme released in aqueous medium (pH 6.8) under mild shaking conditions was analysed using circular dichroism (CD) spectroscopy and fluorescence spectroscopy. The results demonstrated that CAT maintained its secondary and tertiary structure after encapsulation into SLMs. However, the activity of the encapsulated CAT was slightly decreased depending on the melting temperature required for the SLMs production. In virtue of their lipophilic nature, glyceride-based systems can protect the drug against gastric inactivation, while they release it in the intestine upon emulsification and digestion of the lipid matrix by the bile salts and physiological lipases. Specifically, the ability to protect CAT from inactivation at acidic pH was higher for the more hydrophobic lipid formulations,

thus it can be enhanced by increasing the chain length and the degree of substitution of the glyceride.

In conclusion, spray congealing allowed the encapsulation of CAT into SLMs and conformational studies showed no significant changes in the secondary and tertiary structure of the protein. Furthermore, the protection of the loaded protein from gastric inactivation can be modulated by varying the lipid composition. Thus, the study provides new insights into the role of different SLMs in maintaining protein integrity and prevent protein inactivation from denaturating physiological conditions, which are important challenges in the development of oral biotherapeutics.

10. ROS-RESPONSIVE "SMART" POLYMER PRODRUG: SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND PROOF-OF-CONCEPT STUDY

Natalia Oddone[1], Francesca Pederzoli[1], Andreas M. Grabrucker[2,3,4], Jason T. Duskey[1], Flavio Forni[1], Maria Angela Vandelli[1], Barbara Ruozi[1], Giovanni Tosi[1*]

[1] Nanotech Lab TeFarTI group, University of Modena and Reggio Emilia, Department of Life Sciences, Modena, Italy

[2] Department of Biological Sciences, University of Limerick, Limerick, Ireland.

[3] Bernal Institute, University of Limerick, Limerick, Ireland

[4] Health Research Institute (HRI), University of Limerick, Limerick, Ireland

New approaches integrating stimuli-responsive linkers into prodrugs are currently emerging. These "smart" prodrugs can enhance the effectivity of conventional prodrugs with promising clinical applicability. Oxidative stress is central to several diseases including cancer. Therefore, the design of prodrugs that respond to ROS stimulus, allowing a selective drug release in this condition, is fairly encouraging. Aiming to investigate the ROS-responsiveness of prodrugs containing the ROS-cleavable moiety, Thioketal, we performed proof-of-concept studies by synthesizing ROS-responsive prodrug, namely mPEG-TK-Cy5, through exploiting fluorescent Cy5 as model "drug". We demonstrated that, differently to non-ROS-responsive control (mPEG-Cy5), mPEG-TK-Cy5 shows a selective release of Cy5 in response to ROS in both, ROS-simulated conditions and in vitro on glioblastoma cells. Our results confirm the applicability of TK-technology in the design of ROS-responsive prodrugs, which constitutes a promising approach in cancer treatment. The translatability of this technology for other diseases treatment makes this a highly relevant and promising approach.

11. QUALITY BY DESIGN E CONTROLLO IN LINEA DEI PARAMETRI CRITICI: UN CASO STUDIO RELATIVO AD UNA CROMATOGRAFIA INDUSTRIALE

Nicola Lepore, Daniele Costantini, Gianni Ponzo
PAT Way Solution S.r.l.

Storicamente la Qualità di un prodotto farmaceutico è stata garantita tramite test sul prodotto finito (QbT – Quality by Testing) o con stringenti controlli sul processo di manifattura, senza un'effettiva comprensione dell'impatto che i parametri di processo potessero avere sulla qualità del prodotto.

FDA annuncia nel 2002 l'iniziativa "Pharmaceutical cGMP for the 21st Century" con l'obiettivo di:

- Incoraggiare il settore farmaceutico nell'adozione delle tecnologie più recenti
- Facilitare le aziende nell'applicazione delle più moderne tecniche di gestione della qualità
- Incoraggiare l'implementazione a livello aziendale di un approccio risk-based

Secondo tale linea guida, la qualità di un prodotto non può essere garantita dai soli test sul prodotto finito, ma essa deve essere insita nel processo.

La qualità deve essere by Design (QbD).

La misura delle impurezze all'interno di un processo produttivo è un parametro fondamentale nel settore chimico farmaceutico.

In un processo produttivo che avviene in colonna ionica, il modo più comune per la determinazione di tali impurezze, consiste nel prelevare ad intervalli regolari campioni ed analizzarli in laboratorio con metodica HPLC, con una risposta piuttosto lenta in termini di risultato dell'analisi. In genere, infatti, quando arriva il risultato dell'analisi dal laboratorio, le concentrazioni delle specie presenti in soluzione sono cambiate e pertanto l'analisi non risulta più rappresentativa della soluzione.

Il Processo di produzione di una vitamina avviene all'interno di una colonna ionica e si compone essenzialmente di 4 step. Lo step critico è quello in cui si ha la formazione dell'impurezza. Infatti, se la concentrazione di glicerolo sale al di sopra di una certa soglia tale impurezza richiede di essere eliminata attraverso il processo di cristallizzazione dell'intera soluzione, con un aumento della durata del processo di circa 7 ore. L'incidenza di tale accadimento è stata stimata intorno al 40% delle campagne produttive.

Il presente studio dimostra che attraverso l'utilizzo della tecnologia NIR e dell'analisi multivariata è possibile monitorare e dunque controllare le impurezze (in questo caso glicerolo) in un processo produttivo.

Infatti grazie alla tecnologia NIR utilizzata ed al modello creato è possibile individuare on-line, all'interno della soluzione presente in colonna ionica, una concentrazione di glicerolo inferiore allo 0,5%.

Questo permette di:

- evitare il processo di cristallizzazione;
- ridurre la durata del processo produttivo di circa il 50%;
- avere un payback nell'ordine di 18 mesi

12. PROCESS DEVELOPMENT FOR THE PRODUCTION OF GLARGINE BIOSIMILAR

E.L. D'Andrea, S.Giacobbe, A. Riccio, E. Bianchino, A. Fucci.

Biogem scarl, via Camporeale 1, 83031 Ariano Irpino (AV)

Diabetes is a chronic disease associated with high morbidity and mortality, which represents a major public health concern which caused 1.6 million deaths in 2016. Insulin replacement therapy has been a mainstay of treatment for patients with type 1 Diabetes and a third-line alternative in patients with type 2 disease unresponsive to oral antidiabetic drugs. Insulin Glargine (Lantus®) is a long-acting form of insulin which differs from endogenous human insulin because of the replacement of an Asparagine residue at position A21 of the A-chain with Glycine and the addition of two Arginines to the C-terminus (positions B31 and 32) of the B-chain. The resulting protein is soluble at pH 4 and forms microprecipitates at physiological allowing for the slow release of the hormone, giving the drug a long duration of action and no pronounced peak concentration.

Patent protection for Insulin Glargine expired in most countries in 2015 and, according to a New Market.us study (Prudour Research), the worldwide market for Insulin Glargine is expected to increase up to six fold in the next ten years.

In this contest, Biogem is developing methods for the production, purification and characterization of a new biosimilar of Insulin Glargine

As first, the cDNA encoding for pro-Glargine (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin) was cloned in a proprietary vector derived from pET-28. The optimal conditions for the expression of the HIS-tagged pro-Glargine were identified by mean of an High Throughput Expression Screening. Protein was then extracted for the inclusion bodies, refolded by rapid dilution and purified by affinity chromatography using the AKTAxpress FPLC system. Purified protein was subjected to tryptic proteolysis for releasing both the HIS-tag and C-peptide. Mature Glargine, was then purified from the digestion mixture by using Ion Exchange chromatography. A 20L culture scale-up was also carried out to verify process pre-industrial scalability. The appropriate Quality Controls were performed in each production phase.

The "comparability exercise" was also done on the resulting mature hormone and it was confirmed as "similar" to the originator (Lantus®) from both the biochemical and biological points of view.

13. PROCESS DEVELOPMENT FOR THE PRODUCTION OF TYPE I INTERFERONS' BIOSIMILARS

E.L. D'Andrea, S.Giacobbe, E. Ricciardi, A. Riccio, E. Bianchino, A. Fucci.

Biogem scarl, via Camporeale 1, 83031 Ariano Irpino (AV)

Biopharmaceuticals, also called biotech drugs, are active substance(s) produced from or extracted from a biological (living) system. The term 'biosimilar' defines a biological drug that, although is not identical to the original biological product (the so-called "originator"), is essentially the same in terms of biochemical features, biological activity and pharmacological profile.

Biosimilars are becoming a very important part of the treatment armamentarium for many countries and, in this context, Biogem started multiple projects aimed to develop biosimilars for different biologics.

Here we describe preliminary results of the R&D phases on 'Type I Interferons' Biosimilars'.

Type I Interferons are pleiotropic cytokines known for their with antiviral, antitumor and immunoregulatory functions. From the pharmaceutical and clinical points of view, Interferon Alpha (IFNA, IFNA2a, IFNA2b) and Interferon beta (IFNB, IFNB1a, IFNB1b) are the most relevant. IFNA2b is approved around the world for the treatment of chronic hepatitis C, chronic hepatitis B, hairy cell leukemia, Behçet's disease, chronic myelogenous leukemia, multiple myeloma, follicular lymphoma, carcinoid tumor, mastocytosis and malignant melanoma. INFB1b is a cytokine in the interferon family used to treat the relapsing-remitting and secondary-progressive forms of multiple sclerosis (MS). It is approved for use after the first MS event.

The DNA sequences encoding for the IFNA2b (originator: IntronA®, Merck Sharp & Dohme Corp) and IFNB1b (originator Betaferon®, Bayer Pharma) have been cloned from commercially available ESTs in pET21+ vector. The hightroughput screening was performed in several E.coli strains in order to select the best expression conditions for producing both recombinant proteins.

The optimization of several culture parameters allowed the development of an efficient expression system, thanks to which the two cytokines were expressed in the soluble fraction, with enormous advantages for downstream processes. As a fact, the purification protocols developed for both IFNs allowed to obtain pure protein (>95% purity) with only two chromatographic steps instead of the four steps reported in most of the available patents.

Preliminary HPLC analysis confirmed identity and purity of Interferon alpha. Biological activity of the purified compound was also assessed on different cell types confirming its similarity to the originator IntronA®.

14. DEVELOPMENT OF THE PRODUCTION PROCESS FOR STERILE ANTIBIOTIC LIPID NANOPARTICLES

Giovanni Esposito; Loredana Cecchetelli; Andrea Ralli; Monica Costantini

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A.– APRILIA (LT)-ITALY

NanoGSkin proposes a combination of bioengineered skin substitute incorporating nanoparticles (NPs) encapsulating antibiotics and recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) respectively as an advanced chronic wound therapy. To facilitate cell growth and skin grafting of infection-bearing biopsies and wounds, nanoencapsulated antibiotics will be also added during harvesting in order to reduce the bacterial load as demonstrated in in vitro and in vivo tests using antibiotic-loaded NPs and resistant bacteria strains.

Antibiotic nanoencapsulation can improve antibiotic activity and diminish drug toxicity, making it worth to explore it as an alternative to fight against resistant strains to ultimately improve bioengineered skin grafting.

The selected antibotic for this study was Tobramycin, as this antibiotic has shown to be effective against Pseudomonas, bacteria normally found in skin burns that are associated with most cases of treatment failure in these patients.

The present poster describes a laboratory method to obtain Tobramycin loaded NLPs that is suitable to be scaled-up for industrial productions. This work was partially supported by Award no. AC17/00013 (NanoGSkin) by ISCIII through AES 2017and within the EuroNanoMed framework.

Tobramycin is water soluble and is not eligible to be encapsulated in lipid nanoparticles. In the attempt of decrease the hydrofilicity of the antibiotic to be encapsulated, a preliminary step was introduced in the synthesis of the lipid nanoparticles by the coprecipitation from water of the ion pair of the antibiotic with a suitable counterion (sodium dodecylsulfate, SDS). The reaction is rapid (30 minutes) and allows to have the ion pair in high yields (more than 90%).

The lipid fraction and the Tobramycin ion pair co-precipitated are dissolved in ethanol and the NLPs are formed through the microfluidic system. The synthesis is highly tunable and repeatible, allowing to have NLPs with a mean size of less than 200nm, with a PDI of less than 0.5. Multiple fractions can be collected in order to expand the batch size and perform the scale-up.

The purification is performed on a Cogent® µScale Tangential Flow Filtration System using a 300KDa Millipore Pellicon XL cassette for TFF. The system is totally automatable and allows to set and control the main parameters of the filtration like the flow rate and pressure.

No changes in size and PDI were observed in the retentate, and no NLPS were found in the permeate. The analysis of the Tobramycin demonstrated that more than 75% of the starting amount of antibiotic is retained by the NLPs fraction.

Sterilizing filtration is carried out on Millipore Optiscale PES filters 0.22µm (47mm

diameter). No increase of the pressure was detected and no changes in size and PDI were observed in the formulate, indicating that this technique is suitable for the sterilization of the LNPs and is possible to perform the scale-up by the resizing of the filter according to the industrial volume of the starting formulate. The final formulate shows a 13% drug loading and an entrapment efficacy of 75%.

Every intermediate and the final suspension is checked for Z-size, PDI and antibiotic content (HPLC). All the solutions demonstrated to be stable when stored at 2-8°C for at least 30days. Stability studies are ongoing and microbial inhibition tests are foreseen in order to evaluate the activity of the LNPs.

15. ANALISI DEL RISCHIO PER MATERIE PRIME UTILIZZATE NELLA PRODUZIONE DI API SPERIMENTALI PER CLINICAL TRIALS

Francesca Grassi[1], Damiano Papini[2]

[1] Chiesi Farmaceutici S.p.A.

[2] PTM Consulting S.r.l.

La qualifica dei fornitori rappresenta un'attività onerosa per le aziende chimico-farmaceutiche, ma dalla quale non si può prescindere. Mentre esistono prescrizioni GMP chiare per la qualifica dei fornitori di API, non si può dire altrettanto per i fornitori di materie prime utilizzate nella produzione di API, le quali pur non dovendo essere prodotte in GMP, rappresentano un fattore di rischio non trascurabile per la qualità finale dell'API. A tutto ciò, nel caso di API sperimentali (ossia destinati all'utilizzo in studi clinici), si aggiunge il fatto che, dette materie prime, spesso sono soggette a forniture limitate nella quantità e sporadiche.

Questi aspetti possono indurre a limitare le attivitá ad un controllo in ingresso e una analisi della materia prima evitando attivitá specifiche di valutazione del fornitore associato. Nondimeno le autoritá regolatorie si aspettano un piano di qualifica di tutti i fornitori e un razionale per il livello di attivitá dedicato allo scopo. L'introduzione della Direttiva 2011/62/EU ha inoltre incrementato il livello di controllo necessario sull'intera *supply chain*.

Un approccio di analisi del rischio permette di documentare il razionale che supporti la scelta delle misure da adottare per qualificare/controllare un fornitore. L'analisi del rischio che verrà presentata ha lo scopo di illustrare un possibile approccio per valutare i rischi potenzialmente connessi alle materie prime utilizzate in un'officina per la produzione di API Sperimentali. In linea con quanto riportato nelle ICHQ7, nell'analisi del rischio sono stati considerati gli *Starting Materials* registrati o i loro precursori sintetici, i reagenti, i solventi e i coadiuvanti. Potenzialmente questi materiali possono essere affetti da problemi qualitativi, quali valori fuori specifica o presenza di contaminanti.

L'obiettivo finale della valutazione di rischio, condotta applicando metodologia FMEA, è stato quello di identificare la presenza di possibili materiali/fornitori per i quali, sulla base dell'indice di rischio complessivo calcolato, sussista un rischio tale da richiedere la messa in opera di azioni di mitigazione aggiuntive, oltre a quelle già attualmente in essere (ossia controllo del materiale ricevuto a livello di magazzino e test CQ secondo capitolato d'analisi). L'indice di rischio, attraverso i fattori di severità, probabilità e rilevabilità, è stato calcolato sulla base di vari elementi ossia della criticità intrinseca della tipologia di materiale (es Starting Material), dello step sintetico di impiego del materiale (es. nel *last step)*, dell'area geografica (es. extra UE) e (per fornitori esistenti) dei trend qualitativi di qualità (OOS, reclami etc.).

Tra le cause che potrebbero essere all'origine del Failure Mode sono state considerate un deficitario sistema qualità del fornitore, la degradazione e/o contaminazione della materia prima durante le varie fasi di produzione e il danneggiamento durante il

trasporto. Le possibili azioni di mitigazione aggiuntive identificate possono includere un'eventuale qualifica del fornitore tramite audit (on site o postale/documentale), un possibile cambio di fornitore oppure test addizionali da integrare nelle specifiche.

L'approccio applicato ha permesso di (1) confermare che il sistema qualità presente in azienda prevedeva già misure atte a ridurre i rischi connessi alle materie prime (2) ottimizzare le attivitá a livello del fornitori, escludendo una larga maggioranza di materie prime da ulteriori attivitá a livello del fornitore e identificando un ridotto numero di fornitori a maggiore criticità, per i quali sono state definite attività supplementari da inserire nel piano periodico di qualifica dei fornitori.

16. SVILUPPO DI ODT A BASE DI CEFIXIMA PER USO PEDIATRICO: STUDI DI PREFORMULAZIONE

Giulia Incontrada[1], Diletta Biagi[1,2], Marzia Cirri[1*], Paola Mura[1]

[1] Dip. Chimica 'Ugo Schiff', Polo Scientifico Sesto Fiorentino, Univ. degli Studi di Firenze

[2] A. Menarini Manufacturing Logistics and Services (AMMLS), Firenze, Italy

* marzia.cirri@unifi.it

Nella terapia pediatrica la mancanza di formulazioni appropriate, efficaci e sicure specificamente sviluppate per i piccoli pazienti, rappresenta uno dei maggiori problemi. Nella pratica clinica pediatrica, infatti, spesso i farmaci vengono utilizzati "off-label" ovvero al di fuori delle indicazioni specifiche per cui il prodotto è stato autorizzato, riguardo l'utilizzo terapeutico, la formulazione e/o la via di somministrazione. Gran parte delle formulazioni vengono preparate in modo estemporaneo partendo da medicinali per adulti. Tutto questo comporta molti rischi come: scarsa accuratezza di dosaggio, mancanza di informazioni sulla stabilità, biodisponibilità incerta. È perciò ampiamente dimostrata e riconosciuta la necessità di sviluppare formulazioni pediatriche [1].

Tra i farmaci utilizzati in pediatria, gli antibiotici sono quelli più somministrati ai bambini ed in particolare il più prescritto è la Cefixima, indicata per il trattamento di particolari tipi di infezioni, quali delle basse e alte vie respiratorie, del rene e delle vie urinarie. Questa cefalosporina però è presente in commercio, per uso pediatrico, soltanto come sospensione, dal sapore molto sgradevole e con limitata stabilità. L'obiettivo del lavoro è stato quello di sviluppare formulazioni solide orali specifiche per uso pediatrico a base di tale antibiotico, in particolare le ODT (Orally Disintegrating Tablets), forme di dosaggio capaci di disgregarsi molto rapidamente nella cavità orale, senza necessità di assumere liquidi. Grazie a tale caratteristica, le ODT permettono sia di migliorare la compliance dei piccoli pazienti e dei loro care-givers sia di eliminare problemi di deglutizione.

Nella prima fase di questo lavoro sono stati eseguiti studi di preformulazione che hanno permesso di identificare la composizione quali-quantitativa più idonea al raggiungimento del nostro scopo. Come eccipiente base delle ODT è stato selezionato il GalenIQ™ 721 (isomalto, 3:1 GPS/GPM), eccipiente naturale adatto alla compressione diretta, privo di zuccheri e di lattosio, non cariogenico e dotato di proprietà taste-masking. Sono stati valutati tre diversi super disgreganti: Explotab® (Sodio amido glicolato), Ac-Di-Sol® (Sodio CrossCarMellosa) e Kollidon® CL (crosspovidone) in diverse percentuali (2.5-10% p/p). Le polveri, come tali o in miscela tra loro, sono state caratterizzate in termini di Carr Index, Hausner ratio, Angolo di riposo e Flowability. Tali studi preliminari hanno evidenziato l'effetto nettamente favorevole del GalenIQ nel migliorare sia la comprimibilità che la scorrevolezza di tutte le miscele, conferendo ad esse eccellenti caratteristiche di flusso. Sulla base di questi risultati, è stato condotto uno screening al fine di identificare la composizione capace di assicurare il miglior compromesso tra tempo di disgregazione e caratteristiche tecno-

logiche. Quindi, tramite compressione diretta di tali miscele, sono state preparate le prime serie di ODT, che sono state successivamente caratterizzate in termini di peso e spessore, friabilità, durezza e disgregazione. Da tali test è emerso che le ODT contenenti Kollidon® CL, a tutte le percentuali utilizzate, sono risultate le migliori, mostrando tempi di disgregazione inferiori ad un minuto. Tali formulazioni sono state selezionate per ulteriori studi al fine di ottimizzare la composizione, utilizzando i vari superdisgreganti in combinazione tra loro.

[1] S. Salunke European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI) – formulating ideas for better medicines for children, AAPS PharmSciTech, 2017, 18, 257-262

17. UTILIZZO COMBINATO DI CICLODESTRINE E AMINOACIDI PER LO SVILUPPO DI FORMULAZIONI ORALI DI CEFIXIMA PER USO PEDIATRICO

Jessica Rubia[1], Marzia Cirri[1*], Fabrizio Melani[2], Paola Mura[1]

[1] Dip. Chimica 'Ugo Schiff', Polo Scientifico Sesto Fiorentino, Univ. degli Studi di Firenze

[2] Dip. Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Polo Scientifico Sesto Fiorentino, Univ. degli Studi di Firenze

* marzia.cirri@unifi.it

In pediatria, nel corso di una terapia farmacologica, il dosaggio di un farmaco deve essere aggiustato in base al peso corporeo del bambino. Molto spesso è necessario ricorrere alla manipolazione di forme farmaceutiche per adulti, riducendone opportunamente le dosi mediante diluizione delle forme di dosaggio liquide. Anche la frammentazione o il taglio delle compresse e l'apertura delle capsule rappresentano una pratica comune per preparare le forme di dosaggio liquide più facilmente gestibili per i pazienti pediatrici. La mancanza di formulazioni pediatriche "ad hoc" fa sì che buona parte dei farmaci siano utilizzati '*off label*' ossia al di fuori delle indicazioni autorizzate o con dosaggi, formulazioni e modalità di somministrazione non ufficialmente consentiti.

Le preparazioni estemporanee presentano problemi di accuratezza di dosaggio, biodisponibilità non nota, mancanza di informazioni documentate sulla stabilità fisica, chimica e microbiologica del preparato. Inoltre, gli eccipienti delle compresse o capsule per adulti potrebbero essere potenzialmente tossici o inadatti per i pazienti pediatrici. Ancora, alcune formulazioni possono risultare sgradevoli nel gusto e nell'aspetto, con scarsa compliance da parte del paziente. Gli antibiotici sono i farmaci più comunemente somministrati ai bambini. Tra questi, l'antibiotico più prescritto ad uso pediatrico è la cefixima. In Italia, sul mercato la cefixima ad uso pediatrico è in forma di granulato per sospensione orale (100 mg/5ml), che risulta di gusto sgradevole e stabilità di 14 giorni dal momento della preparazione della sospensione.

Lo scopo del presente studio è stato quello di sviluppare una formulazione liquida a dosaggio pediatrico di Cefixima destinata alla somministrazione orale. Le soluzioni sono preferibili dai piccoli rispetto alle sospensioni grazie ad una migliore accettabilità orale, sono meno suscettibili agli errori di dosaggio derivanti dall'insufficiente ri-dispersione, sono più stabili rispetto alle sospensioni.

In questo progetto si è valutato l'effetto combinato di varie ciclodestrine (CD) e diversi amminoacidi sulla solubilità della cefixima, farmaco scarsamente solubile in acqua. Come CD sono state scelte una derivata della β-CD, ovvero la solfobutileteree-β-CD (SBEβ-CD) e la gamma-CD (γ-CD), in quanto grazie all'assenza di tossicità sono impiegate anche per uso parenterale e dunque possono essere considerate sicure anche per l'uso pediatrico. Inizialmente sono stati eseguiti studi di solubilità del farmaco sia in presenza delle CD che di vari aminoacidi (aa), acidi, neutri e basici. Come atteso, gli aminoacidi basici (arginina, lisina e istidina) sono risultati essere i più efficaci nel migliorare la solubilità del farmaco. Successivamente è stato valutato l'effetto delle due CD sulla solubilità e sulla stabilità del farmaco in presenza e in assenza dei tre aminoacidi basici, monitorando sempre il pH. Sono stati infine eseguiti studi di NMR e Molecular Modeling sul sistema binario farmaco:CD al fine di valutare l'interazione tra i componenti e avere informazioni sulle modalità di formazione del complesso. Inoltre, sono stati fatti effettuati studi di Molecular Modeling del sistema ternario farmaco:CD:aa per studiare la contemporanea interazione dell'aminoacido con la ciclodestrina ed il farmaco.

18. IN-USE PHYSICO-CHEMICAL STABILITY OF DARATUMUMAB UPON PREPARATION OF INTRAVE-NOUS INFUSION

F. Selmin[1], G. Mangoni[2], C. Bianconi[3], L. Cervi[2], F. Cilurzo[1], P. Minghetti[1]

[1] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano

[2] S.C. Farmacia - ASST GOM Niguarda; 3 Servizio di Farmacia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Monoclonal antibody therapies can be susceptible to degradation, precipitation, and surface adsorption under the conditions encountered during dilution for intravenous (IV) infusion. However, extended in-use conditions are not included in stability assessment of biologics prior to regulatory approval. Daratumumab, a CD38-targeting, human IgG1κ monoclonal antibody used in the treatment of multiple myeloma, is availa-ble as 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. After dilution in 0.9% saline (sodium chloride) using the appropriate aseptic technique, solutions are reported to be physically and chemically stable for 24 h at refrigerated conditions (2-8 °C) protected from light [1].

This study assessed the in-use stability of daratumumab diluted at clinically relevant concentration in an hospital setting over a 10-d period.

Daratumumab (Darzalex®, Janssen- Cilag International NV) from three different batches was diluted to concentrations of 1.2 and 2.0 mg/mL in 50 mL-LDPE infusion bags containing 0.9% saline solution for IV injection (B. Braun, Italy). The stability indicating methods (i.e., turbidimetry, SEC-HPLC, DLS, pH, osmo-lality, NTA) were applied based on the results of a forced degradation study based on different stress con-ditions [2]. Tests to determine baseline concentrations were conducted immediately after the final infusion bag dilution and samples were stored at refrigerated conditions (2-8 °C) protected from light over time.

All samples remained clear for the duration of the study with no precipitates or particulate matter detected with the naked eye. No change in colour or turbidity was observed over the study period. The pH of both dilutions shifted from 5.5 to 5.7 throughout the study period. Regarding the osmolarity, the value ranged from 295-205 mOsm/Kg.

All SEC-HPLC chromatograms of daratumumab were characterized by a single major peak with an elution time of 11 min and a minor signal with a retention time around 13 min. The ratio between these peaks re-mained over the tested period.

No clear trend in the presence of sub-visible particles was observed by DLS analysis, nor was this affected by infusion bag material or protein concentration. Indeed, the main peak of daratumumab was detected at about 13 nm which accounted for up 98% and 95% for 1.2 mg/mL and 2.4 mg/mL solution, respectively. The NTA analysis on samples stored for 10 days confirmed these data as the particles per frame were comparable to those obtained using the 0.9% saline solution.

This preliminary data demonstrated the physico-chemical stability of daratumumab over a 10-day period when diluted 0.9% saline at clinically relevant concentrations and stored in LDPE infusion bag at 2-8 °C. The evaluation of biological activity is required to confirm the extended stability.

Reference

[1] Darzalex Summary of product characteristics. https://ec.europa.eu/health/documents/community-regis-ter/2017/20170428137394/anx_137394_en.pdf (last access: May 2019)

[2] Joubert M.K. et al., J Biological Chemistry 267(30): 25266-25279, 2012

19. LYSOZYME MUCOADHESIVE TABLETS PREPARED BY FREEZE-DRYING

Chiara G.M. Gennari[1], Paola Sperandeo[2], Alessandra Polissi[2], Paola Minghetti[1], Francesco Cilurzo[1]

[1] Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Via Giuseppe Colombo 71, 20133 Milano

[2] Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti 9, 20133 Milano

Objectives: The work aimed to demonstrate the feasibility of a lysozyme buccoadhesive delivery system by freeze-drying. The delivery system should be able to assure a suitable enzymatic activity in the mouth over at least 6 hours period to treat some of the most common pathologies of the oral cavity (aphthous stomatitis, dental caries or abscesses).

Methods: Tablets were prepared by using alginate (ALG) physically "cross-linked" with calcium ion and three grades of hydroxypropyl methylcelluloses (HPMC E5, E50 and K100) as mucoadhesive materials. ALG/HPMC were mixed in the 50/50 or 30/70 ratios and lysozyme was added at the concentrations of 1%, 5% and 10% w/w with respect to the polymers. Tablets were characterized in terms of swelling/erosion behavior and in vitro mucoadhesive properties; moreover, lysozyme content, in vitro release profile, lytic activity and stability were also tested.

Results: All the formulations adsorbed a very large amount of water without a significant variation in size, afterwards they eroded with a trend, which appeared governed by the type and extent of cellulose ether used. The K100 based formulations were discarded since they quickly eroded. As expected, also mucoadhesion was governed by the type of HPMC: the higher the HPMC strength, the greater the mucoadhesive properties.

Based on these results, formulations made of ALG and HPMC E5 or E50 in the 30/70 ratio were loaded with lysozyme. Even if the lysozyme amount experimentally determined did not differ significantly from the theoretical content, its activity (78311±1873 Unit/mg) after freeze drying significantly decreased in the case of tablets containing 5 and 10% w/w of protein (55000 Units/mg and 33000 Units/mg, respectively). No modifications occurred in the case of tablets containing 1% w/w lysozyme. This was attributed to the formation of regions with high solute concentrations during freezing of water, where the protein molecules are closer to each other, favoring the formation of aggregates and consequently compromising their biological activity. The amount of lysozyme released from the formulations was linear and resulted unaffected by the composition of the lyophilized tablet. The efficacy of lysozyme against Staphylococcus aureus was also assessed and an exponential decrease of the OD600 was found according to the lysozyme Unit/tablet.

After 3 months of storage at 5±3 °C, no significant decrease in biological activity of lysozyme was observed for any formulation. On the contrary, it decreased of about 60% when stored at 25 °C.

Conclusions: The feasibility to prepare freeze-dried mucoadhesive tablets containing lysozyme was demonstrated. The enzyme activity is the most critical quality attribute and it should be improved by adding suitable protectants.

20. PRINTING A DICLOFENAC ORODISPERSIBLE FILM BY RAM EXTRUSION

Garba M Khalid, Umberto M Musazzi, Francesca Selmin, Paola Minghetti, Francesco Cilurzo

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, via G. Colombo, 71 – 20133 Milano (I)

Hot melt ram extrusion 3D printing was recently proposed to prepare small batches of orodispersible films (ODF) (1), but the feasibility of loading thermosensitive drugs with low palatability has not been investigated. Among the possible candidates, diclofenac sodium (DNa) at a dose of 25 mg could be loaded in ODF, despite the limited formulative space, when an immediate release is required. However, the addition of taste masking agents (TMA) should be carefully evaluated as they can compromise the ODF processability and handling (2).

This study aims to design ODF loaded by DNa and TMA by hot melt ram extrusion 3D printing and to study their influence on the mechanical and physico-chemical properties of ODF (2).

ODF made of maltodextrins with a dextrose equivalent of 6 containing DNA and TMA (i.e. mint, licorice-mint and sucralose) or a combination thereof were characterized in terms of drug content, disintegration time and tensile properties. The in vitro dissolution test was carried out both in water and in pH=5.7 artificial saliva.

All ODF disintegrated within 2 min complying the compendial specification. Impurity A of DNa was detected below the Ph. Eur. limits (< 0.2%). The in vitro dissolution profiles of DNa from ODF with and without TMA were superimposable (t80% 3 min) in deionized water; t80% decreased about 1-fold for ODF containing TMA in artificial saliva at pH=5.7 (t80% 2 min). Independently of the presence of TMA, drug loaded ODF were flexible and easy to handle without fracture, even if the presence of DNa significantly increased the tensile strength (placebo ODF=0.17±0.03 MPa vs DNa loaded ODF=2.21±0.54 MPa).

In conclusion, hot melt ram extrusion 3D printing can be also proposed to prepare palatable ODF loaded by a thermosensitive drug.

References:

1. Musazzi U.M., Selmin F., Ortenzi M.A., Khalid G.M., Franzé S., Minghetti P. Personalized orodispersible films by hot melt ram extrusion 3D printing. International journal of pharmaceutics 551 (1-2), 52-59, 2018
2. Cilurzo F., Cupone I.E., Minghetti P., Buratti S., Gennari C.G., Montanari L. Diclofenac fast-dissolving film: suppression of bitterness by a taste-sensing system. Drug Dev Ind Pharm. 2011 Mar;37(3):252-259.

21. DIMIL: A NOVEL PLATFORM FOR (TRANS)DERMAL ADMINISTRATION OF POORLY PERMEABLE DRUGS

Silvia Franzè, Paola Minghetti, Francesco Cilurzo

Department of Pharmaceutical Sciences, Università degli Studi di Milano.

Via G. Colombo 71, 20133 Mi-lano (Italy)

Objectives: Deformable liposomes (DL) are successfully being exploited to enhance the penetration of sev-eral compounds in the skin. Nevertheless, the lack of cholesterol along with the presence of a destabilizing agent in the bilayer of such vesicles favors the drug leakage, mainly in the case of hydrophobic compounds. This work aimed to develop a suitable strategy to stabilize the lipid bilayer, without compromising the de-formability properties of DL. In particular, a novel "matryoshka" system, namely a drug in micelles in deform-able liposomes (DiMiL) system is proposed as mean to stabilize deformable liposomes against drug leakage maintaining the same skin permeability performances.

Methods: The hydrophobic model drugs (nifedipine, NIF, and piroxicam, PRX) were solubilized in a micellar dispersion composed of Kolliphor HS15 which was used to re-hydrate the lipid film composed of ePC and tween 80 in 85:15 or 95:5 w/w ratio. The formulations were then purified to eliminate the non-incapsulated micelles and characterized in terms of physico-chemical and structural features (DLS, NTA and asymmet-rical flow field-flow fractionation (aF4) analyses), drug content, vesicle elasticity by an in house method, drug release and *in vitro* skin permeation profile. DL having the same composition were also prepared to screen the DiMiL performances.

Results: All DL and DiMiL formulations were monodisperse (PdI<0.2) with a mean diameter in the 118 -147 nm range. The loading of micelles in the deformable liposomes did not compromise the elasticity of the vesicles. On the contrary, in the case of 95:5 formulations, the deformability of the vesicles was even im-proved. This is in line with the aF4 data. The shape factor calculated by aF4 in fact suggested a partial intercalation of the micelles in the bilayer with an increase of the curvature of the membrane. For all tested formulations the constant of deformability, k, felt in the acceptance range established for vesicles intended for cutaneous application (1-13 cN/mm)1. As expected, DiMiL systems significantly slowed down the drug release kinetic with respect to DL due to the decrease of the concentration gradient following the entrapment of the hydrophobic drugs in the micelles. Accordingly, DiMiL allowed to avoid drug leakage over at least a three-month storage period. In contrast, the DL formulations showed a loss of drug of almost 50% in the case of NIF and in the range of 39-79 % in the case of PRX (depending on T80 content) after only one month of storage. Finally and surprisingly, DiMiLs led to a significant increase of the drug permeation through human epidermis also when compared to DL. In the case of NIF the increment was of about 60 times and the permeated amount moved from 2.73 ± 0.06 µg/cm2 in 24 h (DL) to 120.72 ± 41.71 µg/cm2 in 7 h (DiMiL 85:15) when the equilibrium was reached.

Conclusions: DiMiLs is a valuable approach to stabilize soft vesicles without compromising their deforma-bility. DiMiLs revealed also a great ability to enhance the permeation of poor permeable drugs through hu-man skin and therefore they are worth of further investigation as (trans)dermal drug delivery systems.

22. ON THE EVALUATION OF IN VITRO DRUG RELEASE/ PERMEATION OF SEMISOLID PREPARATIONS AND PATCHES

Umberto M. Musazzi, Francesco Cilurzo, Paola Minghetti

Department of Pharmaceutical Sciences, Università degli Studi di Milano, Via G. Colombo, 71 20133 Milan, Italy

In the development of semisolid dosage forms, transdermal patches and medicated plasters, the drug skin permeation and the in vitro drug release has to be carefully evaluated. Indeed, among the critical quality attributes of these dosage forms, these two properties are essential to assure the efficacy and the safety of the drug product. However, their study is complicated by the lack of compendial methods in the Ph.Eur., besides the dissolution for transdermal patches. Nevertheless, the "Guideline on the quality of transdermal patches" and the draft "Guideline on quality and equivalence of topical products" emphasize the use of Franz diffusion cells for both the in vitro determination of the drug release and the drug permeation flux through the skin. Both the guidelines underline the relevance of these studies for generic or abridged applications and established the acceptability intervals for equivalence assessment. Indeed, the 90% confidence limit should be within the 0.8–1.25 range in the case of the permeation fluxes and 0.9-1.11 range in the case of the drug release rates.

This work provides information on the experimental set-up of such studies and the consequent statistical evaluation of obtained fluxes/release rates.

For in vitro skin permeation studies, the impact of the inter-sample variability on the equivalence assessment was deeply investigated by using patch formulations containing propranolol, diclofenac or nitroglycerine. The main outputs were attributable to the set-up of the acceptability interval and number of replicates to be performed. As an example, the equivalence of two propranolol patches (flux variability lower than 25%) can be assessed using six replicas complying the acceptability interval of 0.8–1.25 reported in the guideline. In contrast, the equivalence of diclofenac plasters, which exhibited an inter-sample variability near the 50% due to the drug physicochemical properties, can be demonstrated increasing the number of replicas (*i.e.*, 20 skin samples) for each formulation and widening the acceptance interval according to the statistical approach proposed for bioequivalence studies of highly-variable drugs.

The *in vitro* release studies were performed using three different batches of a 2% diclofenac emulgel formulation and a dialysis membrane. In this case, the experimental set-up and manual skills are critical and greatly affect the results. However, using the optimized set-up, the inter-sample variability of drug release rate and amount was lower than 5% and that the acceptance limit reported by the draft of the guideline (i.e., 0.9-1.11) was satisfied by both the parameters, even if it should be more advisable to use the range required in USP monograph on "<1724> semisolid drug products – performance tests" and in the SUPAC released by FDA, which have been operative from more than 20 years.

23. 3D PRINTED ALGINATE/CELLULOSE SCAFFOLDS CONTAINING SILVER NANOPARTICLES WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY: AN ANALYTICAL CHARACTERIZATION

Lisa Elviri[1], Carlo Bergonzi[1], Laura Bergamonti[2], Claudia Graiff[2], Maria Cristina Ossiprandi[3], Ruggero Bettini[1]

[1] Department of Food and Drug Science, University of Parma, Parco Area delle Scienze 27/A, 43124, Parma, Italy;

[2] Department of Chemistry, Life Science and Environmental Sustainability, University of Parma;

[3] Department of Veterinary Science, University of Parma.

Tissue engineering is a promising field of regenerative medicine that relies on the developing synthetic or naturally-derived biological substitutes (scaffolds) capable to help injured tissues to heal properly.

Polymeric materials are often selected as promising candidates for scaffolding thanks to their high surface-to-volume ratio, their structural similarity to the matrix and in function of their final biomedical purpose. Furthermore, 3D biomaterial manufacturing strategies show an extraordinary driving force for the development of innovative therapies in the tissue engineering field, based on the interaction of three main elements: a supporting material, growth factors, and cells.

Here, 3D printed alginate/cellulose scaffolds containing silver nanoparticles (AgNPs) presenting antimicrobial activity were developed. As analytical characterization a size-exclusion chromatographic-spectophotometric ultraviolet-visible (SEC-UV/VIS) method was developed for the detection of the AgNPs in the scaffolds. Information on the size distributions and optical properties of NPs have been obtained. Method validation was carried out and detection limits, quantitation limits, linearity, precision, accuracy and recovery were calculated. The method was then succesfully applied for the determination of the AgNPs content in the scaffolds and the release test. Morphological analysis was carried out by scanning electron microscope and the water conted and the mechanical resistance were calculated. Finally, antimicrobial activity was sucesfully tested on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Data will be presented and discussed.

24. COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF DIFFERENT CRYOPROTECTANTS IN THE LYOPHILIZATION OF POLYMER AND LIPID NANOPARTICLES

V. Giarraputo, G. Piatti, I. Andreana, F. Dosio, S. Arpicco, B. Stella

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino, Via P. Giuria 9, 10125 Torino (Italia)

Lyophilization is a technological dehydration process which allows to remove the solvent (usually water) from a product. This process consists of three main steps: freezing, primary drying and secondary drying. Lyophilization is widely used to improve the long-term stability of drug delivery systems avoiding undesirable reactions, such as particles aggregation or hydrolitic action of water. Since the dehydration process induces stress to nanoparticles, different cryoprotectants are usually added to the formulations [1].

The main intent of this work was to investigate the effect of four different sugars, used as cryoprotectants, in the lyophilization of polymer and lipid nanoparticles. In order to obtain the desired lyophilized products, glucose, sucrose, trehalose, and mannitol have been tested for each polymer nanosystem (PLGA and PEG-PLGA nanoparticles), whereas for the lipid nanosystem (squalene nanoparticles) only threalose has been used [2].

Nanoparticles were prepared by the nanoprecipitation method [3]. After that, different w/w ratios of the various cryoprotectants were added to the suspensions and the size of nanoparticles was evaluated by dynamic light scattering. After lyophilization, the dried products were reconstituted using water and characterized in terms of mean diameter and osmolarity. Moreover, physical stability in storage conditions was monitored for 28 days. All nanoparticles showed a submicronic mean diameter (<150 nm) and a low polydispersity index (<0.1) before lyophilization. PLGA nanoparticles with the addition of trehalose 10% w/w showed no change in size after reconstitution and during the following 28 days; they held a global negative charge (-31 mV) which remained negative (-41 mV) after reconstitution of the lyophilized product. The same formulation of PLGA nanoparticles with the addition of sucrose 20% w/w showed no change in size and a more stable zeta potential value. PEG-PLGA nanoparticles with glucose 20% w/w showed no significative diameter increase and the surface charge became slightly more negative. Drug-loaded squalene nanoparticles showed a better retention of the mean diameter when trehalose was added in the formulation at the concentration of 5% w/w; in this case, zeta potential became slightly more negative after reconstitution of the lyophilized product. Moreover, the incorporated drug amount was similar to that before the dehydration process.

These experimental results underline that for each nanosystem the choice of the right cryoprotectant is crucial to obtain a lyophilized product able to retain its physico-chemical properties.

[1] W. Abdelwahed et al. 2006. Adv. Drug Deliv. Rev. 58:1688-1713.

[2] B. Ralay-Ranaivo et al. 2014. J. Control. Rel. 194:323-331.

[3] H. Fessi et al. 1989. Int. J. Pharm. 55:R1-R4.

25. SEAMLESS CONTAINED DEVELOPMENT AND MANUFACTURING REACHED WITH PERMA, IMA ACTIVE'S TOP-LEVEL TECHNOLOGY FOR COATING.

Caterina Funaro[1], Massimo Malavolti[2]

[1] Process R&D Laboratory Manger at IMA Active

[2] Product Manager for coating at IMA Active

«We believe the world would be a healthier place if tomorrow's medicines were made available today». Much more than a declaration of intent, this is the mission of Patheon, a leading provider of contract development and commercial manufacturing services. From over forty years, Patheon has been transforming the way pharmaceuticals are made with a simplied, end-to-end supply chain solution for pharmaceutical and biopharmaceutical companies of all sizes.

Patheon comprehensive range of services, spanning all phases and scales, is wider and deeper than that of any other CDMO. Drug substances and drug products; small and large molecules; sterile, oral solid and softgel dosage forms are all within Patheon's portfolio. Patheon's global leadership is built upon a reputation for scientic and technical excellence. This includes specialized capabilities for highly potent and controlled substances, aseptic lling and lyophilization, complex formulations, solubility enhancement and dicult to manufacture APIs.

The site in Bourgoin, France, dating back its accomplishments to 1960, is authorized by the FDA to handle safely APIs processes with a minimum OEB4/OELs > 10 ng/m^3 (Cat 3b). Patheon Bourgoin is focused on solid oral dosage manufacturing, utilizing compatible processes to allow smooth process scale up from clinical batches and small commercial batches (1-150 kg) to larger commercial process scales (150-750 kg). Contained processing is utilized to minimize the need for personal protective equipment (PPE) for routine operations. This case study investigates the preliminary trials that IMA and Patheon performed at I MA Active Process Laboratory. The objective of the trials was building together the base and the knowledge of one product that Patheon need to process on the production coater Perma 500 located in Bourgoin using high potent cores and a similar coating agent.

26. MACHINE LEARNING AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN INSULIN THERAPY FOR PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

Federico Sternini[1], Alice Ravizza[2]

[1] Politecnico di Torino

[2] Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Politecnico di Torino

Background

Diabetes is a major health issue in all the world due to its incidence, prevalence and life-threatening conditions. Type 1 diabetes patients overcome complete insulin deficiency with insulin therapy, which has been improved during last years by new insulin regimens, wearable/ implantable infusion pumps and continuous glucose meters (CGMs).

Opportunities

Exponential growth of computational power led to the widespread adoption of data driven approaches to solve problems in various applications, including the modeling and forecasting of complex physiological processes, like the evolution of blood glucose level in time. Machine learning techniques can analyze past data collected from CGMs and forecast blood glucose level up to 60 minutes in advance, compensating the measurement latency of the CGMs and informing about future values of the glucose level. This information can be used by infusion pumps algorithms to adjust the therapy to avoid critical events and to extend the time per day in which the patient's glucose level is in physiological range. In future the collection of additional data will give the opportunity to create systems capable of reaction to exogenous events, loosening the schedule that patients shall adhere to.

Challenges

This approach eases the modeling of the physiological process but is vulnerable to missing or incorrect data, requiring risk control measures to lower such risks. Moreover, a risk-based approach shall be implemented throughout all software life cycle to develop it safe, effective and with a constant quality level and thus complying to the medical devices' regulatory framework. Robustness is the most critical feature of the algorithm and should be proved in the validation phase with a white box approach, which is, however, nearly impossible to adopt in machine learning applications. So, another approach is proposed: a black box approach integrated with tests designed to use data classified as critical during the risk assessment.

The authors declare that the poster is original and has not been published before.

For more information, please contact Federico Sternini at federico.sternini@studenti.polito.it

27. INTRODUCTION OF RITUXIMAB BIOSIMILAR: AN OPPORTUNITY TO IMPROVE HEALTH SYSTEM EFFICIENCY?

C. Panciroli, L. Cervi, D. Mazza, G. Mangoni, F. Ruggiero, A. Luoni

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy

The introduction of a biosimilar drug represents similar efficacy at lower cost, providing savings without compromise patient treatment. In 2017 Rituximab biosimilar was approved in Italy and at the end of 2017 our hospital implemented a new policy for biologics' utilisation.

The purpose of this study is evaluate the prescription adherence, the safety profile and the economic impact of rituximab biosimilar after implementation.

Retrospective analysis was conducted during two periods: 2017 (period 1: pre-switch) vs 2018 (period 2: post- switch).

Clinical data was collected from hospital prescription database Farmasafe@, to identify the number of patients under Rituximab treatment, and hospital pharmacovigilance's database to evaluate the safety profile. An analysis of cost has been conducted to evaluate economic impact.

Main outcome measures extracted and analysed were: number of prescription, safety profile and the economic impact of rituximab biosimilar after implementation.

In the period 1, two-hundred and two patients were treated with Rituximab: 196 Ritiximab Originator and 6 Rituximab Biosimilar.

During period 2, one-hundred and nintythree patients were treated with Rituximab: 52 Ritiximab Originator and 141 Rituximab Biosimilar. The biosimilar proportion has increased to + 63 % in the total amount of rituximab utilization. During the period 2, the switch was performed in 47 of patients and 94 were naïve, and no switch reverted.The analysis of advers reation drugs (ADR), show that no significant problems in safety profile were identified. In period 1 total cost of rituximab (originator+biosimilar) was € 1.456.647, and during period 2 was € 721.370. Biosimilar rituximab introduction translated into a 50% cost reduction of € 735.370.

Hospital biosimilars policy was associated with substantial and quite rapid biosimilars' incorporation and utilisation. Moreover Biosimilar rituximab introduction resulted in significant savings cost with no major changes in safety profile. The use of rituximab will release funds that can be invested elsewhere within the healthcare setting. This is relevant for all pharmacists involved in hospital pharmacy, particularly those working in therapeutic areas where biologics are used such as onco-ematology, rheumatology, nephrology etc.

28. BREVETTABILITA' NEL SETTORE BIOTECH - CRISPR - IL SISTEMA DNA-EDITING DI ORIGINE BATTERICA - PANORAMICA DEI BREVETTI EUROPEI CONCESSI A SEGUITO DELLA SUA INGEGNERIZZAZIONE

L. Leo, C. Germinario*, P. Di Giovine*, F. Bigucci , G.M. Rossi, S. Bertoli, G. D'orazio, M. Cini, P. Rampinelli.

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie - FaBiT - Università di Bologna

*Società Italiana Brevetti

Dal 2012 il sistema ***Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*** (CRISPR-Cas System) di origine batterica (di cui rappresenta l'immunità acquisita nei confronti dei fagi), è stato ingegnerizzato e introdotto nelle cellule eucariote: **è la più recente e semplice *gene-editing technology*** in grado di modificare specifici geni, silenziandoli o modificandoli, in seguito ad inserzione, delezione o modifica di una singola base o di più basi sul filamento di DNA target. Il CRISPR-Cas è un complesso comprendente: *RNAguida + Cas*.

L'*RNA guida* batterico è formato da un RNA a doppio filamento comprendente il crRNA, complementare al filamento target e in grado di ibridarsi con esso, ed il tracrRNA, fondamentale per il reclutamento e l'attivazione della proteina Cas associata. L'ingegnerizzazione del sistema ha permesso la fusione dei due filamenti di RNA in un *single guide RNA*, che individua la sequenza di DNA da modificare e ibridandosi con essa permette il preciso posizionamento del ***Cas (Crispr associated system)***, ad attività enzimatica endonucleasica, il quale taglia e digerisce il doppio filamento di DNA. La riparazione del taglio avviene ad opera dalle polimerasi cellulari che utilizzano un frammento polinucleotidico (*template*) come stampo. La cellula contiene ora l'esatta sequenza di informazioni per codificare per prodotti correttamente funzionanti.

I risultati di questo studio che rappresenta la fase iniziale di una ricerca più ampia finalizzata all'individuazione di ciò che è o sarà brevettabile in questo settore – e perciò utile a Ricercatori ed Industria Farmaceutica - sono stati ricavati dall'analisi di brevetti selezionati con i metodi tipici della ricerca brevettuale, utilizzando il portale specialistico Orbit. L'analisi condotta ha permesso di rilevare in che tipologia di invenzioni si collocano le categorie tecnologiche più frequentemente oggetto di brevetti Europei ad oggi rilasciati, che implicano l'utilizzo del sistema CRISPR-Cas, individuando in che direzione si sta proiettando lo sviluppo di questa tecnologia. Tale ricerca ha dunque permesso di rintracciare le invenzioni fino ad oggi realizzate e protette, che abbiamo classificato in una tabella come categorie tecnologiche oggetto di brevetto. I risultati ottenuti confermano che lo studio del sistema CRISPR-Cas è al momento incentrato sulle sue applicazioni, principalmente come tecnologia di *gene editing*, seguito dall'utilizzo del CRISPR locus applicato agli stessi batteri, tanto per la loro caratterizzazione, quanto per la modulazione della loro resistenza ai virus. Per contro, solo poche tecnologie di *delivery* del sistema CRISPR-Cas, in cellule eucariotiche, sono state ad oggi brevettate in Europa.

Bibliografia

Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. 2007. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 315:1709-12

Bikard D, Jiang W, Samai P, Hochschild A, Zhang F, Marraffini LA. 2013. Programmable repression and activation of bacterial gene expression using an engineered CRISPR-Cas system. *Nucleic Acids Res.* 41:7429–37

Jiang F, Doudna J. 2017. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annu Rev Biophys.* 46:505-29

Min YL, Bassel-Duby R, Olson EN. 2019. CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. *Annu. Rev. Med.* 70:239–55

Wen WS, Yuan ZM, Ma SJ, Xu J, Yuan DT. 2016. CRISPR-Cas9 systems: versatile cancer modelling platforms and promising therapeutic strategies. *Int J Cancer* 138:1328-1336

Banche Dati

Espacenet – European Patent Office

https://worldwide.espacenet.com/

Orbit

https://www.orbit.com

Nota

la ***sequenza palindromica*** è ognuna delle sequenze di nucleotidi lungo una molecola di acido nucleico, che presentano una simmetria tale da poter essere letta con lo stesso significato sia in un senso sia in quello opposto. In tal senso sono in grado di ibridare su se stesse formando delle *hairpins*.

29. LA BREVETTABILITA' DI NUOVI PRODOTTI VEGETALI OTTENUTI CON METODI ESSENZIALMENTE BIOLOGICI

P. Rampinelli, C. Germinario*, F. Bigucci, G.M. Rossi, S. Bertoli, G. D'orazio, L. Leo, M. Cini.

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie - FaBiT - Università di Bologna

*Società Italiana Brevetti

New pepper plants and fruits with improved nutritional value, è il titolo della domanda di brevetto europeo EP2753168, depositata da Syngenta Partecipations AG, respinta dalla Commissione esaminatrice dell'European Patent Office (EPO) in vista delle modifiche alle rules 27 e 28 dell' European Patent Convention (EPC). Syngenta ha presentato ricorso (**caso T 1063/18**[1]). Il 5 dicembre 2018 il Board of Appeal che è un Tribunale indipendente dall'EPO e dal suo CdA, ha stabilito che le rules 27 e 28 come modificate nel 2017[2] dal CdA stesso e che prevedono specificatamente che "*non saranno concessi brevetti europei per piante o animali ottenuti tramite procedimenti essenzialmente biologici*" - sono nulle - perché in conflitto con l'art. 53 (b) EPC e che la corretta interpretazione di questo articolo, è stata fornita dall'Enlarged Board of Appeal (EBA) nei casi G2/12 e G2/13 (*Tomatoes II & Broccoli II-2015 - Patentability of products of essentially biological breeding process*). **Questo significa che nuovi prodotti vegetali (ad esclusione delle varietà vegetali) possono essere brevettati benchè ottenuti mediante metodi "*essenzialmente biologici*".**

Come avviene la modifica alle rules 27 e 28 EPC che entra in vigore l'1.7. 2017 ?

L'8 novembre 2016 la Commissione Europea pubblica una *Comunicazione*[3] relativa a determinati articoli della Direttiva 98/44/CE sostenendo - che l'intenzione del legislatore di allora era che la Direttiva prevedesse l'esclusione dalla brevettabilità non solo dei procedimenti essenzialmente biologici ma anche dei prodotti ottenuti tramite questi procedimenti - benchè la Direttiva - in realtà non contenga questo divieto. Nel dicembre 2016 l'EPO, sulla base della citata Comunicazione della Commissione, seppur non vincolante, sospende tutte le procedure d'esame e di opposizione nei casi in cui l'oggetto della domanda di brevetto comprenda nuovi prodotti ottenuti tramite procedimenti *essenzialmente biologici*. Alla fine di giugno 2017 il CdA dell'EPO, modifica la rule 28, e per referenza la 27, secondo l'interpretazione data dalla Commissione Europea. E' importante notare che la proposta di modifica della rule 28 era in contraddizione con quanto disposto dall'articolo 53 CBE e pertanto rappresentava un tentativo di emendamento di detto articolo attraverso nuova interpretazione. Ma non rientra nelle competenze del CdA dell'EPO la modifica di articoli della Convenzione Europea. **La decisione T 1063/18** del Board of Appeal ha evidenziato e censurato questa contraddizione e pertanto stabilito che la rule 28 - come modificata nel 2017- **non aveva effetto legale**. Tale decisione (benché abbia "*fatto ordine*") ha generato perplessità tra i rappresentanti della società civile e la comunità degli utilizzatori. Il Presidente dell'EPO il **5 aprile 2019** rinvia il caso all'Enlarged Board of Appeal[4] per avere un'opinione definitiva sulla brevettabilità dei nuovi prodotti vegetali ottenuti mediante procedimenti *essenzialmente biologici*. Ma non è escluso

che il rinvio sia considerato inammissibile dall'EBA poiché sul punto la stessa EBA si è già espressa nelle decisioni G 2/13 (Broccoli II) e G2/12 (Tomatoes II). Occorre infine ricordare che la European Patent Convention è una Convenzione internazionale, la modifica ai suoi articoli può avvenire solo nel corso di Conferenze Diplomatiche.

Bibliografia

[1] http://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/426B74FD32463ACEC1258398003EA3F4/$File/T_1063-18_en.pdf

[2] Rule 28 EPC - Exceptions to patentability - (2) Under **Article 53(b)**, ***European patents shall not be granted in respect of plants or animals exclusively obtained by means of an essentially biological process***. Amended by decision of the Administrative Council CA/D 6/17 of 29.06.2017 (OJ EPO 2017, A56), entered into force on **01.07.2017**

[3] *Comunicazione della Commissione relativa a determinati articoli della direttiva 98/44/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche (2016/C411/03).*

[4] https://www.epo.org/news-issues/news/2019/20190405.html

30. RECEPIMENTO DELLA DIRETTIVA EU 2016/943 - ON TRADE SECRETS - DA PARTE DEGLI STATI MEMBRI DELL'UNIONE EUROPEA

G. D'Orazio, F. Bigucci, L. Leo, G.M. Rossi, S. Bertoli, P. Rampinelli, M.Cini.

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie FaBiT – Università di Bologna

I *trade secrets di cui fanno parte l'undisclosed know-how e le business informations,* sono informazioni commerciali, tecniche e di esperienza acquisita nel corso della R&D delle Aziende che producono innovazione. Sono dati che non possono ambire alla tutela brevettuale ma rappresentano una *proprietà immateriale* molto ingente per chi la possiede. Le imprese innovative sono sempre più esposte a pratiche fraudolente intese ad appropriarsi illecitamente dei *trade secrets*: furto, copia non autorizzata, spionaggio, violazione degli obblighi di riservatezza. L'industria farmaceutica che investe una fetta importante dei propri profitti in R&D e produce quindi *beni immateriali*, è uno dei settori maggiormente colpiti dalla pratica illegale del furto di *trade secrets* **che hanno valore - in quanto tali - fin quando rimangono segreti e protetti dal proprio detentore**[1].

Nei Paesi Europei la mancanza di una definizione univoca delle misure da adottare in caso di furto, hanno rallentato e disincentivato la cooperazione transfrontaliera e hanno indotto il Parlamento europeo ad adottare la Dir. EU 2016/943[2] sulla protezione dei Trade Secrets, al fine di rendere omogenea la legislazione in materia e sopperire, in alcuni casi, alla totale assenza di norme a riguardo.

Il recepimento da parte dei Paesi dell'Unione era stato fissato per il 9 giugno 2018. Gli Stati europei sono riusciti ad adeguarsi?

La nostra ricerca si è dunque incentrata su quali Paesi e con quale normativa i medesimi hanno recepito in diritto interno la Direttiva *Trade Secrets* - fino ad oggi - analizzandone anche i contenuti[3].

E' interessante notare che in base alla medesima direttiva, è lecito ottenere un'informazione segreta attraverso la pratica del ***reverse engineering***[4], consistente, nell'esaminare la costruzione o la composizione del prodotto di un altro produttore per creare un duplicato o un prodotto simile.

Bibliografia

[1] Poticha D., Duncan M. W., *Intellectual property-The foundation of innovation: A scientist's guide to intellectual property,* in Journal of Mass spectrometry, 8 January 2019

[2] Sito web, cfr. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32016L0943

[3] *"The EU Trade Secrets Directive"* - ERA Academy of European Law - Brussels 6 dic. 2018

[4] *Examine the construction or composition of another manufacturer's product in order to create (a duplicate or similar product).* Oxford Dictionaries - https://en.oxforddictionaries.com/definition/reverse-engineer.

31. NUOVO SISTEMA DI CONVALIDA TERMICA WIRELESS IN TEMPO REALE KAYE VALPROBE RT

Davide Postacchini
KAYE Division of Amphenol Advanced Sensors

Kaye ValProbe® RT (Real-Time) è un sistema di convalida termica e monitoraggio dei processi senza fili ed in tempo reale.

Kaye ValProbe® RT è "lo stato dell'arte" dei sistemi di convalida in grado di soddisfare gli stringenti requisiti per le convalide termiche delle industrie del settore life science e di regolamentazione (FDA / GAMP). Il sistema ValProbe RT combina misurazioni ad alta precisione, calibrazione automatica dei sensori, un'interfaccia utente intuitiva realizzata in metro style e report completi per semplificare tutto il processo di convalida.

La famiglia di datalogger ValProbe RT è in grado di effettuare misurazioni delle condizioni del processo accurate, convenienti ed affidabili per un'ampia gamma di applicazioni nell'industria farmaceutica e di produzione di dispositivi medici. La tecnologia wireless semplifica enormemente il monitoraggio e la convalida di ambienti difficili e complicati da raggiungere.

Il sistema Kaye ValProbe RT ha un design unico e che combina i datalogger di misurazione Valprobe con una Validation Console. La console è un tablet industriale robusto e resistente, specificamente progettato solo per le attività di convalida, che permette di interfacciare l' hardware con il software. Oltre al SW specifico Kaye Valprobe RT, sulla console sono precaricati tutti i diversi software Kaye. Questo concetto semplifica enormemente la convalida del software rendendo il sistema indipendente da continui cambiamenti dei PC, dei sistemi operativi e carichi dei core load installati.

Kaye ValProbe RT è intuitivo, efficiente e facile da usare, consentendo così agli operatori di concentrarsi sulla convalida e non sulla tecnologia.

32. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF SINAPIC ACID LOADED SLN AND NLC

M.G. Sarpietro, M. Di Guardia, A. Morgante, G. Malfa, F. Castelli

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Catania, Viale A. Doria 6 - 95125 - Catania

Sinapic acid is a naturally occurring carboxylic acid and is a member of the phenylpropanoid family. It is abundant in various plant sources such as rye, mustard, berries, and vegetables [1]. In recent years, sinapic acid has been shown to have antioxidant, anticancer, antibacterial and anti-inflammatory activity by many researchers. Nevertheless, the health effects of dietary compounds largely depend on the dose, the form in which they are provided and their bioavailability within the various organisms [2].

The purpose of this study is to design and develop sinapic acid-loaded nanoparticles to improve stability and bioavailability. Initially some methods and materials were used to screen the best for the preparation of SLN or NLC. The morphology was examined by scanning electron microscopy. The particle size and zeta potential were determined using a Zetamaster S. The encapsulation of sinapic acid was demonstrated by differential scanning calorimetry. Stability tests were carried out.

The phase inversion temperature method followed by cycles at different temperatures was used. Cetyl palmitate was used as solid lipid; oleth-20 and glyceryl oleate were used as surfactant and co-surfactant; isopropyl myristate was used as liquid lipid for NLC preparation. The tested formulations showed a mean particle diameter in the range of 30–60 nm. The nanoparticles were stable for all the period of observation (two months). The calorimetric curves of SLN and NLC were compared with that of cetyl palmitate in bulk. The melting temperature of SLN and NLC was lower than that of the lipid in bulk, in agreement with those obtained from previous work [3]. This shift of peak temperature is due to the establishment of interactions between lipid and surfactant molecules in SLN and between lipid, liquid lipid and surfactant molecules in NLC that lead to a less-ordered phase. incorporation of sinapic acid into the SLN produced a shift of the melting temperature to lower values compared to that of unloaded SLN. The calorimetric curves of sinapic acid loaded NLC showed a decrease of the melting temperature and a shape variation compared with that of unloaded NLC. The comparison of the calorimetric curves of sinapic acid loaded SLN and NLC permits to hypothesize a different distribution of sinapic acid in the two type of nanoparticles. Sinapic acid can form cluster into the SLN lipidic core whereas it could be molecularly dispersed into the disordered structure of NLC.

[1] N. Niciforovic, H. Abramovic, Sinapic Acid and Its Derivatives: Natural Sources and Bioactivity. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2014, 13: 34-51.

[2] C. Yang et al., Sinapic acid and resveratrol alleviate oxidative stress with modulation of gut microbiota in high-fat diet-fed rats. Food Res. Int., 2019, 116:1202-1211.

[3] M.G. Sarpietro et al., Idebenone loaded solid lipid nanoparticles: Calorimetric studies on surfactant and drug loading effects. Int. J. Pharm. 2014, 471: 69–74.

33. EXTRACTION AND EVALUATION OF NUTRACEUTICAL MOLECULES IN WASTES OF FRUITS AND VEGETABLES

Enrico Doria[1,2], Daniela Buonocore[1,2], Cinzia Calvio[1,2], Manuela Verri[1,2], Sara Arnica[1], Laura Cattaneo[1], Marta Temporiti[1], AOPUnolombardia[3], Maurizia Dossena[1,2]

[1] Dept. of Biology and Biotechnology, University of Pavia, Pavia (Italy/EU)

[2] BioReSTART, Spinoff of University of Pavia, Pavia (Italy/EU)

[3] AOPUNOLOMBARDIA S.A.C. a R.L., San Giuliano Milanese (Italy/EU)

According to the Food and Agriculture Organization, 1.300.000.000 tons of food are yearly lost or wasted in the world throughout the agroindustrial chain, from farmers to final consumers; this impressive figure corresponds to approximately one-third of the food produced for human consumption. Fruits and vegetable waste still contains a significant amount of micronutrients, vitamins and natural bioactive compounds (NBCs), which possess a variety of biological activities. Some of these compounds are present in fruits and vegetables at high concentrations (e.g. polyphenols), whereas other compounds are present only in traces; in the latter case, massive harvesting is necessary to obtain significant amounts. An alternative and innovative source of NBCs is represented by agroindustrial wastes, which are abundant, renewable and inexpensive, and obviously not in competition with food.

Recently, using traditional methods (organic solvents), our group showed that yields of NBCs from fruits and vegetable waste, are comparable with those from fresh unspoiled material, despite the precarious and uncontrolled conditions of the waste products. Production of high added value compounds from food waste is under massive investigation: currently, research is focused at lowering processing costs, recovery yields and preserve quality of phytochemical compounds.

Our efforts are focused on finding alternative solutions that minimize the use of organic solvents. The aim of BioReSTART is to valorize agricultural waste as a valuable source of NBCs through a simple, economic and sustainable recovery process, focused on elimination or minimization of toxic and potentially-polluting solvents, by using a simple pressure-based solid-liquid extraction system with the Naviglio Estrattore® preceded and supported by a self-sustained pre-treatment with plant-degradative enzymes. These enzymes are produced by a recently developed Bacillus subtilis strain with improved cellulolytic abilities, grown on the rice or soy industrial processing waste, thus ensuring a total sustainability of the process. Treatment of plant materials with bacterial enzymatic mixtures promotes the hydrolytic degradation of cell wall polymers, thereby favouring the release of secondary metabolites.

Preliminary experiments to verify the efficiency of extraction using a bacterial-assisted enzymatic treatment carried out. As an example, we report phloridzin recovery from apple waste using bacterial enzymes or solvents as comparison. Results showed that the amount of phloridzin extracted using our new eco-friendly and economic procedure is only slightly lower than that obtained by traditional methods.

The originality of BioReSTART relays in the design of an innovative "green" methodology aimed at controlling and minimizing the environmental impact of the food-waste valorization process while generating a virtuous cycle. These approaches earn BioReSTART a leading position among the themes of "Circular Economy for sustainable future".

34. POTENTIAL TREATMENT OF CANDIDA SKIN INFECTIONS THROUGH CLOTRIMAZOLE LOADED NLC PREPARED WITH MEDITERRANEAN ESSENTIAL OILS

Claudia Carbone, Teresa Musumeci, Angela Bonaccorso, Carmelo Puglia, Maria Grazia Sarpietro, Giovanni Puglisi, Rosario Pignatello.

Department of Drug Sciences, University of Catania, V.le A. Doria 6, 95125 Catania, Italy.

Nowadays a steady increment in resistance to traditional antifungals has resulted in the need to control *Candida* infections through innovative treatments [1, 2]. Essential oils (EOs) possess many activities such as antibacterial, antifungal, antioxidant and they may help boost drug's efficacy [3, 4]. For this purpose, we investigated the synergistic effect of Mediterranean essential oils (*Rosmarinus officinalis, Lavandula x intermedia* "Sumian", *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*) lipid nanoparticles previously investigated [5] and clotrimazole against *Candida species*. Lipid nanoparticles were prepared and optimized by 23 full factorial design, obtaining monodisperse nanoformulations with an average diameter <100 nm and with a long-term stability.

Lavandula and *Rosmarinus* were selected as anti-proliferative agents after *in vitro* cell viability tests on HaCaT (normal cell line) and A431 (tumoral cell line) for their potential use as co-adjuvants in the treatment of non-tumoral proliferative dermal diseases such as infections, psoriasis, eczema, ichthyosis. The antimicrobial efficacy of the selected essentials oils was confirmed through calorimetric analysis by pre-vitro studies on biomembrane models, which reveal membrane permeabilization due to the presence of EOs. *In vitro* release profiles of clotrimazole from lipid nanoparticles showed that our nanocarriers promote a prolonged release of the antifungal drug over time. The increased antifungal acitivity of clotrimazole loaded lipid nanoparticles with *Rosmarinus* or *Lavandula* was assessed by *in vitro* studies against three strains of *Candida* species namely *Candida albicans, Candida krusei* and *Candida parapsilosis*. Overall, the results of experiments addressed herein demonstrated that clotrimazole loaded nanostructured lipid carriers containing *Rosmarinus* or *Lavandula* essential oils represent an encouraging approach to improve drug effectiveness against *Candida skin* infections.

References

1. Pfaller, M.A.; Diekema, D.J. Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance

Beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus. J. Clin. Microbiol. 2004, 42, 4419–4431.

2. Costa, C.; Ribeiro, J.; Miranda, I.M.; Silva-Dias, A.; Cavalheiro, M.; Costa-de-Oliveira, S.; Rodrigues, A.G.; Teixeira, M.C. Clotrimazole Drug Resistance in Candida glabrata Clinical Isolates Correlates with Increased Expression of the Drug:H(+) An-

tiporters Cgaqr1, Cgtpo1_1, Cgtpo3, and Cgqdr2. Front. Microbiol. 2016, 7, 526.

3.Bakkali, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D.; Idaomar, M. Biological Effects of Essential Oils—A Review. Food Chem. Toxicol. 2008. 46, 446–475.

4. Bona, E.; Cantamessa, S.; Pavan, M.; Novello, G.; Massa, N.; Rocchetti, A.; Berta, G.; Gamalero, E. Sensitivity of Candida Albicans to Essential Oils: Are They an Alternative to Antifungal Agents? J. Appl. Microbiol. 2016, 121, 1530–1545.

5. Carbone, C.; Martins-Gomes, C.; Caddeo, C.; Silva, A.M.; Musumeci, T.; Pignatello, R.; Puglisi, G.; Souto, E.B. Mediterranean essential oils as precious matrix components and active ingredients of lipid nanoparticles.

Int. J. Pharm. 2018; 548(1), 217-226.

Funding: This research was financed by Research Funding for University of Catania, under Project Piano per la Ricerca 2016–2018—Linea Di Intervento 2 "Dotazione Ordinaria" cod. 57722172106.

GRAFFITI 0332 435327

59°

SIMPOSIO AFI
RIMINI 5 · 6 · 7
GIUGNO 2019

Associazione Farmaceutici Industria

SEGRETERIA SCIENTIFICA
AFI
Viale D. Ranzoni, 1 - 20149 MILANO
Tel. +39 02 4045361 - +39 02 4047375
Fax +39 02 48717573
segreteria@afiscientifica.it
www.afiscientifica.it

NEW AURAMEETING

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
NEW AURAMEETING S.r.l.
Via Rocca D'Anfo, 7 - 20161 MILANO
Tel. +39 02 66203390
Fax +39 02 66200418
eventi@newaurameeting.it
www.newaurameeting.it