



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Dalla conoscenza
alla digitalizzazione
per la competitività
dell'industria
della salute



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

RIASSUNTI
DELLE RELAZIONI
E DEI POSTER

COMITATO SCIENTIFICO

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Alberto Bartolini** - AFI - CIT
- **Maurizio Battistini** - AFI - EIPG
- **Massimo Beccaria** - AFI - Advice Pharma Group
- **Paolo Caliceti** - AFI - Università degli Studi di Padova
- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia
- **Matteo Cerea** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Lorenzo Cottini** - AFI - Evidenze Health
- **Roberto de Luca** - AFI
- **Pierfelice Ferrari** - AFI
- **Andrea Gazzaniga** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Piero Iamartino** - AFI - EIPG
- **Ilaria Maruti** - AFI - Astrazeneca
- **Paola Minghetti** - Vicepresidente AFI - Università degli Studi di Milano
- **Alessandra Molin Zan** - AFI - Zentiva Italia
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Andrea Oliva** - AFI - Viatris
- **Laura Patrucco** - AFI - PRINEOS
- **Massimo Pedrani** - AFI - Mogon Pharmaceuticals
- **Lino Pontello** - AFI
- **Anna Ponzianelli** - AFI - Moderna
- **Mauro Rainoni** - AFI - Cooper Consumer Health
- **Floriana Raso** - AFI
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI
- **Stefano Salmasso** - CRS - Università degli Studi di Padova
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO ORGANIZZATORE

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Emiliano Celli** - New Aurameeting

COMITATO TESI DI LAUREA

Coordinatore:

- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia

Membri:

- **Marco Adami** - AFI
- **Nicola Realdon** - AFI - Università degli Studi di Verona
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO POSTER

Coordinatore:

- **Giovanni Boccardi** - AFI

Membri:

- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Antonio Danese** - Comunicazione e stampa AFI - DV Informatica
- **Monica Gunetti** - AFI - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

- **Alessandra Artesi** - AFI
- **Aldo Bernuzzi** - New Aurameeting
- **Mariangela Del Vecchio** - AFI
- **Bianca Mazzucco** - New Aurameeting
- **Cindy Paganoni** - New Aurameeting
- **Elena Pelosi** - New Aurameeting
- **Greta Zani** - 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.

N. STAND	AZIENDA ESPOSITRICE
109	AAF INTERNATIONAL
133	ABAR SPA
26	ABC FARMACEUTICI
77	ACOTEC MANGINI TURNKEY DIVISION
2	ADEODATA
80-81	ADIUTO - Bluenext
45	AKKODIS ITALY
113	ALCHEMY
138	ALFATESTLAB
119-120	ALIPHARMA
5	ALTEN Italia
82	ALTERGON ITALIA
79	AMARIS CONSULTING
65	AM INSTRUMENTS
52	AMITA HEALTH CARE
104	Analysis
36-53	ANTARES VISION GROUP
29	ANTON PAAR ITALIA
87	ARITHMOS
73	ASGENIA
126	AZELIS
21	B&D ITALIA
127	BRAM-COR
66	BURKERT ITALIA
72	C&P Engineering
143	CAI
18	CAMST - Life Science Solutions
69	CAPSULIT
67	CHEMSAFE
24	CIT Pharma Contract Packaging
86	CO.RA.
8	COMECER
33	CSV Life Science Group
37-38	CYTIVA
146	D.O.C. - DOCUMENTATION ORGANIZATION AND CONSULTANCY
58	DDA Quality Development For Industries
36-53	DE LAMA
135	DHL Supply Chain Italy
84	DI RENZO REGULATORY AFFAIRS
142	DMX Pharma
141	DYNAMIC FORWARDING INTERNATIONAL
89	ECOLAB
54	ELLAB
19	EMERSON
27	EN-COM
98	ENDRESS+HAUSER ITALIA
55	EUREKA InfoMed
149-150-151	Eurofins BioPharma Product Testing Italy
149-150-151	Eurofins Healthcare Assurance
149-150-151	Eurofins PSS Insourcing Solutions®
149-150-151	Eurofins Regulatory & Consulting Services Italy
149-150-151	Eurofins Medical Device Services
15	EUROMED PHARMA SERVICES
107	EURPACK
116	EUSOFT
48	EVIDENZE HEALTH
103	EXCiPACT / IPEC Europe
25	FARMADATI ITALIA
36-53	Farmo Res
49	FARMOL HEALTH CARE
7	Fine Foods & Pharmaceuticals
60-61	FLARER
20	Grafibox Sud
145	Gruppo SASI
90-91	HONEYWELL Life Sciences
13	HSC Holding
44	I.G.B.
110	IBD

154-155	IMA
108	INDENA
153	INN Lifes
80-81	INPHARMATIC - Bluenext
152	IQVIA
34	ITALIANA SERVIZI
115	JRS Rettenmaier Italia
148	J&B Solutions
129-140	KÖRBER
105	KYMOS GROUP
40	LabAnalysis Process Pharma
39	LABOTICS ITALIA
9-10	LabWare
130	LAETUS
64	LifeBee Digitalizing Life Science
100	LIVES INTERNATIONAL
17	LP Pharma
131	LS Academy
93-94	MAASI Enterprises
3	MAKING LIFE
22-23	MARCHESINI GROUP
12	MASTERFILTER
136	MEDICAL AFFAIRS CONSULTING
99	Merck Life Science
59	NEOTRON TESTING LAB
77	NICOMAC
137	NORDTEST
6	NTT DATA
106	O.M.A.R.
134	OLD PHARMA International
132	OMRON
124	ORISE
57	P.B.L.
63	PEC – Pharma Education Center
125-144	PHA.SE. ENGINEERING & COMPLIANCE SERVICES
71	Pharma D&S
62	PHARMA PARTNERS a PALLADIO GROUP brand
50	Pharmadule Morimatsu AB
92	PRC TICONUM LAB
88	PRINEOS
74-75	PTM Consulting
97	PVS
30-31-32	QSGROUP
117	QStep
95-96	QUALIMETRIX
156	QUASCENTA PTE. ITD.
14	RATTIINOX
11	RECIPHARM ITALIA
106	ROFARMA ITALIA
42	S.C.F. Studio di Consulenza Farmacologica
51	S4BT
145	SafetyDrugs
112	SAUERMANN ITALIA
22-23	SEA VISION
41	SERVICE PHARMA CHEMICAL & FOOD
101	SIEMENS
47	SOITRA
97	SOLTECH
35	SOTAX
68	STERIGENICS
118	STERILINE
139	SWAN Analitica
78	TEAM mastery
28	Tecniche Nuove - Notiziario Chimico Farmaceutico
111	TEMA SINERGIE
16	TESTO
147	TRUFFINI & REGGE' FARMACEUTICI
85	UNIVAR SOLUTIONS
114	UNIVERSAL PACK
70	VAISALA
121	VIEW SCIENCE
36-53	VIS VIVA
83	WAB-GROUP®
123	ZETA
128	ZETA FARMACEUTICI GROUP

Dalla conoscenza alla digitalizzazione per la competitività dell'industria della salute

Il 64° Simposio AFI, intitolato "Dalla conoscenza alla digitalizzazione per la competitività dell'industria della salute" è in programma come di consueto al Palacongressi di Rimini, dall'11 al 13 giugno 2025.

Negli ultimi anni, il settore della salute ha vissuto una profonda trasformazione grazie all'avvento della digitalizzazione. L'integrazione di tali tecnologie nei processi delle diverse industrie del settore, ha il potenziale di rivoluzionare la modalità di erogazione dei servizi al paziente, migliorando l'efficienza, l'accessibilità e la qualità delle cure. Stiamo quindi assistendo all'evoluzione della conoscenza tradizionale attraverso la digitalizzazione, che si configura anche come un fattore chiave per migliorare la competitività del settore.

Medici, ricercatori e professionisti sanitari si basano su anni di studi ed esperienze per diagnosticare malattie, sviluppare trattamenti e migliorare le cure. La formazione continua e l'aggiornamento delle competenze sono essenziali per rimanere al passo con le nuove scoperte scientifiche e le migliori pratiche. La digitalizzazione consente di raccogliere, archiviare e analizzare enormi volumi di dati in modo più efficiente, dati che diventano immediatamente disponibili dove è più necessario, ad esempio per diagnosi e trattamenti tempestivi e personalizzati. Si sta quindi verificando un cambiamento paradigmatico nel modo in cui la conoscenza viene raccolta, condivisa e applicata nel settore della salute, grazie anche a nuove tecnologie che si possono applicare come l'intelligenza artificiale (IA) e machine learning, l'Internet delle Cose (IoT) e la blockchain, che stanno trasformando il modo in cui vengono gestiti i dati, migliorando la precisione delle diagnosi e ottimizzando i trattamenti.

In questo contesto hanno trovato sviluppo anche i servizi di telemedicina e nuove tipologie di dispositivi medici, come quelli indossabili, che consentono il monitoraggio in tempo reale della salute del paziente, con una gestione delle malattie croniche più efficace e un controllo remoto continuo.

Inoltre, la digitalizzazione favorisce la collaborazione tra ospedali, laboratori, aziende farmaceutiche e altri attori del settore sanitario, grazie a sistemi integrati utili a condividere le informazioni in modo rapido e sicuro, migliorando il coordinamento delle

cure e accelerando la ricerca.

Va comunque tenuto presente che l'investimento in formazione sulle competenze digitali, rivolto al personale coinvolto, costituisce presupposto fondamentale al fine di garantire che l'industria della salute possa sfruttare appieno tutti i potenziali vantaggi.

Questa transizione dalla conoscenza tradizionale alla digitalizzazione sta quindi trasformando l'intera filiera della salute, rendendola più efficiente, competitiva e orientata al futuro, con un significativo miglioramento per l'accesso e la qualità delle cure.

I concetti di "conoscenza e digitalizzazione", che danno il titolo al 64° Simposio, permeeranno tutte le sessioni.

Questa edizione del Simposio AFI comprenderà **18 Sessioni Scientifiche**, **2 Lectio Magistralis**, numerosi eventi collaterali, tra cui la **Sessione Poster**, i **Workshop Aziendali**, in presenza la mattina del mercoledì e digitali, con la partecipazione di autorevoli relatori provenienti dall'Industria, dalle Università, dalle Istituzioni e dalle Associazioni di Categoria.

Il Simposio inizierà mercoledì pomeriggio con un intervento di Giorgio Bruno, Presidente AFI, cui seguirà il Keynote speech tenuto da Lucio Poma, Capo economista di Nomisma, il quale si focalizzerà sul tema: "Le trasformazioni nel mondo della salute". Seguiranno le tre sessioni scientifiche di **Sostenibilità, Innovazione e Ricerca Clinica**.

Giovedì mattina si terranno le sessioni **HTA, Regolatoria, Qualità, Biotech, Produzioni Speciali, PVV e Poster**, nel corso della quale i partecipanti potranno presentare i risultati delle loro attività, per finire con la cerimonia di premiazione dei migliori poster, che resteranno comunque esposti per l'intera durata del Simposio nell'area dedicata.

Il pomeriggio di giovedì si terrà la **Lectio Magistralis**, a cura di Roberto Burioni, Professore Ordinario di Microbiologia e Virologia presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, cui seguiranno le sessioni **Dispositivi Medici, Supply Chain, Farmacovigilanza, Scienze Farmaceutiche AFI/SITELF e CRS – SITELF**.

Infine, venerdì mattina si terranno le ultime quattro sessioni di **Produzione, Salute Digitale, Materie Prime e Tendenze e Fenomeni Sociali nella Filiera del Farmaco**.

MERCOLEDÌ 11 GIUGNO

09.00 – 13.00	Registrazione partecipanti al Simposio
09.00 – 10.00	Registrazione partecipanti ai Workshop (davanti alle sale lavori)
10.00 – 12.30	Workshop (<i>Ingresso gratuito previa registrazione obbligatoria</i>)
Sala del Borgo	• AM Instruments: Oltre la conformità: strategie e innovazione per affrontare le sfide dell'Annex 1
Sala della Marina 2	• Bonfiglioli Consulting in collaborazione con expert.ai: Digital, dati, intelligence: come portare l'industria farmaceutica nel futuro
Sala della Marina 1	• Eurofins BioPharma Product Testing Italy: Innovazione e nuove tecnologie nella microbiologia: La frontiera dei Metodi Rapidi
Sala del Faro	• Eurofins Medical Device Services: Dispositivi medici - Contaminanti sotto processo: questione di fabbricazione?
Sala del Parco 1	• FTR ADVISOR: Siamo in possesso di un dato clinico di «qualità» pertinente alla destinazione d'uso del nostro dispositivo medico? Strumenti per ottenerlo nel pre e post market
Sala del Parco 2	• PTM CONSULTING: Il cambio di passo necessario per integrare i Combination Product nell'azienda farmaceutica
13.00	Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva
12.30 – 14.00	Colazione di lavoro
14.00 – 15.00	• Giorgio Bruno – Presidente AFI Benvenuto e apertura del Simposio • Lucio Poma – Capo economista Nomisma Keynote speech (<i>ingresso libero</i>) Le trasformazioni nel mondo della salute

Sessione Poster: durante il Simposio i poster verranno esposti presso il foyer della Sala dell'Arco per tutta la durata della manifestazione.

SESSIONI TECNICO SCIENTIFICHE

15.15 – 19.00 Sala del Castello 1	• SESSIONE I – ENERGIA E SOSTENIBILITÀ Nuovi adempimenti e casi reali nella sostenibilità del mondo farmaceutico: sfide e opportunità
15.15 – 18.45 Sala del Tempio	• SESSIONE II – INNOVAZIONE Dal 4.0 al 5.0 una linea guida ed alcuni esempi pratici
15.15 – 18.45 Sala del Castello 2	• SESSIONE III – RICERCA CLINICA Digitalizzazione, decentralizzazione, Real World Evidence: come rendere Italia ed Europa competitive in ricerca clinica
20.00	WHITE&BLUE Beach Party presso la Spiaggia del Grand Hotel di Rimini in collaborazione con > bluenext << adiuto >

GIOVEDÌ 12 GIUGNO

- | | |
|--|---|
| <p>09.00 – 11.00
Sala del Tempio</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE IV – HTA
HTA Regulation dal JCA al Full HTA in Italia |
| <p>11.30 – 13.00
Sala del Tempio</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE V – REGOLATORIA
La digitalizzazione del foglio illustrativo: punto della situazione e prospettive future |
| <p>09.00 – 13.00
Sala del Castello 2</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE VI – QUALITÀ
L'evoluzione del Sistema di Qualità Farmaceutico per la continuità del business e la prevenzione delle carenze di medicinali |
| <p>09.00 – 13.00
Sala del Castello 1</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE VII – BIOTECH
Le nuove frontiere delle Terapie Avanzate: dalla produzione al delivery |
| <p>09.00 – 11.00
Sala dell'Arco</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE VIII – PRODUZIONI SPECIALI
L'innovazione digitale nella ricerca, sviluppo e gestione delle produzioni speciali: opportunità e sfide |
| <p>11.30 – 13.30
Sala dell'Arco</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE IX – PATIENT VOICE & VALUE (PVV)
L'evoluzione della VALUE BASED HEALTHCARE integrata con la voce del paziente per un sistema salute "ad personam", anche attraverso il digitale |
| <p>12.30 – 14.30
Foyer Sala dell'Arco</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE POSTER
Spazio dedicato alla presentazione dei poster. Uno degli Autori sarà presente a fianco del proprio poster per rispondere ad eventuali domande dei partecipanti in merito al lavoro presentato. |
| <p>12.30 – 14.00</p> | <p><i>Colazione di lavoro</i></p> |
| <p>14.00 – 15.00
Sala del Tempio</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano
Lezione Magistrale (ingresso libero)
Virus e Pandemie |
| <p>15.15 – 18.45
Sala del Tempio</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE X – DISPOSITIVI MEDICI
Innovazione e utilizzo delle nuove tecnologie per i Dispositivi Medici a base di sostanze in ambito MDR |
| <p>15.15 – 18.45
Sala del Castello 1</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE XI – SUPPLY CHAIN
Criticità e opportunità nella distribuzione dei medicinali |
| <p>15.15 – 18.45
Sala del Castello 2</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE XII – FARMACOVIGILANZA
I materiali educazionali: una gestione efficace nell'era digital |
| <p>15.15 – 17.15
Sala dell'Arco</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE XIII – SCIENZE FARMACEUTICHE (AFI/SITELF)
Ricerca e sviluppo di nuovi approcci terapeutici in gastroenterologia: aspetti clinici, farmacologici e sociali |
| <p>17.15 – 19.45
Sala dell'Arco</p> | <ul style="list-style-type: none"> • SESSIONE XIV – CRS/SITELF
Eccipienti farmaceutici funzionali e innovativi |
| <p>20.00</p> | <p><i>Cena di gala del Simposio organizzata presso il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con</i></p> |



VENERDÌ 13 GIUGNO

09.00 – 13.00

Sala del Tempio

- SESSIONE XV – PRODUZIONE
Produzione 2025: novità e futuri sviluppi

09.00 – 13.15

Sala del Castello 1

- SESSIONE XVI – SALUTE DIGITALE
Come si sta evolvendo il contesto farmaceutico di fronte all'introduzione di tecnologie come l'IA e i dispositivi medici digitali

09.30 – 11.15

Sala del Castello 2

- SESSIONE XVII – MATERIE PRIME
Mercato e criticità nella gestione di API e eccipienti

09.30 – 13.00

Sala dell'Arco

- SESSIONE XVIII (*ingresso libero*)
Tendenze e fenomeni sociali nella filiera del farmaco

13:00 – 14:30

Colazione di lavoro

WEDNESDAY 11TH JUNE

09.00 – 13.00	Registration of Symposium Participants
09.00 – 10.00	Registration of Workshop Participants (at the entrance of workshop rooms - 1st floor)
10.00 – 12.30	Workshop (<i>free admission subject to mandatory registration</i>)
Sala del Borgo	• AM Instruments: Beyond compliance: strategies and innovation to face Annex 1's challenges
Sala della Marina 2	• Bonfiglioli Consulting in collaboration with expert.ai: Digital, data, intelligence: how to bring the pharmaceutical industry into the future
Sala della Marina 1	• Eurofins BioPharma Product Testing Italy: Innovation and new technologies in microbiology: The frontier of "Rapid Methods"
Sala del Faro	• Eurofins Medical Device Services: Medical devices – Contaminants on trial: a matter of manufacture?
Sala del Parco 1	• FTR ADVISOR: Are we in possession of "quality" clinical data relevant to the intended purpose of our medical device? Means to obtain them in the pre/post market
Sala del Parco 2	• PTM CONSULTING: The necessary change of pace to integrate combination products in the pharmaceutical industry
13.00	Inauguration of the 64th AFI Symposium at the entrance of the exhibition area
12.30 – 14.00	Welcome lunch
14.00 – 15.00	• Giorgio Bruno – AFI President
Sala del Tempio	Welcome and Opening of the Symposium • Lucio Poma – Nomisma Chief Economist Keynote Speech Shifts in the healthcare world

Poster Session: posters will be displayed in the lobby of Sala dell'Arco and be always available during the all the Symposium days.

TECHNICAL AND SCIENTIFIC SESSIONS

15.15 – 19.00	• SESSION I – ENERGY AND SUSTAINABILITY
Sala del Castello 1	New compliances and real-life cases in the sustainability of the pharmaceutical world: challenges and opportunities
15.15 – 18.45	• SESSION II – INNOVATION
Sala del Tempio	From 4.0 to 5.0: a guideline and some practical examples
15.15 – 18.45	• SESSION III – CLINICAL RESEARCH
Sala del Castello 2	Digitalization, decentralization, Real World Evidence: how to make Italy and Europe competitive in the field of clinical research
20.00	WHITE&BLUE Beach Party at the Beach of Grand Hotel Rimini in collaboration with

> bluenext << adiuto >

THURSDAY 12TH JUNE

09.00 – 11.00
Sala del Tempio

- SESSION IV – HTA
HTA Regulation from JCA to Full HTA in Italy

11.30 – 13.00
Sala del Tempio

- SESSION V – REGULATORY
Package leaflet digitalization: Where we stand and future perspectives

09.00 – 13.00
Sala del Castello 2

- SESSION VI – QUALITY
Evolution of the Pharmaceutical Quality System for the continuity of business and the prevention of drugs shortages

09.00 – 13.00
Sala del Castello 1

- SESSION VII – BIOTECH
The new frontiers of Advanced Therapies: from production to delivery

09.00 – 11.00
Sala dell'Arco

- SESSION VIII – SPECIAL PRODUCTIONS
Digital innovation in the research field, development and management of special productions: opportunities and challenges

11.30 – 13.30
Sala dell'Arco

- SESSION IX – PATIENT VOICE & VALUE (PVV)
Evolution of the VALUE BASED HEALTHCARE supported by the patient voice for an "ad personam" health system, through the assistance of digital technology as well

12.30 – 14.30
Foyer Sala dell'Arco

- POSTER SESSION
An area dedicated to oral poster presentations. One of the authors will be next to their poster to answer any questions from participants about the work presented.

12.30 – 14.00

Working lunch

14.00 – 15.00
Sala del Tempio

- Roberto Burioni – University Vita-Salute San Raffaele di Milano
Keynote Lecture (free admission)
Viruses and Pandemics

15.15 – 18.45
Sala del Tempio

- SESSION X – MEDICAL DEVICES
Innovation and application of the new technologies for substance-based Medical Devices in the field of MDR

15.15 – 18.45
Sala del Castello 1

- SESSION XI – SUPPLY CHAIN
Criticalities and opportunities within drugs distribution

15.15 – 18.45
Sala del Castello 2

- SESSION XII - PHARMACOVIGILANCE
Educational materials: an efficient management in the digital era

15.15 – 17.15
Sala dell'Arco

- SESSION XIII – PHARMACEUTICAL SCIENCES (AFI/SITELF)
Research and development of new therapeutical approach in gastroenterology: clinical, pharmacological and social aspects

17.15 – 19.45
Sala dell'Arco

- SESSION XIV – CRS/SITELF
Functional and innovative pharmaceutical excipients

20.00

*Gala Dinner of the Symposium
at the Grand Hotel Rimini
in collaboration with*



FRIDAY 13TH JUNE

09.00 – 13.00

Sala del Tempio

- SESSION XV – PRODUCTION
2025 Production: news and future developments

09.00 – 13.15

Sala del Castello 1

- SESSION XVI – DIGITAL HEALTH
How the pharmaceutical industry is evolving with the introduction of technology such as AI and digital medical devices

09.30 – 11.15

Sala del Castello 2

- SESSION XVII – RAW MATERIALS
Market and criticalities of API and excipients' management

09.30 – 13.00

Sala dell'Arco

- SESSION XVIII (*free admission*)
Trends and social phenomena in the drugs' supply chain

13:00 – 14:30

Working lunch



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



MERCOLEDÌ
11 GIUGNO • MATTINO



IL DIGITALE COME NUOVA FRONTIERA DELLA SALUTE: OPPORTUNITÀ E SOLUZIONI PER IL FUTURO DELLA MEDICINA

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Scopri come la **medicina digitale** possa rivoluzionare il **futuro della salute**, amplificando i risultati delle aziende Pharma e MedTech. In questo incontro avremo l'opportunità di esplorare il ruolo cruciale delle tecnologie digitali nel settore sanitario. Analizzeremo sia come si possono **superare le barriere all'adozione**, sia come **orchestrare progetti complessi** e duraturi che coinvolgono i vari attori coinvolti. Illustreremo le strategie innovative per creare soluzioni che uniscano aziende farmaceutiche, startup, enti regolatori e pubblici. Scoprirai come l'**ecosistema di medicina digitale di NTT DATA** possa **accelerare lo sviluppo di soluzioni avanzate**. **Come possiamo assicurarci che queste soluzioni siano realmente centrate sulle esigenze degli utenti finali? Come possiamo garantire che le tecnologie digitali siano progettate per migliorare la vita delle persone?**

Risponderemo a queste domande e approfondiremo l'importanza di un approccio human-centered nel design delle soluzioni per la salute, garantendo che le esigenze degli utenti finali siano al centro dello sviluppo. **Quali sono le opportunità di mercato offerte dalle nuove tecnologie? Come possono queste innovazioni migliorare il benessere delle persone e trasformare il futuro della salute?** Partecipa per scoprire come la digitalizzazione possa trasformare non solo le pratiche aziendali, ma anche l'intero panorama della salute, rendendo i servizi più accessibili e personalizzati.

PROGRAMMA

11.00 - 11.05

Saluti e introduzione

- Antonio Danese - AFI

11.05 - 11.20

Nuove tecnologie e salute: il ruolo strategico dei servizi e dei prodotti digitali per le aziende Pharma e MedTech

- Emanuele Corbetta, NTT DATA (Head of Life Sciences Center of Excellence)

11.20 - 11.45

Medicina digitale e trend: come NTT DATA risponde alle opportunità di mercato attraverso soluzioni, ricerca e design. Annalisa Caravia, NTT DATA (Executive Manager - Digital Medicine)

- Andrea Giuffrida, NTT DATA (Executive Manager - Strategy and Advisory Life Sciences)

11.45 - 11.55

Q&A

11.55 - 12.15

Design e innovazione: l'importanza di un approccio human-centered nel design e nella realizzazione di soluzioni per la salute. Antonio Grillo, NTT DATA (Executive Design Director),

- Yossef Schvetz NTT DATA (Director - Medical Device Design)

12.15 - 12.30

Q&A e chiusura del webinar



NUOVE TECNOLOGIE E SALUTE: IL RUOLO STRATEGICO DEI SERVIZI E DEI PRODOTTI DIGITALI PER LE AZIENDE PHARMA E MEDTECH

Emanuele Corbetta
NTT DATA - Milano

La trasformazione digitale sta ridefinendo le strategie e il posizionamento delle aziende coinvolte nella filiera della salute, fra cui pharma e medtech. Dai processi industriali alla gestione dei dati, dalla R&D alla relazione con i pazienti, il digitale apre nuove traiettorie operative e di mercato. Tuttavia, l'adozione non è lineare: vincoli normativi, disomogeneità organizzative e resistenze interne generano dispersione e rallentamenti. In questo contesto, emergono aree di sicuro potenziale, come la medicina digitale e le soluzioni digitali direttamente rivolte ai pazienti, che richiedono modelli di sviluppo e valutazione diversi rispetto a quelli tradizionali. Comprendere a tutto tondo dove il digitale produce valore reale e come creare le condizioni per scolarlo rappresenta oggi una sfida strategica. Le aziende devono quindi evolvere in fornitori efficienti ed evoluti di prodotti ma, anche, in veri e propri partner di salute.

MEDICINA DIGITALE E TREND: COME NTT DATA RISPONDE ALLE OPPORTUNITÀ DI MERCATO ATTRAVERSO SOLUZIONI, RICERCA E DESIGN

Annalisa Caravia
NTT DATA - Roma
Andrea Giuffrida
NTT DATA - Milano

Le soluzioni digitali rivolte direttamente al paziente – dalla prevenzione alla gestione attiva della terapia – stanno diventando un'estensione naturale del prodotto farmaceutico e dei percorsi clinici tradizionali. Trovano applicazione in ambiti quali la medicina digitale, il supporto ai dispositivi fisici, la comunicazione clinico-paziente, la formazione continua e la ricerca basata sui Real World Data (RWD). Il settore privato, affiancando le competenze della sanità, può guidare questa trasformazione, affrontando le complessità regolatorie, operative e progettuali che ne limitano oggi la diffusione. Realizzare esperienze digitali efficaci richiede più della sola tecnologia: servono governance chiara, gestione progettuale robusta, orchestrazione degli attori coinvolti e un equilibrio tra componenti consolidate e ambiti sperimentali. L'obiettivo è creare soluzioni che integrino valore terapeutico, semplicità d'uso, supporto continuo ai clinici e accompagnamento strutturato nel tempo all'utente-paziente. In questo scenario, NTT DATA si propone come partner per traghettare l'innovazione dalla visione alla messa a terra, con un approccio efficiente e industriale, ma tenendo sempre al centro la dimensione umana del paziente e i bisogni degli HCP.

DESIGN E INNOVAZIONE: L'IMPORTANZA DI UN APPROCCIO HUMAN-CENTERED NEL DESIGN E NELLA REALIZZAZIONE DI SOLUZIONI PER LA SALUTE

Antonio Grillo
NTT DATA - Roma
Yossef Schvetz
NTT DATA - Milano

Per la progettazione delle soluzioni di medicina digitale, crediamo nell'approccio sistematico e human-centric per far sì che ci sia una reale efficacia e adozione. I pazienti non



sono solo utenti: sono persone che stanno cambiando i loro comportamenti influenzati dalle possibilità date dalle tecnologie digitali che sono pervasive nella nostra quotidianità. Le soluzioni di medicina digitale richiedono l'adozione di soluzioni progettate intorno a questi nuovi comportamenti al fine di aumentare l'aderenza terapeutica, la soddisfazione e l'efficacia dei percorsi clinici. Applichiamo questo approccio ai nostri progetti: lo abbiamo fatto per l'ideazione e sviluppo di una app per l'ipertensione e anche nella progettazione di dispositivi phyigital-medicali. Mettiamo sempre al centro le persone. Oggi stiamo esplorando l'uso dell'AI generativa con i medici, per migliorare la CX e potenziare le interazioni uomo-macchina. Il mondo cambia, la tecnologia evolve, i comportamenti e le interazioni con l'intero ecosistema salute si trasformano. Patients are people. Let's change.



UPGRADE DEI SISTEMI GESTIONALI E MIGRAZIONE IN CLOUD (SAAS) COME SAP PUBLIC EDITION

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Il workshop esplora la transizione delle aziende farmaceutiche verso sistemi gestionali in Cloud (SaaS), analizzando le sfide strategiche legate alla compliance regolatoria, alla gestione dei dati critici e alla convalida dei sistemi informatici. Verrà presentata **una panoramica strutturata del processo di upgrade e migrazione**, con particolare attenzione alle attività necessarie per garantire e mantenere lo stato di convalida del sistema. **Saranno approfonditi i diversi approcci di upgrade dei sistemi ERP**: dall'upgrade conservativo, che non modifica infrastruttura e processi, a progetti più complessi che introducono innovazioni funzionali e infrastrutturali. Verrà illustrato anche un **caso di upgrade completo** verso una soluzione SaaS, evidenziando vantaggi, criticità e strategie di gestione del cambiamento.

Il workshop tratterà inoltre il **superamento delle barriere tecnologiche** e i possibili percorsi di adozione di un sistema ERP SaaS (SAP Public Edition), sottolineando il concetto di Impresa Com-ponibile. Questo approccio consente alle aziende di integrare e adattare dinamicamente i processi aziendali in risposta alle evoluzioni del mercato e delle normative.

Infine, sarà approfondito **l'upgrade a soluzioni SaaS**: dalla definizione della strategia iniziale, fino al mantenimento continuo dello stato di convalida attraverso il modello Validation as a Service, per garantire la conformità costante in un contesto tecnologico in continua evoluzione. Le strategie di business si integrano per portare risultati concreti e duraturi.

PROGRAMMA

14.00 – 14.05

Saluti ed introduzione

- Alberto Bartolini - AFI

14.05 – 14.15

Progetto di upgrade dei sistemi gestionali: punti di attenzione

- *Comprendere la tecnica di upgrade e la necessità del business*
- *Valutare l'impatto della release note per chiarire l'ambito*
- *Migrazione dati e risorse coinvolte*
- *Fermo produttivo per le attività di cut-over e go-live*
- *Piano di progetto e carico di lavoro*
- *Opportunità di innovazione e reengineering*
- Lucio Sciacchitano - Adeodata

14.15 – 14.35

Le diverse tipologie di upgrade: conservativo, evolutivo, on-premise, verso Data center/Cloud (PaaS)

Upgrade conservativo

- *Strategie di convalida in base all'impatto tecnologico dell'upgrade*
- *Strategia di migrazione dati basata sulla tecnica di upgrade*
- *Attività di convalida nella fase di cut-over e go-live*
- *Mantenimento dello stato di convalida*

Upgrade evolutivo

- *Analisi dei processi nuovi nel rispetto delle linee guida GxP e dei processi già gestiti nel sistema*
- *Strategia di convalida orientata al mantenimento post go-live*
- *Strategia di migrazione dati basata sulla tecnica di upgrade per i dati storici e sulla modalità tecnica di upload dei dati dei processi nuovi*
- *Leverage sulle attività del software integrator*



Upgrade infrastruttura on-premise

- *Strategia di qualifica della infrastruttura*
- *Mantenimento dello stato di qualifica della infrastruttura*

Upgrade infrastruttura verso Data Center/Cloud (PaaS)

- *Strategia di qualifica del servizio in outsourcing (Audit e Contratto)*
- Marta Barberis - Adeodata

14.35 – 15.10

Oltre il concetto di upgrade: innovazione come vantaggio competitivo

- *Perché la compliance è un'opportunità di innovare e come superare le barriere e debito tecnologico*
- *Il ruolo chiave dell'evoluzione dei processi, delle best practice e dei sistemi informativi*
- *I possibili percorsi di adozione di un sistema SaaS ERP. L'importanza del mindset di progetto e della metodologiainplementativa*
- *Process Mining e Digital Footprint: come tenere sotto controllo il cambiamento*
- *Il concetto di Impresa Componibile e il ruolo della SAP Business Technology Platform*
- Alessandro Martignoni - Altea UP
- Maura Gagliardi - Altea UP

15.10 – 15.20

Upgrade a soluzioni SaaS

- *Strategia di convalida iniziale*
- *Mantenimento dello stato di convalida (Validation as a Service)*
- Marta Barberis - Adeodata

15.20 – 15.30

Q&A e chiusura del Webinar



PROGETTO DI UPGRADE DEI SISTEMI GESTIONALI: PUNTI DI ATTENZIONE

Lucio Sciacchitano

Adeodata, Bregnano (CO)

La digitalizzazione nel settore farmaceutico rappresenta oggi una sfida cruciale e, al tempo stesso, un'opportunità strategica per generare valore. In questo intervento viene proposto un percorso strutturato per avviare e sostenere l'innovazione all'interno delle organizzazioni, ponendo l'accento su tre pilastri fondamentali: digitalizzazione dei processi, project management e realizzazione del valore.

Si comincia con il mettere ordine tra i concetti di digitalizzazione e innovazione, chiarendo il ruolo del progetto all'interno delle aziende. Un progetto non è fine a sé stesso, ma uno strumento per creare valore. Ed è proprio questo il punto centrale: il valore non si misura esclusivamente con l'esito del progetto, ma con il risultato effettivo che esso riesce a restituire all'organizzazione.

A questo punto, la domanda naturale è: da dove partire?

È fondamentale partire da ciò che è generale, semplice e conosciuto, per poi esplorare dimensioni più complesse. In quest'ottica, assume particolare rilievo il concetto di "mini-unit" o unità di innovazione: piccoli gruppi interni all'azienda, anche trasversali, che possano fungere da catalizzatori di cambiamento.

Il modello proposto per l'innovazione integra approcci deduttivi, induttivi e abduuttivi, mettendo in evidenza l'importanza della costruzione condivisa del significato. L'innovazione non è solo generazione di idee, ma anche un processo di interpretazione e confronto, dove punti di vista diversi si fondono in una visione comune attraverso dialogo e sperimentazione.

Infine, l'intervento evidenzia le specificità del contesto pharma – tra cui regolamentazione, centralità del paziente, gestione dei rischi e complessità progettuale – sottolineando l'importanza di un approccio olistico, sostenuto da leadership, comunicazione efficace e competenze trasversali.

LE DIVERSE TIPOLOGIE DI UPGRADE: CONSERVATIVO, EVOLUTIVO, ON-PREMISE, VERSO DATA CENTER/CLOUD (PAAS)

Marta Barberis Piola

Adeodata, Bregnano (CO)

La complessità della strategia di convalida dell'upgrade è proporzionale alla complessità dell'upgrade. Gli argomenti cruciali che vincolano la strategia di convalida nei processi di upgrade sono:

- l'impatto tecnologico (le novità) della nuova versione del software rispetto a quanto è presente nella versione in uso del sistema;
- la procedura di migrazione dei dati dalla vecchia versione del database alla nuova versione;
- le attività del go-live (e indirettamente i tempi di fermo-macchina).

Questi aspetti, se adeguatamente compresi nelle loro caratteristiche tecnologiche e combinati con la criticità dei processi e dei dati gestiti nel sistema, identificano le azioni di convalida per la mitigazione dei rischi.

Durante il workshop declineremo questi argomenti attraverso diverse tipologie di upgrade introducendo elementi di complessità progressivamente maggiori. Lo scenario di partenza considerato riguarda l'upgrade di tipo "conservativo", ovvero un upgrade della sola versione del sistema che conserva i processi implementati AS-IS. Da questo scenario di partenza, per esigenze di processo e/o opportunità di progetto,



ci possono essere situazioni in cui, oltre all'upgrade della versione, si aggiunge l'implementazione di un nuovo modulo per gestire dei nuovi processi nel sistema. Oppure si può voler sfruttare l'occasione dell'upgrade per inserire un cambio infrastrutturale, che va dal cambio hardware della sala CED dell'azienda regolata, allo spostamento dell'apparato infrastrutturale presso un Data center esterno o al Cloud. In tutti i casi, la strategia di convalida deve individuare le attività per mitigare i rischi, massimizzando le possibili sinergie tra i vari scenari.

OLTRE IL CONCETTO DI UPGRADE: INNOVAZIONE COME VANTAGGIO COMPETITIVO

Alessandro Martignoni

Altea UP, Milano

Maura Gagliardi

Altea UP, Milano

L'innovazione non si limita a un semplice aggiornamento tecnologico, ma rappresenta un vero e proprio vantaggio competitivo per le imprese. In un contesto in cui la digitalizzazione e l'evoluzione dei sistemi informativi sono sempre più centrali, la compliance e la convalida emergono non solo come obblighi normativi, ma anche come opportunità per migliorare i processi aziendali e superare le barriere del debito tecnologico. L'evoluzione verso gli **ERP di nuova generazione**, delle best practice a supporto e l'adozione di metodologie avanzate consentono alle aziende di trasformare il proprio modello operativo, abilitando nuove possibilità e servizi collegati per raccogliere le opportunità del mercato. In questo scenario, l'approccio progettuale e la metodologia implementativa giocano un ruolo cruciale per garantire un'adozione efficace e sostenibile delle nuove soluzioni.

Un altro aspetto chiave è rappresentato dal **Process Mining** e dal **Digital Footprint**, strumenti che permettono di monitorare e controllare il cambiamento, ottimizzando le performance e garantendo maggiore trasparenza nei processi aziendali.

Infine, emerge il concetto di Impresa Componibile, oltre che intelligente e sostenibile, supportato da piattaforme come la SAP **Business Technology Platform**, che consente alle aziende di costruire o usufruire di un ecosistema digitale flessibile e scalabile, adattandosi rapidamente alle esigenze del mercato e alle evoluzioni tecnologiche.

Attraverso questo intervento, verranno illustrate le principali strategie per guidare l'innovazione in azienda, ottimizzando la gestione dei processi e sfruttando al meglio le opportunità offerte dalla compliance sulla convalida e come gestire un MOVE dei sistemi o delle infrastrutture "conservativo" o "innovativo".

UPGRADE A SOLUZIONI SAAS

Marta Barberis Piola

Adeodata, Bregnano (CO)

Una particolare tipologia di upgrade è quella dei sistemi in "SaaS" (software as a Service), ovvero sistemi per cui il software viene messo a disposizione degli utenti attraverso internet, l'implementazione del software è per lo più standard, la versione del software è automaticamente aggiornata con frequenza stabilita (ogni x mesi) da parte del fornitore. Se per questi sistemi si parla di modalità SaaS, per la convalida si parla di "VaaS" (Validation as a Service), ovvero una convalida iniziale mirata a valorizzare i test del fornitore integrando gli argomenti più critici, con test scritti in modo da essere ripetibili ed eseguibili velocemente in tutte le successive fasi di upgrade.

Dalla conoscenza alla digitalizzazione per la competitività dell'industria della salute

- | | |
|---------------|---|
| 09.00 - 13.00 | • Registrazione partecipanti al Simposio |
| 09.00 - 10.00 | • Registrazione partecipanti ai Workshop (davanti alle sale lavori) |
| 10.00 - 12.30 | • Workshop |
| 13.00 | • Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva |
| 12.30 - 14.00 | • <i>Colazione di Lavoro</i> |

PROGRAMMA WORKSHOP

**Ingresso gratuito previa registrazione obbligatoria
entro martedì 10 giugno tramite il seguente link:**

[CLICCA QUI](#)

La partecipazione ai workshop non dà diritto all'ingresso alle sessioni scientifiche del Simposio

Coordinatore: **Alessandro Regola - Vicepresidente AFI**

- | | |
|---------------|--|
| 09.00 - 10.00 | • Registrazione partecipanti davanti alle sale meeting |
| 10.00 - 12.30 | • Sala del Borgo
Workshop realizzato da AM Instruments
<i>Oltre la conformità: strategie e innovazione per affrontare le sfide dell'Annex 1</i> |
| 10.00 - 12.30 | • Sala della Marina 2
Workshop realizzato da Bonfiglioli Consulting in collaborazione con expert.ai
<i>Digital, dati, intelligence: come portare l'industria farmaceutica nel futuro</i> |
| 10.00 - 12.30 | • Sala della Marina 1
Workshop realizzato da Eurofins BioPharma Product Testing Italy
<i>Innovazione e nuove tecnologie nella microbiologia: La frontiera dei Metodi Rapidi</i> |
| 10.00 - 12.30 | • Sala del Faro
Workshop realizzato da Eurofins Medical Device Services
<i>Dispositivi medici - Contaminanti sotto processo: questione di fabbricazione?</i> |
| 10.00 - 12.30 | • Sala del Parco 1
Workshop realizzato da FTR ADVISOR
<i>Siamo in possesso di un dato clinico di «qualità» pertinente alla destinazione d'uso del nostro dispositivo medico? Strumenti per ottenerlo nel pre e post market</i> |
| 10.00 - 12.30 | • Sala del Parco 2
Workshop realizzato da PTM CONSULTING
<i>Il cambio di passo necessario per integrare i Combination Product nell'azienda farmaceutica</i> |
| 12.30 - 14.00 | • <i>Colazione di Lavoro</i> |

SALA DEL BORGO



A M I N S T R U M E N T S . C O M
YOUR PARTNER IN CONTAMINATION CONTROL
MADE IN ITALY DELIVERED WORLDWIDE

OLTRE LA CONFORMITÀ: STRATEGIE E INNOVAZIONE PER AFFRONTARE LE SFIDE DELL'ANNEX 1

FINALITÀ DEL WORKSHOP

A oltre due anni dall'introduzione del nuovo **Annex 1**, AM ha osservato un cambiamento significativo nelle priorità del settore Life Sciences. Le aziende non cercano più solo prodotti di qualità, ma soluzioni integrate e consulenze specializzate capaci di ottimizzare tempi, costi e prestazioni, garantendo il rispetto dei requisiti normativi.

Ogni produzione presenta criticità uniche che non possono essere risolte con soluzioni standardizzate. È necessario **un approccio su misura**, che consideri le molteplici variabili dei processi e proponga soluzioni mirate ed efficaci.

AM propone un workshop esclusivo, dove analizzeremo alcuni dei processi più complessi del settore attraverso case study reali, esplorando strategie e innovazioni applicate per rispondere efficacemente alle sfide regolatorie.

Durante l'evento, esperti del settore condivideranno esperienze e best practice per affrontare due aspetti chiave:

- Il controllo della contaminazione nei processi di sterilizzazione in autoclave
- La qualifica delle attività di biodecontaminazione negli impianti RABS e nelle officine farmaceutiche.

Ma non solo. Il workshop **offrirà anche una prospettiva sulle soluzioni innovative** di AM sviluppate grazie all'esperienza a fianco delle aziende del Life Science nei due anni appena trascorsi.

Un'occasione unica di confronto con esperti del settore, per acquisire conoscenze pratiche e aggiornamenti strategici.

PROGRAMMA

Moderatore: • Lino Pontello – AFI

09.00 – 10.00 **Registrazione dei partecipanti**

10.00 – 10.10 **Saluti ed introduzione**

- Lino Pontello – AFI

10.10 – 10.25 **L'approccio consulenziale nel supporto al mercato Life Science per l'adeguamento ai nuovi requisiti regolatori**

- Marco Bugliani – Marketing Manager AM Instruments
- Andrea Cenni – Chief Sales Officer AM Instruments

10.25 – 10.55

Case Study GSK

Processo di sviluppo e convalida di prodotti per il confezionamento in materiale Tyvek

- Alessia Gragnato – Microbiology Tech. Expert Quality Assurance GSK Manufacturing
- Valentina Bianchi – Account Manager AM Instruments

10.55 – 11.25

Case Study Farmigear

Qualifica del processo di biodecontaminazione di un RABS attraverso Zherox® b-pack

- Nicola Lucchesi – Qualified Person Farmigear
- Giancarlo Traballi – Technical Services Coordinator AM Instruments

- 11.25 – 11.55 **Case Study Ospedale Pediatrico Bambino Gesù OPBG**
La biodecontaminazione come approccio complementare alla gestione del fermo impianto nelle terapie avanzate
- Monica Gunetti – Responsabile U.O. Qualified Person Responsabile Affari Regolatori Officina Farmaceutica OPBG
 - Lavinia Monaco – Chief Sales Officer AM Instruments
- 11.55 – 12.10 **L'innovazione al servizio della qualità**
- Maria Adele Imro – Quality Assurance Manager AM Instruments
 - Annalisa Soldi – Product Manager Contamination Control Solutions AM Instruments
- 12.10 – 12.30 **Q&A e conclusione dei lavori**
- 13.30 **Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva**
- 12.30 – 14.00 **Colazione di lavoro**

L'APPROCCIO CONSULENZIALE NEL SUPPORTO AL MERCATO LIFE SCIENCES PER L'ADEGUAMENTO AI NUOVI REQUISITI REGOLATORI

Marco Bugliani

AM, Limbiate (MB)

Andrea Cenni

AM, Siena (SI)

L'Annex 1 ha rappresentato un momento cruciale per tutte le aziende coinvolte lungo la catena del valore del mondo Life Sciences. In questo scenario, AM affronta il suo 35° anno di attività con modelli di business e comunicazione pronti a rispondere alle nuove sfide e basate su ascolto, analisi delle variabili critiche e gestione consapevole dei processi.

CASE STUDY FARMIGEA: QUALIFICA DEL PROCESSO DI BIODECONTAMINAZIONE DI UN RABS ATTRAVERSO ZHEROX® B-PACK

Nicola Lucchesi

Farmigea, Pisa (PI)

Giancarlo Traballi

AM, Limbiate (MB)

Il Case Study illustra nel dettaglio tutte le fasi della qualifica di un processo routinario di biodecontaminazione con tecnologia HPE, effettuata tramite il sistema Zherox® b-pack su open RABS. L'intero percorso di qualifica viene descritto passo dopo passo, evidenziando la piena conformità ai requisiti del nuovo Annex 1.

CASE STUDY OSPEDALE PEDIATRICO BAMBIN GESU': LA BIODECONTAMINAZIONE COME APPROCCIO COMPLEMENTARE ALLA GESTIONE DEL FERMO IMPIANTO NELLE TERAPIE AVANZATE

Monica Gunetti

Officina Farmaceutica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Roma

Lavinia Monaco

AM – Siena (SI)

La biodecontaminazione dell'impianto per terapie avanzate dell'OPBG, eseguita con tecnologia HPE, avviene durante i fermi impianto per il ripristino della classe ambientale ed è complementare alla pulizia routinaria svolta dal personale secondo procedure standardizzate. La struttura, che presenta aree difficilmente accessibili durante le normali operazioni di pulizia, si affida alla linea Zherox® di AM, basata sull'utilizzo di Perossido di Idrogeno Elettromagnetizzato a concentrazione inferiore all'8%.

CASE STUDY GSK: PROCESSO DI SVILUPPO E CONVALIDA DI PRODOTTI PER IL CONFEZIONAMENTO IN MATERIALE TYVEK®

Alessia Gragnato

GSK Manufacturing – San Polo di Torrile (PR)

Valentina Bianchi

AM- Limbiate (MB)

L'adeguamento dei processi di sterilizzazione in autoclave ai requisiti del nuovo Annex 1 impone che ogni fase del packaging sia perfettamente allineata alla Contamination Control Strategy. Il percorso inizia con uno studio di fattibilità, che include la valu-

tazione dei materiali da confezionare per garantire un packaging idoneo, anche per oggetti dalle forme e dimensioni irregolari. Segue una fase cruciale di campionatura e test presso il cliente, per validare l'efficacia della soluzione proposta. Dalla produzione al rilascio, ogni fase è accompagnata da documentazione in linea con le esigenze del cliente farmaceutico, assicurando la massima protezione dei materiali, dall'ingresso in autoclave fino all'utilizzo finale.

L'INNOVAZIONE AL SERVIZIO DELLA QUALITÀ

Maria Adele Imro

AM, Limbiate (MB)

Annalisa Soldi

AM, Siena (SI)

Grazie al contatto diretto con i clienti e all'ascolto delle loro sfide quotidiane, AM ha sviluppato un approccio basato sull'adattamento continuo alle evoluzioni del mercato. Questa visione ha portato allo sviluppo di nuove tecnologie e investimenti strategici in impianti e soluzioni produttive, per offrire standard qualitativi sempre più elevati. L'intervento dimostra come l'esperienza sul campo sia stata trasformata in azioni concrete, efficaci nel rispondere alle nuove esigenze del settore Life Sciences, rafforzando la qualità del servizio offerto.

SALA DELLA MARINA 2



DIGITAL, DATI, INTELLIGENCE: COME PORTARE L'INDUSTRIA FARMACEUTICA NEL FUTURO

FINALITÀ DEL WORKSHOP

Questo workshop offre una panoramica dei tre pilastri che stanno ridefinendo l'intero ecosistema dell'industria farmaceutica: efficienza operativa, tramite processi integrati e interconnessi, gestione dinamica di grandi quantità di dati e intelligenza artificiale generativa.

Attraverso esempi pratici, esploreremo casi concreti di aziende del settore che hanno sfruttato queste leve per ottenere risultati misurabili.

- **Smart Manufacturing:** vedremo come aziende leader, supportate da un'analisi rigorosa dei processi, hanno ottimizzato le operations, riducendo inefficienze e sprechi, e accelerato il lead time grazie a tecnologie predittive e impianti interconnessi.
- **Data Analysis Avanzata:** scopriremo modelli di analisi che trasformano i dati grezzi in insight strategici, rendendo più rapidi ed efficaci i processi decisionali nelle attività di ricerca, sviluppo e go to market.
- **Generative AI:** mostreremo tecnologie e soluzioni di intelligenza artificiale che stanno rivoluzionando il settore attraverso il trattamento automatico del linguaggio e creano valore in molteplici processi: dalla research intelligence al knowledge mining, dall'accelerazione dei trial clinici alla compliance regolatoria, dalla customer interaction al patient empowerment.

Un workshop con un taglio pratico in cui l'innovazione tecnologica e le strategie di business si integrano per portare risultati concreti e duraturi.

PROGRAMMA

Moderatore:	• Giorgio Bruno – Presidente AFI
09.00 – 10.00	Registrazione dei partecipanti
10.00 – 10.10	Saluti ed introduzione • Giorgio Bruno – Presidente AFI
10.10 – 11.00	Il modello operativo Lean Digital «Data - Driven»: L'evoluzione dell'organizzazione e dei processi da industria tradizionale a Smart Factory • Umberto Mirani – Director of Business Unit Italy Bonfiglioli Consulting
11.00 – 12.15	Casi di reale implementazione nel settore farmaceutico: • Data Analysis Avanzata • Generative AI • Luca Scagliarini – Director Digital Competence Center Bonfiglioli Consulting • Daniele Cordoli – Global VP Marketing and Business Development expert.ai • Emanuel Luberto – Business Consultant Director expert.ai
12.15 – 12.30	Q&A e conclusione dei lavori
13.30	Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva
12.30 – 14.00	Colazione di lavoro

DIGITAL, DATI, INTELLIGENCE: COME PORTARE L'INDUSTRIA FARMACEUTICA NEL FUTURO

Attraverso casi reali del settore farmaceutico, sono stati introdotti i tre pilastri che stanno ridefinendo l'intero ecosistema industriale: **Smart Manufacturing**, **gestione dinamica di grandi quantità di dati e AI** e **GENAI**.

- **Smart Manufacturing:** la risposta concreta alle esigenze per evolvere da una gestione reattiva a una predittiva, trasformando i dati in informazioni utili e fruibili in tempo reale. È stato illustrato un percorso strutturato per integrare tecnologie Industrial IoT in processi critici nell'area produzione, qualità, e supply chain con l'obiettivo di ridurre sprechi, migliorare la tracciabilità, e aumentare l'aderenza normativa, generando vantaggi misurabili in termini di efficienza e sicurezza. Il cuore del modello è la capacità di raccogliere e analizzare grandi volumi di dati in tempo reale: grazie al data-modeling e all'utilizzo di algoritmi di Machine Learning, si introducono logiche predittive in grado di identificare anomalie prima che impattino la produzione. L'obiettivo è abilitare un processo decisionale consapevole e veloce, guidato dagli analytics. La trasformazione, tuttavia, non si esaurisce nella tecnologia: coinvolge il ridisegno organizzativo, il Change Management e lo sviluppo delle competenze digitali. In altre parole, è un percorso che integra persone, processi e tecnologie in un unico modello sostenibile nel tempo.
- **Data Analysis Avanzata:** è stata condivisa una panoramica su tecniche di modellazione predittiva e analisi evoluta dei dati con l'obiettivo di personalizzare i percorsi terapeutici (precision medicine), ottimizzare le sperimentazioni cliniche, anticipare scenari di domanda e adattare strategie commerciali. Grazie all'integrazione di analytics, machine learning e data visualization, i dati grezzi si trasformano in una strategy solida, in grado di collegare team scientifici con le aree marketing e operations.
- **Generative AI:** è stata fornita una vista sulle più recenti applicazioni di intelligenza artificiale generativa, in particolare nel Natural Language Processing (NLP) per trasformare attività chiave come i processi di **clinical trial design**, ma anche anticipando scenari e segmentando i pazienti più idonei, automatizzando i processi di **compliance**, riducendo gli errori umani nei documenti di approvazione e migliorando la **customer interaction**, attraverso agenti virtuali personalizzati in grado di dialogare con professionisti sanitari e pazienti in linguaggio naturale. Partendo da dimostrazioni pratiche si è illustrato come queste tecnologie stiano contribuendo concretamente al **patient e researcher empowerment**, migliorando l'accesso alle informazioni e alla conoscenza anche quando complessa e sparsa.

Co-autori: **expert.ai**

Relatori:

Umberto Mirani - Bonfiglioli Consulting

Luca Scagliarini - Bonfiglioli Consulting

Emanuel Luberto - expert.ai

Daniele Cordioli - expert.ai

SALA DELLA MARINA 1



eurofins

BioPharma
Product Testing

INNOVAZIONE E NUOVE TECNOLOGIE NELLA MICROBIOLOGIA: LA FRONTIERA DEI METODI RAPIDI

FINALITÀ DEL WORKSHOP

L'innovazione nei metodi di microbiologia rapida sta rivoluzionando il controllo qualità farmaceutico, con un impatto significativo sulla sicurezza e sull'efficienza dei processi.

Questo workshop **esplorerà le più recenti evoluzioni tecnologiche e normative legate alla sterilizzazione rapida e i metodi rapidi in generale**, analizzando il ruolo chiave dei metodi microbiologici innovativi nel garantire standard elevati di qualità e conformità regolatoria.

Attraverso case study reali e testimonianze dal settore, **verranno presentate soluzioni applicative concrete e i benefici derivanti dall'adozione di nuove tecnologie** con focus finale sui diversi utilizzi dei metodi rapidi: dal monitoraggio ambientale alle conta microbiologiche, fornendo una visione strategica sulle future sfide e opportunità del settore.

PROGRAMMA

Moderatore:

- Francesca Selmin – AFI
- Sara Baroni – Marketing Specialist – Eurofins BioPharma Product Testing Italy

09.00 – 10.00

Registrazione dei partecipanti

10.00 – 10.05

Introduzione ai topic e presentazione degli speaker del workshop

- Francesca Selmin – AFI
- Sara Baroni – Marketing Specialist – Eurofins BioPharma Product Testing Italy

10.05 – 10.30

Normative e prospettive future nella microbiologia rapida: focus sulla sterilità rapida

- Edy Vastano – CMC Senior Specialist – Eurofins BPT Consulting

10.30 – 12.00

Esperienze dal Campo: innovazione e applicazione pratica dei metodi rapidi.

Un viaggio nell'innovazione della microbiologia rapida attraverso casi di successo concreti.

In questa sessione, verranno condivise esperienze pratiche e applicazioni avanzate dei metodi rapidi, evidenziando i benefici in termini di efficienza, affidabilità e conformità regolatoria.

CASE STUDY 1: Accelerating Product Availability through AI-Powered Solid-Phase Cytometry for Rapid Microbiological Testing

- Jonathan Macron – CEO – Red Berry (English session)
- **CASE STUDY 2: Validation and implementation of an ATP based method by using the Celsis® System for rapid sterility test application**
- Angelamaria Di Lauri – Scientist-Microbiological and Biological Controls Laboratory – Merck

CASE STUDY 3: BacTAlert Case Study

- Camilla Carloni – Biotech Senior Lab Manager – Eurofins BioPharma Product Testing Italy

12.00 – 12.20

Dal laboratorio al mercato: nuove frontiere della microbiologia rapida

- Mariella Piredda – QP and Business Unit Manager – Eurofins BioPharma Product Testing

12.20 – 12.30

Q&A e conclusione dei lavori

13.30

Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva

12.30 – 14.00

Colazione di lavoro

NORMATIVE E PROSPETTIVE FUTURE NELLA MICROBIOLOGIA RAPIDA: FOCUS SULLA STERILITÀ RAPIDA

Edy Vastano

Eurofins BPT Consulting, Vimodrone, Milano

The adoption of Rapid Microbiological Methods (RMMs) in the pharmaceutical industry represents a pivotal shift toward more efficient and reliable microbial quality control. These technologies offer significant advantages over traditional methods, including faster time-to-result, enhanced sensitivity, and automation potential. Regulatory authorities such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA), and guidelines like those in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 5.1.6) provide frameworks for the validation and acceptance of RMMs in pharmaceutical manufacturing and quality assurance. This paper explores the current regulatory requirements, outlines validation strategies, and examines case studies demonstrating successful implementation. The integration of RMMs, when properly validated, not only supports compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) but also strengthens risk management and real-time decision-making in pharmaceutical environments.

ACCELERATING PRODUCT AVAILABILITY THROUGH AI-POWERED SOLID-PHASE CYTOMETRY FOR RAPID MICROBIOLOGICAL TESTING

Jonathan Macron

Redberry, Strasbourg, France

Ensuring the sterility of pharmaceutical products remains a critical step prior to release, particularly for sterile and short shelf-life products such as advanced therapy medicinal products (ATMPs). Traditional sterility tests, based on incubation in culture media for 14 days, delay product availability and increase the risk of batch discards due to time constraints.

Redberry introduces a solution based on Solid Phase Cytometry, enabling microbiological sterility testing in just 4 days and Bioburden testing within a few hours. The sensitivity of the method, combined with its simplicity and high level of automation, supports early decision-making in batch release processes.

We present the primary validation results obtained with model microorganisms under pharmaceutical-grade test conditions, highlighting the performance, robustness, and detection limits of the system. Our data support the feasibility of a 4-day sterility test with equivalent assurance of sterility compared to compendial methods, in line with current regulatory expectations.

By significantly shortening the time to results, Redberry's method offers an opportunity to accelerate product release, reduce inventory costs, and improve patient access to critical therapies. The presentation will also discuss how this platform can be integrated into existing microbiological control workflows and the regulatory pathway toward adoption as a rapid microbiological method.

VALIDATION AND IMPLEMENTATION OF AN ATP BASED METHOD BY USING THE CELSIS® SYSTEM FOR RAPID STERILITY TEST APPLICATION

Angelamaria Di Lauri

Co-authors: **Elisabetta Fanti, Simone Bego, Ornella Finocchiaro, Santa Fabiano**
Microbiological Laboratory, QC Department, Merck, Guidonia Montecelio (Roma)

Sterility testing is a Good Manufacturing Practice (GMP) requirement that ensures products are free from viable microorganisms before being administered to patients. Contamination in injectable products can lead to drug degradation, reduced potency,

and expose patients to harmful pathogens, increasing the risk of infections or sepsis. In response to the encouragement given by the health authorities to use rapid methods, Merck company decided to invest in a Rapid Sterility Test based on microbial ATP detection using the Celsis® System (Charles River). This method allows for faster detection, enhancing product release timelines and lowering costs related to contamination issues. Additionally, it ensures compliance with data integrity and 21 CFR Part 11 requirements.

The method validation was performed in accordance with PDA TR33, Ph. Eur. 2.6.1, Ph. Eur. 5.1.6, USP <71>, USP <1223>, EU Annex 1, EU Annex 15, and ICH Q2 (R1, verifying the criteria required for qualitative methods, both without product (primary validation) and in the presence of products (product validation). To simulate contamination, two microorganisms were selected as worst-case scenarios in terms of early detectability: *C. acnes*, a slow-growing skin microorganism known for its long replication times, and stressed *M. luteus*, an environmental isolate that exhibits slower growth after heat shock exposure. The results showed that the testing timeline can be shortened from 14 to 7 days, enabling early detection of non-conforming results, preventing prolonged filling line shutdowns, and reducing lead time. Rapid testing also speeds up deviation investigations, facilitating quicker closure and product release.

The required microorganisms were spiked at three different concentrations (0.1 CFU, 1 CFU, and 10 CFU), defining 1 CFU as the Limit of Detection (LOD). The results obtained with the alternative method were compared with those of the compendial method after 14 days of incubation, demonstrating equivalency, defined as non-inferiority (>80%). In conclusion, implementing rapid sterility testing enhances QC processes by providing an objective, automated read-out, reducing human errors, and eliminating visual inspections. Additionally, it detects contamination through ATP, even when microbial growth is insufficient to cause turbidity, and benefits samples with turbidity due to their matrix.

DAL LABORATORIO AL MERCATO: NUOVE FRONTIERE DELLA MICROBIOLOGIA RAPIDA DAL LABORATORIO AL MERCATO: NUOVE FRONTIERE DELLA MICROBIOLOGIA RAPIDA

Mariella Piredda

Eurofins BPT Italy, Vimodrone, Milano

Le normative che regolano le produzioni farmaceutiche sono molto rigide e stabiliscono requisiti stringenti soprattutto sui test microbiologici dei prodotti finiti.

Tuttavia, è in essere un cambiamento rivoluzionario sostenuto e agevolato dalle normative che riguarda il concetto del PAT (Process Analytical Technology).

L'FDA afferma che "quality should not be tested into products but it should be built-in or should be by design" ovvero la qualità di un prodotto farmaceutico non dovrebbe essere analizzata ma integrata, progettata e costruita; un approccio promosso e sostenuto anche da EMA chiedendo quindi ai produttori di misurare e controllare gli attributi critici di qualità (CQA – Critical Quality Attributes) in tempo reale, procedendo con il QC (Quality Control) continuo e una qualità pensata e progettata dei prodotti farmaceutici (QbQ Quality by Design).

Questo panorama in evoluzione crea un ambiente favorevole all'implementazione di metodi microbiologici rapidi (RMM), perché offrono risultati tempestivi e cruciali sia per il rilascio dei prodotti che per il monitoraggio continuo del processo, superando i limiti delle tecniche microbiologiche in coltura tradizionali.

A seguito della convalida sul prodotto conclusa con successo, i metodi microbiologici rapidi potrebbero essere implementati all'interno dell'industria farmaceutica come metodi alternativi ai test microbiologici convenzionali perché sono più veloci e più accurati, e potrebbero essere utilizzati per un'ampia gamma di applicazioni come, per esempio, i test di sterilità, il monitoraggio ambientale, l'analisi dell'acqua di grado farmaceutico e molti altri.

SALA DEL FARO



Medical Device
Services

DISPOSITIVI MEDICI – CONTAMINANTI SOTTO PROCESSO: QUESTIONE DI FABBRICAZIONE?

FINALITÀ DEL WORKSHOP

La fabbricazione dei dispositivi medici richiede la **selezione di materiali di alta qualità** e un **monitoraggio rigoroso** di ogni fase della produzione per garantire la sicurezza, in conformità con la norma ISO 10993-1. La validazione della **pulizia nei dispositivi medici è essenziale** per prevenire reazioni avverse, concentrandosi sulla rimozione di contaminanti che potrebbero compromettere la sicurezza del dispositivo.

È dunque fondamentale seguire **linee guida** consolidate includendo documentazione dettagliata dei metodi di pulizia, la scelta dei detergenti appropriati e la verifica dell'efficacia della pulizia attraverso test specifici. Una caratterizzazione chimica dettagliata secondo la norma ISO 10993-18 permette di analizzare adeguatamente i residui dei processi, sfruttando tecniche analitiche come la Cromatografia Liquida e la Spettrometria di Massa.

I risultati ottenuti, devono essere valutati con un'analisi del rischio tossicologico. Sono noti nel settore farmaceutico parametri come il PDE (Permitted Daily Exposure) e il MACO (Maximum Allowable Carryover) per garantire la sicurezza dei pazienti e la conformità alle normative. Nel campo dispositivi medici, le regole sono leggermente diverse, parlando di **Esposizione Tollerabile** (TE) relativo alla popolazione esposta clinicamente al dispositivo.

Un approccio integrato che combina le pratiche del settore farmaceutico con le specificità dei dispositivi medici assicura la sicurezza e l'efficacia dei prodotti finali.

PROGRAMMA

Moderatore: • Antonella Mamoli – AFI

Co-moderatori: • Roberta Gentilini – Business Development – Eurofins Medical Devices Services
• Daniele Lioi – Senior Consultant and Business Unit Manager – Eurofins Medical Devices Services

09.00 – 10.00 **Registrazione dei partecipanti**

10.00 – 10.10 **Introduzione ai topic e presentazione degli speaker del workshop**

- Antonella Mamoli – AFI
- Daniele Lioi – Senior Consultant, Medical Devices – Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy

10.10– 10.30 **Fabbricazione di dispositivi medici a base di sostanze e nuova ISO 10993-1: un approccio strategico alla gestione del rischio biologico**

- Martina Danesi – Consultant, Medical Devices – Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy

10.30 – 10.50 **Cleaning Validation per i Dispositivi Medici: approcci, sfide e differenze con il settore farmaceutico**

- Daniele Zarini – BioPharma Senior Consultant and Team Leader – Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy

- 10.50 – 11.10 **Dispositivi medici a base di sostanze e il loro processo di fabbricazione: come si trattano in laboratorio?**
- Linda Turnu – Lab Manager E&L Chemical Lab Medical Device – Eurofins BioPharma Product Testing Italy
- 11.10 – 11.30 **Valutazione del Rischio Tossicologico Post-Pulizia dei Residui di Processo: Metodologia e Misure di Controllo**
- Daniele Lioi – Senior Consultant – Medical Devices and Business Unit Manager- Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy
- 11.30 – 12.00 **La Tossicologia nella Cleaning Validation nel Settore Farmaceutico: PDE, MACO e Gestione del Worst Case**
- Daniele Zarini – BioPharma Senior Consultant and Team Leader – Eurofins Regulatory & Consultancy
- 12.00 – 12.30 **Q&A e conclusione dei lavori**
- 13.30 **Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva**
- 12.30 – 14.00 *Colazione di lavoro*

FABBRICAZIONE DI DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE E NUOVA ISO 10993-1: UN APPROCCIO STRATEGICO ALLA GESTIONE DEL RISCHIO BIOLOGICO

Martina Danesi

Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy, Vimodrone (MI)

Nel processo di fabbricazione dei dispositivi a base di sostanze, è essenziale selezionare materiali di alta qualità e monitorare rigorosamente ogni fase della produzione per garantire la sicurezza del prodotto finale. La norma ISO 10993-1 fornisce linee guida per la valutazione biologica dei dispositivi medici, richiedendo una caratterizzazione chimica dettagliata dei materiali e test di biocompatibilità sul dispositivo finito e sterilizzato. La nuova versione della ISO 10993-1 introduce un maggiore focus sulla gestione del rischio biologico.

I produttori devono adottare un approccio sistematico basato sul rischio, considerando la natura e la durata del contatto del dispositivo con il corpo umano, per identificare e mitigare i potenziali rischi biologici associati ai dispositivi medici. In questo contesto, la caratterizzazione dei materiali e del processo di fabbricazione sono cruciali per individuare e mitigare tali rischi.

Per prepararsi agli impatti della nuova versione della ISO 10993-1, i produttori possono trarre vantaggio dagli standard già stabiliti nel campo farmaceutico, come le buone pratiche di fabbricazione (GMP) e la gestione del rischio qualità (QRM). Questi standard forniscono un quadro di riferimento utile per garantire la sicurezza dei dispositivi medici, facilitando la conformità alle nuove normative.

CLEANING VALIDATION PER I DISPOSITIVI MEDICI: APPROCCI, SFIDE E DIFFERENZE CON IL SETTORE FARMACEUTICO

Daniele Zarini

Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy, Vimodrone (MI)

La cleaning validation nei dispositivi medici è essenziale per garantire che strumenti e attrezzature vengano correttamente pulite, prevenendo reazioni avverse e problemi di biocompatibilità a causa di sostanze estranee al dispositivo. Inoltre, un dispositivo pulito è essenziale per una sterilizzazione efficace. Per questo, il processo di pulizia è un passaggio chiave dell'intero processo produttivo.

Durante lo speech, verrà analizzata l'importanza della cleaning validation nel contesto dei dispositivi medici, con focus sulle tecniche di validazione più efficaci e sulle sfide pratiche. Un aspetto cruciale approfondito sarà la differenza tra il settore farmaceutico e quello dei dispositivi medici. Se nel primo, la validazione si concentra principalmente sulla rimozione di residui derivanti dal prodotto lavorato sulle linee (cross-contamination), nel secondo, il focus è sulla rimozione di contaminanti che potrebbero comprometterne l'integrità e la sicurezza, come residui microbiologici, detergenti o residui dei materiali di lavorazione.

Verranno inoltre esplorati gli approcci normativi e i test specifici utilizzati nei due settori, evidenziando come le esigenze e le richieste normative differiscano in funzione del tipo di prodotto e dell'utilizzo previsto. L'obiettivo finale sarà quello di offrire un quadro chiaro e pratico dei migliori approcci per una gestione efficace della cleaning validation nei dispositivi medici.

DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE E IL LORO PROCESSO DI FABBRICAZIONE: COME SI TRATTANO IN LABORATORIO?

Linda Turnu

Eurofins Medical Device Services, Vimodrone (MI)

Il processo di fabbricazione dei dispositivi medici a base di sostanze richiede un'attenta valutazione secondo la norma ISO 10993-18, che fornisce un quadro per la caratterizzazione chimica dei materiali. Questa norma è fondamentale per identificare e quantificare i costituenti chimici, valutando i rischi biologici associati.

Le tecniche analitiche giocano un ruolo cruciale nella valutazione delle impurezze. È essenziale utilizzare metodi consolidati nel settore farmaceutico, come la Cromatografia Liquida (LC) associata alla Spettrometria di Massa (MS) per la determinazione di composti non-volatili, la Gas Cromatografia (GC) associata alla MS per la determinazione di composti semi-volatili e volatili oppure la MS a Plasma Accoppiato Induttivamente (ICP) per la determinazione dei metalli. Queste tecniche analitiche, avendo un approccio complementare tra loro, garantiscono specificità oltre che ad una elevata sensibilità.

Tuttavia, bisogna considerare le differenze tra i dispositivi medici ed i farmaci, come l'uso di solventi di estrazione specifici, la selezione delle tecniche analitiche più appropriate e l'approccio più indicato (targeted o untargeted).

L'Analytical Evaluation Threshold (AET) è il parametro chiave per determinare i livelli di impurezze accettabili. L'AET definisce la soglia al di sopra della quale le impurezze devono essere identificate e quantificate in modo da consentire una precisa valutazione tossicologica.

Infine, è importante adottare un approccio integrato che combini le migliori pratiche del settore farmaceutico con le specificità dei dispositivi medici, garantendo così la sicurezza e l'efficacia dei prodotti finali.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO POST-PULIZIA DEI RESIDUI DI PROCESSO: METODOLOGIA E MISURE DI CONTROLLO

Daniele Lioi

Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy, Vimodrone (MI)

Sebbene non esista ad oggi una normativa che raccomandi l'identificazione preliminare dei residui di processo per i dispositivi medici (MD), sarebbe buona norma per i fabbricanti intervenire tempestivamente nella loro identificazione e valutazione già nel corso della valutazione della biocompatibilità.

L'identificazione dei residui possibilmente rimanenti sulla superficie di un MD, come detergenti o loro prodotti di degradazione, può essere svolta già a livello del Piano di Valutazione Biologica (BEP).

In seguito, una valutazione puntuale della tossicità di tali residui potrà fornire in uscita un limite tossicologico di Esposizione Tollerabile (TE) relativo alla popolazione esposta clinicamente al MD.

Tale limite potrà essere utilizzato nel corso di una indagine chimica volta alla quantificazione di tali residui, che, se presenti al di sotto di esso non rappresenteranno un rischio significativo per la salute umana.

Sulla base della valutazione del rischio, potrebbe essere opportuno implementare misure di controllo per mitigare i rischi identificati e ciò potrebbe anche richiedere: l'incremento dei passaggi di pulizia, la sostituzione di prodotti utilizzati nel corso del processo o una modifica del processo di pulizia del MD.

LA TOSSICOLOGIA NELLA CLEANING VALIDATION NEL SETTORE FARMACEUTICO: PDE, MACO E GESTIONE DEL WORST CASE

Daniele Zarini

Eurofins Regulatory & Consultancy Services Italy, Vimodrone (MI)

Nel corso di questo intervento, esploreremo il ruolo fondamentale della tossicologia all'interno della Cleaning Validation nel settore farmaceutico, un aspetto cruciale per garantire la sicurezza dei pazienti. Discuteremo come la valutazione del rischio chimico, attraverso parametri come il PDE (Permitted Daily Exposure) e il MACO (Maximum Allowable Carryover), sia essenziale per determinare i limiti accettabili di residui nei prodotti farmaceutici. In particolare, il PDE indica la dose giornaliera massima di principio attivo che un paziente può assumere senza rischi, mentre il MACO stabilisce la quantità massima di principio attivo che può essere trasferita da un processo all'altro senza compromettere la salute del paziente.

Durante lo speech, approfondiremo anche come affrontare il worst case, ovvero il scenario di contaminazione incrociata più critico, e le strategie necessarie per gestirlo, adottando rigorosi protocolli di pulizia e controllo.

Concluderemo evidenziando come un approccio tossicologico integrato non solo garantisca la sicurezza e la qualità del prodotto finale, ma sia anche fondamentale per rispettare le normative del settore farmaceutico, assicurando al contempo l'efficacia del trattamento per i pazienti.

SALA DEL PARCO 1



**SIAMO IN POSSESSO DI UN DATO CLINICO DI «QUALITÀ»
PERTINENTE ALLA DESTINAZIONE D'USO
DEL DISPOSITIVO MEDICO?
STRUMENTI PER OTTENERLO NEL PRE E POST MARKET**

FINALITÀ DEL WORKSHOP

La qualità del dato clinico rappresenta un elemento cruciale per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un dispositivo medico in relazione alla sua destinazione d'uso e ai benefici clinici associati. Un dato clinico di qualità deve essere affidabile, riproducibile e pertinente, oltre a rispettare i requisiti normativi e metodologici. La raccolta di questi dati deve avvenire attraverso studi rigorosamente pianificati, sia nella fase pre-market che post-market, per garantire evidenze solide a supporto delle prestazioni del dispositivo.

Durante il workshop, **verranno esaminati i principali aspetti normativi e metodologici** necessari per una corretta progettazione della raccolta di dati clinici. Particolare attenzione sarà dedicata alla **selezione del disegno di studio** più appropriato, alla **scelta della popolazione da coinvolgere** e alla **gestione dei dati raccolti**. L'integrazione di strategie di raccolta dati nel ciclo di vita del dispositivo è fondamentale per rispondere ai requisiti di conformità e per migliorare l'affidabilità delle evidenze scientifiche.

Un focus specifico sarà dedicato all'analisi di un **case study relativo a un dispositivo a base di sostanze**, che consentirà ai partecipanti di applicare concretamente i concetti discussi, facilitando la comprensione delle sfide e delle soluzioni pratiche nella raccolta di dati clinici di qualità.

PROGRAMMA

Moderatori:

- Lorenzo Cottini – AFI
- Fabio Tommasi Rosso – CEO – FTR Advisor

09.00 – 10.00

Registrazione dei partecipanti

10.00 – 10.10

Saluti ed introduzione

- Lorenzo Cottini – AFI
- Fabio Tommasi Rosso – CEO – FTR Advisor

10.10 – 10.30

Il contesto

- Fabio Tommasi Rosso – CEO – FTR Advisor

10.30 – 11.15

Indagine clinica e post market: a cosa fare attenzione per ottenere dati clinici di qualità

- Marianna Mastroroberto – Clinical Expert Manager – Kiwa Cermet Italia

11.15 – 12.00

Case study: come progettare un dato clinico di qualità nel pre-market per un dispositivo medico a base di sostanze

- Roberta Guarrera – Head of Operations – FTR Advisor

12.00 – 12.30

Q&A e conclusione dei lavori

- Alessia Frabeti – Medical Devices Division Manager – Kiwa Cermet Italia
- Marianna Mastroroberto – Clinical Expert Manager – Kiwa Cermet Italia
- Roberta Guarrera – Head of Operations – FTR Advisor
- Fabio Tommasi Rosso – CEO – FTR Advisor

13.30

Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva

12.30 – 14.00

Colazione di lavoro

IL CONTESTO

Fabio Tommasi Rosso

FTR Advisor, Catania

Con l'entrata in vigore del Regolamento (UE) 2017/745, è cresciuta l'attenzione verso la sorveglianza post-market e la generazione continua di evidenze cliniche anche dopo l'immissione in commercio. I dati pre-market o le pubblicazioni scientifiche esistenti di prodotti simili non sono più sufficienti, o forse non lo sono mai stati. In questo contesto, i fabbricanti di dispositivi medici operano in un ambiente sempre più complesso in quanto ottenere dati di qualità, evidenze solide, aggiornate e scientificamente validate, richiede una strategia strutturata e multidimensionale.

La generazione di evidenze cliniche post-commercializzazione non è solo un requisito normativo, ma è anche un investimento strategico.

INDAGINE CLINICA E POST MARKET: A COSA FARE ATTENZIONE PER OTTENERE DATI CLINICI DI QUALITÀ

Marianna Mastroroberto

Kiwa Cermet Italia, Bologna

La gestione dei dati clinici nel contesto post-market è un elemento cruciale per garantire la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi medici, in particolare alla luce delle normative del **Medical Device Regulation (MDR)** 2017/745. Questa presentazione esplorerà le sfide e le criticità nella progettazione e conduzione di **indagini cliniche post-market (PMCF)**, con un focus sulle **evidenze cliniche di qualità** necessarie per mantenere la conformità e aggiornare il **Clinical Evaluation Report (CER)**. Verranno analizzati gli aspetti chiave della **qualità dei dati** (completezza, accuratezza, verificabilità), i requisiti normativi (ISO 14155, MDCG 2020-6/7) e le **fonti di dati** disponibili, inclusi studi clinici, registri e real-world evidence. Particolare attenzione sarà dedicata ai **dispositivi legacy**, che presentano sfide aggiuntive nella raccolta di evidenze cliniche. Durante la sessione verranno discussi errori comuni nella progettazione dei PMCF, come la selezione di endpoint poco definiti o campioni insufficienti, e fornite linee guida pratiche per migliorare la qualità dei dati raccolti, garantendo una sorveglianza post-market efficace e allineata ai requisiti regolatori.

CASE STUDY: COME PROGETTARE UN DATO CLINICO DI QUALITÀ NEL PRE-MARKET PER UN DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI SOSTANZE

Roberta Guarrera

FTR Advisor, Catania

Progettare un dato clinico di qualità nel pre-market per un dispositivo medico a base di sostanze richiede un approccio sistematico e strutturato, basato su passaggi chiave:

- 1. Definizione degli obiettivi dello studio:** stabilire chiaramente gli obiettivi clinici, le ipotesi di studio, i criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti, e gli endpoint clinici.
- 2. Pianificazione dello studio clinico:** redigere il protocollo clinico dettagliato che descriva il disegno dello studio, le procedure, i metodi di raccolta dei dati e le analisi statistiche previste, conformemente alle normative vigenti, come il Regolamento (UE) 2017/745 (MDR) sui dispositivi medici e la UNI EN ISO 14155:2025.

3. Selezione dei centri di studio e dei ricercatori: scegliere i centri clinici e i ricercatori qualificati con esperienza nella gestione di studi clinici e le risorse necessarie per condurre lo studio in modo efficace per garantire la qualità dei dati raccolti.

4. Raccolta e gestione dei dati: utilizzare sistemi di gestione dei dati elettronici (EDC) per garantire l'integrità e la sicurezza dei dati. Monitorare regolarmente i dati raccolti per identificare e correggere eventuali bias.

5. Analisi dei dati: pianificare l'analisi statistica in anticipo e farla condurre da biostatistici esperti, utilizzando metodi appropriati per garantire risultati validi e affidabili.

6. Documentazione e reportistica: assicurarsi che la documentazione sia completa e accurata, includendo tutti i dati raccolti, le analisi condotte e i risultati ottenuti. Redigere report clinici in conformità con le linee guida internazionali.

7. Valutazione della sicurezza e delle prestazioni: dimostrare che il dispositivo sia sicuro ed efficace per l'uso previsto, valutando rischi e benefici e assicurando la conformità ai requisiti normativi.

8. Considerazioni specifiche per dispositivi a base di sostanze: dimostrare l'equivalenza, per i dispositivi a base di sostanze, con dispositivi già esistenti o utilizzare la letteratura scientifica per analizzare i singoli ingredienti.

Questi passaggi sono fondamentali affinché si possa costruire uno studio clinico di qualità che fornisca dati robusti e affidabili per supportare la commercializzazione di un dispositivo medico a base di sostanze.

SALA DEL PARCO 2



Informed decisions
for better process.

IL CAMBIO DI PASSO NECESSARIO PER INTEGRARE I COMBINATION PRODUCT NELL'AZIENDA FARMACEUTICA

FINALITÀ DEL WORKSHOP

"Combination product" è il termine usato da FDA per identificare le possibili combinazioni di farmaci, prodotti biologici e Medical Device, che possono essere immesse sul mercato: i requisiti per la loro registrazione in US sono ormai noti da tempo. A livello europeo, al contrario, le combinazioni di farmaco e dispositivo sono state regolamentate solo a seguito dell'introduzione del Medical Device Regulation (MDR 2017/745), con la declinazione dell'Art. 117 in specifiche Questions and Answers e linee guida che dettagliano le richieste correnti per questi prodotti.

L'azienda farmaceutica che produce questi prodotti si trova quindi ad affrontare nuove richieste e nuovi contesti con la necessità di un forte cambio di passo per produrre e registrare questi prodotti. Il workshop di PTM si propone di **offrire una overview basata sull'esperienza** fatta in questi anni con diversi clienti. Dopo un'introduzione delle attuali richieste per questi prodotti, i temi trattati spazieranno dalle **problematiche relative allo sviluppo** e al **Quality System** fino alla **interazione** con i supplier esterni e agli **impatti** sull'organizzazione.

PROGRAMMA

Moderatori:	- Sveva Sanzone –AFI – Biogen Italia - Paolo Mazzoni – PTM Consulting
09.00 – 10.00	Registrazione dei partecipanti
10.00 – 10.10	Saluti ed introduzione - Sveva Sanzone –AFI – Biogen Italia - Paolo Mazzoni – PTM Consulting
10.10 – 10.50	How to maximize the Likelihood of Regulatory Approval for Novel Drug-Device Combination Products Lucia Furlattini – Design Controls Manager – Global Technical Development Chiesi Farmaceutici
10.50 – 11.25	Uno nessuno e centomila Combination Product: identificazione della strategia, nuove competenze e impatti sul QMS - Lorena Muggetti – Head of Pharmaceutical Technology/ Drug Development – Recordati - Edoardo Mora – Managing Consultant – PTM Consulting
11.25 – 11.55	Design Control and Combination Product: a primary container case study - Jessica Rocco – Product Development Technical Leader – Stevanato Group - Alessandro Morandotti – Director Product Development Drug Containment Solutions – Stevanato Group
11.55 – 12.20	DDCP, MDR Art. 117, NB Op, Integrale, Cross-labeled: il punto di vista regolatorio Giovanni De Paolini – CEO – QA&RA Senior Consultant – Velferd
12.20 – 12.30	Q&A e conclusione dei lavori - Sveva Sanzone –AFI – Biogen Italia - Paolo Mazzoni – PTM Consulting
13.30	Inaugurazione del 64° Simposio AFI all'ingresso dell'area espositiva
12.30 – 14.00	Colazione di lavoro

HOW TO MAXIMIZE THE LIKELIHOOD OF REGULATORY APPROVAL FOR NOVEL DRUG-DEVICE COMBINATION PRODUCTS

Lucia Furlattini

Chiesi Farmaceutici

Le combinazioni di prodotti intese come prodotti che prevedono una componente medicinale e un dispositivo per la delivery della formulazione sono da tempo presenti nel mercato.

I "Combination product", termine con cui questi prodotti sono riconosciuti e regolamentati nel mercato US da FDA, per lungo tempo non hanno avuto un chiaro corrispondente a livello europeo. Infatti, a livello europeo, le combinazioni di farmaco e dispositivo sono state regolamentate solo a seguito dell'introduzione del Medical Device Regulation (MDR 2017/745), con la declinazione dell'Art. 117 in specifiche Questions and Answers e linee guida che dettagliano le richieste correnti per questi prodotti.

L'intervento si pone l'obiettivo di presentare la definizione di prodotto combinato a livello americano ed europeo soffermandosi sul frame regolatorio applicabile e sui requisiti di qualità presenti nelle due aree geografiche. A partire dalla definizione, verranno forniti esempi di questi prodotti per chiarire la complessità di questa famiglia. Inoltre, verranno presentati ad alto livello i punti di attenzione per costruire una strategia di successo a partire dal design, passando per la verifica, fino alla autorizzazione all'immissione in commercio.

UNO NESSUNO E CENTOMILA COMBINATION PRODUCT: IDENTIFICAZIONE DELLA STRATEGIA, NUOVE COMPETENZE E IMPATTI SUL QMS

Lorena Muggetti

Recordati

Edoardo Mora

PTM Consulting

Quale direzione strategica muove l'introduzione di un Combination Product (CP) all'interno di un'azienda farmaceutica: il vantaggio competitivo attraverso la differenziazione, un nuovo potenziale portfolio di prodotti di questa natura, oppure uno sviluppo one-off allo scopo di penetrare un mercato nuovo?

E quale strategia di sviluppo della componente Medical Device (MD) è opportuno portare avanti: acquisto off-the-shelf, customizzazione di un prodotto esistente oppure sviluppo ex novo di un Medical Device proprietario?

Agli occhi della CMC, queste condizioni al contorno danno luogo a sfide culturali ed organizzative da mettere a fuoco e da affrontare a una a una, quali:

- costruzione di un team di sviluppo MD per presidiare ambiti Development, Quality e Regulatory,
- adattamento della prospettiva (combinare il target disease con il target user) ed allineamento della terminologia,
- integrazione e coordinamento del piano di sviluppo del Drug product (DP) con quello Medical ed il reciproco impatto l'uno sull'altro,
- implementazione di nuovi strumenti della Qualità.

L'intervento presenterà una overview di questi aspetti a partire dal caso reale di un Combination Product che presenta una componente device customizzata prevedendo uno sviluppo in outsourcing.

DESIGN CONTROL AND COMBINATION PRODUCT: A PRIMARY CONTAINER CASE STUDY

Jessica Rocco

Stevanato Group

Alessandro Morandotti

Stevanato Group

Le Pre-Fillable Syringes, pur non essendo generalmente classificate come dispositivi medici in molte giurisdizioni a livello globale, possono essere considerate come "prodotti combinati" quando vengono utilizzate per contenere farmaci destinati alla somministrazione che rappresentano il Primary Mode of Action.

In tali casi, queste siringhe devono essere sottoposte alle stesse rigorose procedure di controllo del design (Design Control) previste per i dispositivi medici veri e propri, in quanto il loro utilizzo coinvolge direttamente la sicurezza e l'efficacia del trattamento farmacologico.

Il processo di Design Control applicato alle Pre-Fillable Syringes include una valutazione attenta di numerosi fattori, come la stabilità del prodotto durante l'intero ciclo di vita fino alla sua performance nelle fasi di somministrazione del farmaco.

Questo processo richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge strettamente l'ingegneria e il design del prodotto, gli studi chimico-fisici, il Risk Management, nonché un'attenta osservanza delle normative regolatorie e degli standard internazionali. L'intervento si pone l'obiettivo di illustrare l'approccio adottato nello sviluppo di alcuni requisiti critici per un contenitore primario, seguendo le procedure di Design Control.

DDCP, MDR ART. 117, NB OP, INTEGRALE, CROSS-LABELED: IL PUNTO DI VISTA REGOLATORIO

Giovanni De Paolini

Velferd

A seguito dell'entrata in vigore del Medical Device Regulation (MDR, Regulation 2017/745), per alcuni prodotti farmaceutici che presentano un sistema di delivery (es. prodotti ad uso inalatorio quali i pMDI o prodotti ad uso parenterale, quali le siringhe pre-riempite), le richieste per l'autorizzazione al commercio hanno subito importanti modifiche: tali modifiche si originano a partire dall'Art. 117 dell'MDR e sono declinate in specifici documenti di Questions and Answers e linee guida.

Il risultato è che i Drug-Device Combination Product (DDCP) coinvolti necessitano, al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio, una revisione della documentazione specifica del DCP (Device Constituent Part) da parte di un Organismo Notificato, al fine di ottenere una Notified Body Opinion (NBOp) che dovrà essere inserita nel CTD. Tale requisito è obbligatorio non solo per i nuovi prodotti ma anche per quelli autorizzati che subiscono change maggiori sulla parte device.

Il panorama e le richieste aggiornate sono estremamente variegate e complesse: è quindi fondamentale conoscere e comprendere i nuovi temi e i nuovi requisiti regolatori.

Dopo una piccola panoramica introduttiva sugli attuali requisiti, l'intervento mira a presentare tramite alcuni esempi reali, le lesson-learned e le difficoltà incontrate nei nuovi percorsi registrativi, mirando a condividere l'esperienza acquisita e i focus principali della documentazione da presentare.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



64

SIMPOSIO AFI
RIMINI 11-12-13
GIUGNO 2025

MERCOLEDÌ
11 GIUGNO • POMERIGGIO

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Giorgio Bruno – Presidente AFI
Benvenuto e apertura del Simposio
 - Lucio Poma – Capo economista Nomisma
Keynote speech (*ingresso libero*)
Le trasformazioni nel mondo della salute
- Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE I

NUOVI ADEMPIMENTI E CASI REALI NELLA SOSTENIBILITÀ DEL MONDO FARMACEUTICO: SFIDE E OPPORTUNITÀ

Sala del Castello 1

- 15.15 - 15.30 **Presentazione del GdS Energia & Sostenibilità**
- Pierfelice Ferrari – AFI
- Moderatore:** • Pierfelice Ferrari – AFI
- 15.30 - 16.10 **Prossimi adempimenti CSRD, ESRS a carico delle imprese con riferimento particolare alla doppia materialità**
- Ettore Piantoni – CEN and CENELEC – JTC14
- 16.10 - 16.30 **La revisione 2024 dell'ERA (Environmental Risk Assessment) e la sua applicazione nel settore del farmaco**
- Ivo Caldera – AFI
 - Piero Iamartino – AFI – EIPG
- 16.30 - 17.15 **Coffee break**
- 17.15 - 17.45 **Net zero (scopo 1, 2 e 3): obiettivi di sostenibilità e case studies del gruppo Chiesi**
- Elisa Bandini – Chiesi Farmaceutici
- 17.45 - 18.15 **GSK sustainability ambition. From innovation to impact: unlocking the full potential of renewables in pharma**
- Ilaria Lo Presti – Glaxosmithkline
- 18.15 - 18.45 **LIFE-GREENAPI: innovazione e sostenibilità nella produzione chimico-farmaceutica - L'esperienza di Angelini Pharma**
- Anna Codazzi – Angelini Pharma
 - Tommaso Iacoangeli – Angelini Pharma
- 18.45 - 19.00 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 20.00 **WHITE&BLUE Beach Party presso la Spiaggia del Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**

> bluenext << adiuto >

PROSSIMI ADEMPIMENTI CSRD, ESRS A CARICO DELLE IMPRESE CON RIFERIMENTO PARTICOLARE ALLA DOPPIA MATERIALITÀ

Ettore Piantoni

JTC 14 CEN CENELEC, Milano (MI)

Nella presentazione vengono presentati i principali aspetti e requisiti della Tassonomia, della direttiva CSRD per quanto riguarda la rendicontazione di sostenibilità delle imprese, della CSDDD relativa al dovere di diligenza delle imprese ai fini della sostenibilità e degli ESRS relativi ai principi di rendicontazione di sostenibilità delle organizzazioni.

La recente pubblicazione della proposta del pacchetto Omnibus da parte della Commissione per semplificare gli adempimenti, potrebbe modificare l'impatto da obbligazioni cogenti a volontarie, confermando tuttavia che tali riferimenti costituiscono delle buone regole di gestione manageriale che hanno dimostrato di creare valore.

LA REVISIONE 2024 DELL'ERA (ENVIRONMENTAL RISK ASSESMENT) E LA SUA APPLICAZIONE NEL SETTORE DEL FARMACO

Ivo Caldera

AFI

Le molecole attive, che costituiscono i farmaci, sono in grado di esercitare effetti benefici, ma anche tossici. Per questo devono essere trattate come una classe di inquinanti ambientali ubiquitari, che possono contaminare l'ambiente da fonti diffuse: pazienti sottoposti a terapia, smaltimento improprio dei farmaci inutilizzati o scaduti ecc. Nella maggior parte dei casi, gli impianti di depurazione delle acque di scarico non sono in grado di degradare le molecole molto complesse presenti nei farmaci, che pertanto si disperdono nelle acque superficiali e costiere. A seconda delle loro caratteristiche, le molecole attive possono degradarsi rapidamente, oppure persistere a lungo ed interagire con gli organismi acquatici. In qualche caso possono avere una persistenza fino a 20 anni ed accumularsi nell'ambiente fino a raggiungere concentrazioni biologicamente attive: in alcuni casi sono ancora rilevabili in fiumi e/o laghi di paesi in cui il farmaco corrispondente non è più in uso da anni.

La guideline EMA sull'Environmental Risk Assessment (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2), emanata nel 2006 si era proposta di limitare l'impatto ambientale conseguente all'immissione sul mercato ed all'impiego dei medicinali per uso umano, rendendo obbligatoria la valutazione del rischio ambientale per tutte le nuove registrazioni, indipendentemente dalla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio (centrale o nazionale) presentate nell'UE. Dopo 18 anni dalla prima edizione e sull'onda della sempre maggiore attenzione al tema della sostenibilità, nel 2024 l'EMA ha pubblicato ben due revisioni della guideline, una il 15/02 ed una il 22/08) della "Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use". La revisione della guideline presenta numerose novità, tra le quali le modalità di conduzione degli studi per la valutazione del rischio ambientale che, delineate nel 2006, sono state riviste e aggiornate nella nuova revisione.

Il Gruppo di Studio AFI Sicurezza e Igiene Ambientale, proseguendo l'impegno formativo su questo tema, per il quale aveva organizzato una giornata di studio nel 2019 e realizzato due monografie, pubblicate nei volumi XV e XVI delle BPF AFI, in una nuova monografia, pubblicata quest'anno approfondisce i contenuti della revisione 2024 della linea guida ERA, con particolare riferimento alle novità introdotte nella revisione ed all'impatto sulle aziende farmaceutiche. Saranno illustrati e commentati i principali adempimenti necessari a predisporre la documentazione necessaria da presentare alle Autorità Regolatorie (in sede di richiesta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio di un nuovo farmaco o per modifiche ai farmaci esistenti), per dimostrare di aver provveduto esaustivamente alla valutazione del rischio ambientale ed adottato le misure di prevenzione previste. Per completare l'approfondimento sul tema, nella presentazione sono richiamati i significativi riferimenti alla valutazione del rischio ambientale contenuti nella bozza della nuova direttiva farmaci (COM(2023) 192 final, 2023/0132 (COD) del 26/04/2023), attualmente in attesa di essere pubblicata nella versione finale.

NET ZERO (SCOPO 1, 2 E 3): OBIETTIVI DI SOSTENIBILITÀ E CASE STUDIES DEL GRUPPO CHIESI

Elisa Bandini

Chiesi Farmaceutici Spa, Parma (PR)

La presentazione si concentra sugli obiettivi di sostenibilità e sui case studies del gruppo Chiesi, con particolare attenzione al raggiungimento del Net Zero per le emissioni di gas serra (GHG).

La roadmap di Chiesi per il Net Zero prevede la riduzione delle emissioni di Scope 1 e 2 del 90% entro il 2030 rispetto al 2019, e delle emissioni di Scope 3 del 90% entro il 2035, con riduzione delle emissioni residue. La strategia di mitigazione di Chiesi segue un approccio gerarchico: evitare, ridurre, sostituire e rimuovere.

L'obiettivo principale è proteggere il pianeta e minimizzare l'impatto negativo delle attività aziendali. Chiesi ha aderito al Carbon Disclosure Project (CDP) per una trasparenza nella rendicontazione delle emissioni di GHG. Gli obiettivi di riduzione delle emissioni sono allineati con l'iniziativa Science Based Target (SBTi) e con l'Accordo di Parigi per limitare l'aumento della temperatura globale a 1,5°C rispetto ai livelli preindustriali entro il 2100.

La strategia di Chiesi include diverse iniziative, come il passaggio a fonti di energia rinnovabile, l'aumento dell'efficienza energetica, l'elettificazione della flotta aziendale, la riduzione dei viaggi di lavoro e la riduzione delle emissioni derivanti dall'uso dei prodotti venduti. Un esempio significativo è lo sviluppo del Carbon Minimal Inhaler, un inalatore con un nuovo propellente a basso impatto ambientale (HFA 152a), che ridurrà l'impronta di carbonio dei prodotti pMDI del 90%.

Chiesi collabora inoltre strettamente con i propri fornitori per supportarli nel loro percorso di decarbonizzazione, concentrandosi su educazione della catena del valore, piani di miglioramento e qualificazione degli stessi.

GSK SUSTAINABILITY AMBITION. FROM INNOVATION TO IMPACT: UNLOCKING THE FULL POTENTIAL OF RENEWABLES IN PHARMA

Ilaria Lo Presti

Glaxosmithkline, Baranzate (Milano)

GSK overview on sustainability ambition and progress made across Carbon Net Zero and Net Nature Positive. A case study on GSK's approach to applying AI and data science to optimize energy consumption, reduce carbon footprints, and ensure that sustainability initiatives deliver the benefits that they said they would.

LIFE-GREENAPI: INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ NELLA PRODUZIONE CHIMICO-FARMACEUTICA - L'ESPERIENZA DI ANGELINI PHARMA

Tommaso Iacoangeli

Angelini Pharma, Roma, Aprilia (LT)

Anna Codazzi

Angelini Pharma, Roma, Aprilia (LT)

LIFE-GREENAPI è un progetto iniziato a giugno 2023, co-finanziato dal programma LIFE dell'Unione Europea, e coordinato da Angelini Pharma, in collaborazione con l'Istituto di Scienze Ambientali dell'Università di Leiden.

Il progetto è finalizzato a sviluppare e testare a livello industriale un processo innovativo, più efficiente ed ecologico, per la produzione di principi attivi farmaceutici, ottimizzando il processo produttivo tradizionale basato sulla chimica a batch e integrandolo, in un processo continuo, con la chimica a flusso.

Il progetto porta a una serie di impatti sull'ambiente e sul clima, misurati attraverso uno strumento di un calcolo di LCA (Life Cycle Assessment), appositamente sviluppato per il settore chimico-farmaceutico con l'Università di Leiden.

L'LCA valuta i solventi, i consumi energetici e idrici, i rifiuti e le emissioni di gas serra (GHG).

L'innovazione tecnologica è in via di sviluppo e test su un primo principio attivo (API), per poi essere replicato su un secondo API. Le attività sono svolte nel sito produttivo Fine Chemicals Angelini Pharma di Aprilia.

Development & demonstration of low environmental impact innovation and optimization practices in pharma production è cofinanziato dall'Unione Europea.

Le opinioni espresse appartengono, tuttavia, al solo o ai soli autori e non riflettono necessariamente le opinioni dell'Unione europea o di CINEA. Né l'Unione europea né CINEA possono esserne ritenute responsabili.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Giorgio Bruno – Presidente AFI
Benvenuto e apertura del Simposio
 - Lucio Poma – Capo economista Nomisma
Keynote speech (*ingresso libero*)
Le trasformazioni nel mondo della salute
- Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE II

DAL 4.0 AL 5.0 UNA LINEA GUIDA ED ALCUNI ESEMPI PRATICI

Sala del Tempio

15.15 - 15.20

- **Saluto di benvenuto e introduzione dei lavori**
- Alberto Bartolini – AFI – CIT

Moderatore:

- Alberto Bartolini – AFI – CIT

15.20 - 16.00

PRESENTAZIONE DELLA LINEA GUIDA ALL'UTILIZZO DELLE NUOVE TECNOLOGIE

Introduzione

- Alberto Bartolini – AFI – CIT
- **Quality of the future e nuove tecnologie nel pharma**
- Paola Martini – AFI – Takeda Manufacturing Italia
- **Cyber Security e Data Protection**
- Gian Paolo Baranzoni – AFI
- **GAMP 5 second edition**
- Sandro de Caris – GAMP Italia

16.00 - 17.00

ESEMPI DI APPLICAZIONE PRATICA DI IA

La digitalizzazione a supporto della conoscenza - L'umano al centro

- Lory Iafrate – Aenova Group
- Maria Paravani – Seingim Life Science
- **A Deep-Learning Approach to Predict Optical Density at 600 Nanometers**
- Franca Cattani – Dompé Farmaceutici
- Giovanna Scaramuzzino – Orise
- **Nuove opportunità nella produzione farmaceutica grazie all'artificial intelligence e learning machine (AI/ML)**
- Claudio Ernesto Mario Manzati – AFI – Clabiotech
- Joerg Tautrim – Lean Institute
- **Piano transizione 5.0 - Sostegno alla trasformazione digitale ed energetica delle imprese**
- Fedele Pini – AFI – Seingim Life Science
- Enrico Russo – Italfarmaco

17.00 - 17.30

Coffee break

17.30 - 17.45

Fostering innovation and digitalisation in pharmaceutical manufacturing - Quality Innovation Group (QIG)

- Giampiero Lorenti – EMA

17.45 - 18.30

Tavola rotonda sui temi presentati

Moderatore:

- Alberto Bartolini – AFI – CIT

Relatori:

- Gian Paolo Baranzoni – AFI
- Sandro de Caris – GAMP Italia
- Marco Paolo Fulfaro – AIFA
- Giampiero Lorenti – EMA
- Paola Martini – AFI – Takeda Manufacturing Italia
- Lino Pontello – AFI
- Alessandro Regola – Vicepresidente AFI

18.30 - 18.45

Discussione e conclusione dei lavori

20.00

WHITE&BLUE Beach Party presso la Spiaggia del Grand Hotel di Rimini in collaborazione con

> bluenext << adiuto >

QUALITY OF THE FUTURE E NUOVE TECNOLOGIE NEL PHARMA

Paola Martini

Takeda Manufacturing Italia, Rieti

L'intervento è finalizzato a condividere i contenuti della linea guida realizzata dal gruppo di lavoro AFI Innovazione Tecnologica. In maniera specifica la sezione della linea guida relativa alla nuova visione della qualità del futuro e alle nuove tecnologie, con focus sull'intelligenza artificiale. Verrà introdotto e argomentato il nuovo paradigma della qualità del futuro e verrà contestualizzato l'impiego dell'intelligenza artificiale in ambito Pharma e fornita una overview sull'attuale scenario normativo.

LA DIGITALIZZAZIONE A SUPPORTO DELLA CONOSCENZA - L'UOMO AL CENTRO

Riccardo Vaccina

Aenova Group, Latina

Maria Paravani

Seingim Life Science

Aenova Group con il supporto di Seingim Life Science ha intrapreso un percorso di digitalizzazione per sviluppare progressivamente:

- la conoscenza dei propri processi e impianti produttivi
- percorsi formativi personalizzati con tecnologie immersive che garantiscano una profonda comprensione delle procedure e la piena operatività in tempi brevi (riduzione tempi di onboarding del personale)

Questo intervento evidenzierà come l'applicazione di Virtual Reality (VR), Augmented Reality (AR) e Interactive 3D Models and 360°Virtual Tours siano strumenti a supporto di un percorso di incremento della conoscenza in Aenova Group

A DEEP-LEARNING APPROACH TO PREDICT OPTICAL DENSITY AT 600 NANOMETERS

Giovanna Scaramuzzino

Orise, Pistoia

Franca Cattani

Dompé Farmaceutici, L'Aquila

Optimising production of recombinant proteins is challenging due to the interaction of multiple process parameters. Expensive and time-consuming multivariable experiments are necessary to study these relationships.

Fermentation is a widely used process in biotechnology industry in which sugar based substrates are transformed by microorganisms to obtain the desired product. In this work, we propose a deep-learning approach using recurrent neural networks to predict real-time optical density at 600 nanometers (OD600nm) values. OD600 is a classical fermentation parameter that reflects bacterial concentration and is crucial for estimating protein recombination production.

Our model enables real-time detection of deviations from the canonical trend in fermentation processes. Key points to be presented include data preparation, deep learning model details, experiments, and results.

NUOVE OPPORTUNITÀ NELLA PRODUZIONE FARMACEUTICA GRAZIE ALL'ARTIFICIAL INTELLIGENCE E LEARNING MACHINE (AI/ML)

Joerg A. Tautrim

Lean Institute DE, Germany

Claudio E. M. Manzati

Clabiotech, Milano

L'industria e le fabbriche devono affrontare sfide enormi e dinamiche a causa di problemi esterni, normativi, sociali, ma anche interni. Questa poster mostrerà alcuni risultati pratici molto semplici, ma molto promettenti, per affrontare obiettivi produttivi essenziali come il miglioramento della redditività e dell'efficienza di una Officina Farmaceutica.

Molte tecniche di "ottimizzazione" e "miglioramento" (MbO, incentivazione, BSC, Kaizen, Value Stream Mapping, Six Sigma, ecc.) sono state utilizzate con ottimi risultati. Tuttavia, queste tecniche di gestione possono essere drasticamente migliorate dai metodi AI/ML, portando a un livello di prestazioni significativamente più elevato.

Per un modello di macchina semplice ma molto pratico, è possibile dimostrare che il raggiungimento della produttività e quindi della redditività e dei costi target include centinaia di migliaia di opzioni a causa dell'esplosione combinatoria: se le variabili di input includono un insieme di articoli (ad esempio, solo 6), diversi tempi di cambio formato, tempi di pulizia della linea in conformità alle GMP, diverse opzioni per le dimensioni desiderate di confezionamento secondo le variabili linguistiche del confezionamento secondario, etc.

Con l'ottimizzatore che abbiamo sviluppato, basato su AI/ML, l'impostazione "ottimale" della macchina può essere identificata con i dati storici di un centinaio di cicli di lavorazione in un periodo di tempo ragionevole. In questo modo, è possibile dimostrare con evidenza perché una macchina può essere utilizzata a un punto operativo a bassa efficienza o ad alte prestazioni. Questo porta a scegliere se operare in modo da perdere in efficienza e quindi economicamente, o ottenere un elevato margine di profitto. Si dimostra inoltre quali sono gli articoli concreti che riducono la redditività operativa della macchina, il che può illuminare le discussioni col marketing operativo, eventualmente per ridurre la complessità delle varianti attraverso una dimostrazione numerica.

Partendo da un modello di macchina - per una fabbrica, tuttavia, con un processo di confezionamento secondario che impiega una linea complessa costituita da più stazioni automatiche di confezionamento, si generano milioni di opzioni da valutare, l'ottimizzatore basato su AI/ML offre nuove ed entusiasmanti opportunità.

Le aziende che non si ancora aperte all'innovazione, innescata dai recenti sviluppi dell'AI/ML probabilmente andranno incontro a un disaccoppiamento tecnologico rispetto a quelle più performanti.

Tuttavia, un esempio di AI/ML molto pratico e industriale fornisce una prima prova di come le aziende possano attivare significative opportunità di leva finanziaria basate sui metodi AI/ML.

PIANO TRANSIZIONE 5.0 - SOSTEGNO ALLA TRASFORMAZIONE DIGITALE ED ENERGETICA DELLE IMPRESE

Enrico Russo

Italfarmaco Group, Milano

Fedele Pini

AFI, Seingim Life Science, Milano

La transizione ambientale, digitale ed energetica rappresenta una sfida ma anche un'opportunità per le aziende farmaceutiche. Grazie all'ingegneria e alle agevolazioni disponibili, è possibile accelerare la decarbonizzazione, ottimizzare i consumi e ridurre l'impatto ambientale. Italfarmaco ha deciso di intraprendere questo percorso virtuoso con il concreto supporto di Seingim Life Science.

Questo intervento illustrerà strategie e strumenti per sfruttare al meglio incentivi e innovazioni tecnologiche, trasformando la sostenibilità in un driver di competitività. Attraverso esempi concreti, analizzeremo come integrare soluzioni green ed efficienti nei processi produttivi.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Giorgio Bruno – Presidente AFI
Benvenuto e apertura del Simposio
 - Lucio Poma – Capo economista Nomisma
Keynote speech (*ingresso libero*)
Le trasformazioni nel mondo della salute
- Sessioni tecnico-scientifiche**

SESSIONE III

DIGITALIZZAZIONE, DECENTRALIZZAZIONE, REAL WORLD EVIDENCE: COME RENDERE ITALIA ED EUROPA COMPETITIVE IN RICERCA CLINICA

Sala del Castello 2

15.15 - 15.25

Saluto di benvenuto e introduzione dei lavori

- Ilaria Maruti – AFI – AstraZeneca

Elements for a greater attractiveness of Italy and Europe in clinical trials: how to promote the inclusion and management of patients in clinical trials

Moderatrice:

- Ilaria Maruti – AFI – AstraZeneca

15.25 - 16.30

Tavola rotonda

- Simona Berardi Vilei – Swissmedic
- Liana de Plasencia Mascañana – Evidenze Clinical Research
- Fabrizio Forini – AICRO
- Sandra Petraglia – AIFA
- Francesca Vaccari – AFI

16.30 - 17.15

Coffee break

Real World Data e innovazioni tecnologiche: trend evolutivi nello sviluppo di farmaci e dispositivi medici/IVD

Moderatori:

- Lorenzo Cottini – AFI – Evidenze Health
- Noemi Porrello – AFI – Roche

17.15 - 17.45

Il valore dei dati sanitari e delle nuove tecnologie nel percorso di cura

- Saverio D'Amico – Train
- Matteo Della Porta – IRCCS Istituto Clinico Humanitas

17.45 - 18.30

Tavola rotonda con la partecipazione di:

- Sara Cazzaniga – AFI – IQVIA
- Valeria Glorioso – Confindustria DM
- Caterina Golotta – Federchimica Assobiotec
- Roberto Triola – Farindustria

18.30 - 18.45

Discussione e conclusione dei lavori

20.00

**WHITE&BLUE Beach Party presso la Spiaggia
del Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**

> bluenext << adiuto >

SESSIONE IV

HTA REGULATION DAL JCA AL FULL HTA IN ITALIA

Sala del Tempio

- 09.00 - 09.10 **Saluti iniziali e introduzione dei lavori**
- Paola Minghetti – Vicepresidente AFI – Università degli Studi di Milano
- 09.10 - 09.20 **Saluti istituzionali: la voce delle Istituzioni**
- Francesco Saverio Mennini – Ministero della Salute – Università di Roma Tor Vergata
- Moderatrici:**
- Simona Montilla – AIFA
 - Anna Ponzianelli – AFI – Moderna
- 09.20 - 09.40 **AIFA ed HTA Regulation: dall'EU alla valutazione AIFA**
- Pierluigi Russo – AIFA
- 09.40 - 09.50 **Q&A**
- 09.50 - 10.40 **Tavola rotonda**
- Moderatrice:**
- Anna Ponzianelli – AFI – Moderna
- Relatori:**
- Walter Marrocco – FIMMG, CSE
 - Simona Montilla – AIFA
 - Mauro Moruzzi – Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Trasformazione Digitale
 - Carlo Riccini – Farindustria
 - Paolo Sciattella – SIHTA – CEIS Università degli Studi di Roma Tor Vergata
- 10.40 - 11.00 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 11.00 - 11.30 **Coffee break**

SESSIONE V

LA DIGITALIZZAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO: PUNTO DELLA SITUAZIONE E PROSPETTIVE FUTURE

Sala del Tempio

11.30 - 11.40

Introduzione dei lavori

- Alessandra Molin Zan – AFI – Zentiva Italia

Moderatrici:

- Alessandra Molin Zan – AFI – Zentiva Italia
- Maria Elena Trovati – AFI – Amgen

11.40 - 12.00

Il progetto ePi: armonizzazione delle informazioni elettroniche sul prodotto per i medicinali dell'UE

- Margherita Parziale – AIFA

12.00 - 12.20

Panoramica sull'implementazione dell'ePIL in Europa in attesa della nuova Legislazione Farmaceutica

- Elena Tedeschi – AFI – Teva Italia
- Elena Verrengia – AFI – Bayer

12.20 - 12.40

Risultati dell'indagine sui cittadini volta a comprendere l'utilizzo del foglio illustrativo e la sua digitalizzazione

- Claudia Calò – AFI – Chiesi Italia
- Martina Perini – AFI – Roche

12.40-13.00

Tavola rotonda: "L'evoluzione del foglio illustrativo: opportunità e sfide del processo di digitalizzazione - opinioni a confronto"

Moderatrice:

- Maria Elena Trovati – AFI – Amgen

Relatori:

- Paolo Abrate – SIFO
- Salvatore Bauleo – FIMMG Bologna
- Luciano Diomedi – FOFI – Ordine Farmacisti di Macerata
- Margherita Parziale – AIFA

12.30 - 14.00

Colazione di lavoro

IL PROGETTO ePI: ARMONIZZAZIONE DELLE INFORMAZIONI ELETTRONICHE SUL PRODOTTO PER I MEDICINALI DELL'UE

Margherita Parziale

Coautori: **ePI team di EMA**

Il progetto ePI (electronic Product Information) mira a modernizzare la diffusione delle informazioni sul prodotto dei medicinali autorizzati nell'Unione Europea, rendendole più accessibili, aggiornate e fruibili per pazienti, operatori sanitari, autorità regolatorie e aziende farmaceutiche. L'ePI comprende il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo, attualmente disponibili in formato cartaceo e sui siti delle agenzie regolatorie nazionali.

La transizione verso un formato digitale standardizzato, sviluppato da EMA, HMA e dalla Commissione Europea, con il supporto del programma di finanziamento dell'UE EU4Health, consentirà un accesso più rapido, personalizzato e utile anche in contesti di emergenza sanitaria.

Questa presentazione ripercorre le tappe principali dello sviluppo del progetto ePI, culminato nel progetto pilota conclusosi nell'agosto 2024. Verranno analizzati obiettivi e risultati del pilota, che ha coinvolto EMA e le autorità regolatorie di Danimarca, Spagna, Paesi Bassi e Svezia, che ha portato alla pubblicazione di 23 ePI derivanti da procedure regolatorie reali. I risultati hanno confermato la fattibilità dell'approccio e la validità dello standard UE comune basato su HL7 FHIR.

Il progetto ha inoltre testato la creazione e la gestione degli ePI tramite il portale Product Lifecycle Management (PLM), che consente alle aziende di creare, esportare e aggiornare gli ePI in formato strutturato.

Infine, verranno discusse le attività previste in vista dell'implementazione dell'ePI a livello europeo, con un focus sul lavoro svolto negli ultimi mesi, in particolare sul *"Reflection paper on linking to electronic product information (ePI) from EU medicine packages"*.

PANORAMICA SULL'IMPLEMENTAZIONE DELL'EPIL IN EUROPA IN ATTESA DELLA NUOVA LEGISLAZIONE FARMACEUTICA

Elena Tedeschi

AFI, Teva Italia, Milano

Elena Verrengia

Bayer, Milano

Ogni medicinale è accompagnato da informazioni di prodotto che spiegano come deve essere utilizzato. Queste informazioni sono disponibili, spesso in formato PDF, sui siti web delle agenzie regolatorie dell'UE e prevedono la presenza del foglio illustrativo cartaceo all'interno della confezione del medicinale.

La digitalizzazione del foglio illustrativo è un significativo progetto del settore farmaceutico, che ha l'obiettivo di migliorare l'accessibilità e la fruibilità delle informazioni sui medicinali, rafforzare la catena di approvvigionamento, nonché favorire una maggiore sostenibilità ambientale.

Per questo motivo diversi paesi europei hanno lanciato **progetti pilota nazionali** per testare l'efficacia del foglio illustrativo digitale e dimostrarne l'equivalenza con la versione cartacea. Ciascuno Stato si sta muovendo autonomamente con i propri tempi e le proprie peculiarità, ma con un obiettivo comune: **supportare l'adozione del foglio illustrativo digitale su scala più ampia.**

L'introduzione delle informazioni di prodotto in **un formato elettronico** può aprire nuove possibilità per pazienti e professionisti sanitari, consentendo loro di accedere e interagire con informazioni più aggiornate e accessibili, garantendo un utilizzo sempre più sicuro dei prodotti medicinali. Tuttavia, **tale processo di digitalizzazione nell'UE deve affrontare diverse limitazioni.** In particolare, la legislazione attuale richiede la presenza del foglio illustrativo cartaceo all'interno della confezione del medicinale. La revisione della legislazione farmaceutica e la collaborazione tra i vari attori della filiera saranno essenziali per superare queste sfide e consentire una digitalizzazione efficace.

L'industria farmaceutica, tramite le sue associazioni, ha espresso il suo supporto alla digitalizzazione del foglio illustrativo attraverso vari position papers, evidenziando l'importanza di un'implementazione graduale dal formato cartaceo a quello digitale.

La digitalizzazione del foglio illustrativo rappresenta un passo fondamentale verso **un futuro in cui le informazioni sui medicinali siano più accessibili, aggiornate e comprensibili.** I progetti pilota dell'EMA e le iniziative nazionali ne stanno dimostrando il potenziale. In definitiva, la digitalizzazione del FI non solo migliorerà la sicurezza dei pazienti, ma **contribuirà anche alla sostenibilità ambientale**, segnando un progresso significativo nel settore farmaceutico.

RISULTATI DELL'INDAGINE SUI CITTADINI VOLTA A COMPRENDERE L'UTILIZZO DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO E LA SUA DIGITALIZZAZIONE

Claudia Calò

Chiesi Italia, Parma

Martina Perini

Roche, Monza (MB)

Il foglio illustrativo elettronico (ePIL) rappresenta un'innovazione significativa nella gestione delle informazioni relative ai farmaci, offrendo la possibilità di una distribuzione sicura, accessibile e aggiornata dei contenuti presenti nei fogli illustrativi cartacei, tramite documenti adattati per l'uso elettronico e per la diffusione tramite web/piattaforme digitali.

I principali vantaggi legati a questo strumento includono una maggiore accessibilità, migliorata leggibilità, riduzione del rischio di errori dovuti a informazioni obsolete, traducendosi in benefici per la sicurezza dei pazienti ed efficienza per il sistema sanitario.

Negli ultimi anni, EMA ha riconosciuto la rilevanza di ePIL e ha attivamente proposto iniziative volte alla sua graduale introduzione. Tra queste, un progetto pilota, conclusosi lo scorso agosto, ha evidenziato risultati promettenti, indicando che il sistema regolatorio europeo è generalmente pronto per l'implementazione (graduata) dell'ePIL.

In questo filone, e in continuità con il precedente progetto "My e-leaflet" condotto con il supporto di AFI nel biennio 2020-2021, un'indagine rivolta ai cittadini intende valutare le percezioni e le aspettative degli stessi relativamente all'introduzione di ePIL.

Il sondaggio, diffuso tramite i social media, ha lo scopo di aggiornare i dati raccolti nella survey precedente, approfondendo l'interesse rispetto all'associazione di una versione digitale al foglio illustrativo cartaceo e alle abitudini di consultazione.

I risultati dell'indagine saranno presentati in occasione del Simposio AFI.

Il confronto con i dati precedenti consentirà un'analisi dell'evoluzione delle percezioni dei cittadini in termini di interesse, fruibilità e comprensibilità delle informazioni sul farmaco.

A seguito della survey condotta sui cittadini, sarà inoltre avviata una seconda indagine rivolta ai farmacisti ospedalieri, con il fine di esplorare la percezione di tali stakeholders rispetto alla tematica.

Infine, la redazione di un documento di consensus sul tema della digitalizzazione consentirà di sintetizzare le evidenze emerse dalle indagini, individuare aree critiche e proporre possibili miglioramenti, riflettendo le opinioni dei diversi attori coinvolti e fornendo una baseline aggiornata utile per avviare un confronto più ampio e strutturato sul tema.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



GIOVEDÌ
12 GIUGNO • MATTINO

SESSIONE VI

L'EVOLUZIONE DEL SISTEMA DI QUALITÀ FARMACEUTICO PER LA CONTINUITÀ DEL BUSINESS E LA PREVENZIONE DELLE CARENZE DI MEDICINALI

Sala del Castello 2

09.00 - 09.10

Introduzione ai lavori

- Alessandro Regola – Vicepresidente AFI

Moderatori:

- Giovanni Boccardi – AFI
- Alessandro Regola – Vicepresidente AFI

09.10 - 09.40

GMP compliance e business continuity due facce della stessa medaglia? Come la valutazione del rischio può favorirne una efficace sinergia

- Gabriele Bellatorre – AFI
- Devis Lamberti – AFI – MITIM Recipharm

09.40 - 10.10

Gestione del Rischio e Garanzia della Continuità delle Forniture

- Andrea Mezzelani – AFI – Zentiva Italia
- Tania Perfetti – AFI – Ingenus Pharmaceuticals

10.10 - 10.40

Ottimizzazione dei processi produttivi: qualità in continuo come chiave di successo

- Claudia Bianchi Carnevale – AFI – Pfizer
- Francesca Speroni – AFI – PTM Consulting

10.40 - 11.20

Coffee Break

Moderatori:

- Marco Adami – AFI
- Lino Pontello – AFI

11.20 - 11.50

Regulatory compliance e business continuity: un percorso condiviso tra officine, titolari AIC e agenzie regolatorie

- Sara Bellini – AFI – Chiesi Italia
- Francesca Berti – AFI – Eli Lilly Italia
- Marcella Bruno – AFI – Teva Italia
- Mariagrazia Marzorati – AFI – Thea Farma

11.50 - 12.30

Intervento AIFA su "Shortages"

- Domenico Di Giorgio – AIFA

12.30 - 13.00

Discussione e conclusione dei lavori

12.30 - 14.00

Colazione di lavoro

GMP COMPLIANCE E BUSINESS CONTINUITY DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA? COME LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO PUÒ FAVORIRNE UNA EFFICACE SINERGIA

Gabriele Bellatorre

AFI

Devis Lamberti

Recipharm, Brescia

GMP compliance e business continuity sono due punti di osservazione intrinsecamente connessi che rappresentano il successo o le difficoltà di un progetto industriale. E' evidente che un processo con problemi di GMP compliance non può garantire una continuità di fornitura con il rischio di determinare carenze di prodotto sul mercato. E' altrettanto evidente che una discontinuità di business ha sempre come origine un problema di GMP compliance, dove il concetto di GMP compliance deve essere interpretato nella sua visione olistica.

Le normative identificano nel MAH il soggetto responsabile a garantire ai pazienti la continuità terapeutica dei farmaci di cui è titolare. Questa responsabilità non è circoscritta solo ai processi produttivi e ai controlli descritti nel dossier registrativo ma a tutto quello che sta a monte e a valle di essi. La richiesta di emissione di un SPP (Shortage Prevention Plan), come da documento EMA/549304/2023 del 13 giugno 2023, apre un orizzonte che include sia l'intera catena di fornitura che la catena distributiva. Al MAH è richiesto di gestire gli stock monitorando le vendite dei propri prodotti con lo scopo di prevenire potenziali rischi di carenze. In questa visione olistica la robustezza della Supply Chain è un aspetto importante della GMP compliance.

La Supply Chain non può essere circoscritta alla sola fornitura di principi attivi ma deve essere allargata a tutti i componenti che sono necessari al rilascio del prodotto finito, come per esempio i flaconcini in vetro per un antibiotico oppure i tappi e le ghiere per la loro chiusura. Come gestire questa complessità attraverso un controllo che ne garantisca la business continuity? Il modello proposto in questa presentazione è un'analisi dei rischi utilizzando la FMEA. Il processo viene analizzato nella sua visione olistica partendo dalla programmazione del lancio degli ordini di acquisto fino alla distribuzione del prodotto finito sul mercato. La mappatura del processo viene fatta utilizzando come modello funzionale l'Integration DEFinition languages (IDEF). La FMEA viene sviluppata sul fallimento dei controlli che governano ogni singola fase dell'intera mappatura.

GESTIONE DEL RISCHIO E GARANZIA DELLA CONTINUITÀ DELLE FORNITURE

Silvia Sanzone

Industria Farmaceutica Galenica Senese

Tania Perfetti

IngenuS Pharmaceuticals GmbH

Co-Autori:

Ana Ambrona, Jazz Healthcare Italy

Ivan Belloni, Valpharma International

Andrea Mezzelani, Zentiva Italia

Donato Migliarino, Farmaceutici Formenti–Grünenthal Group

La gestione del rischio e la continuità delle forniture rappresentano sfide strategiche fondamentali nel settore farmaceutico, un comparto altamente regolamentato e cruciale per la tutela della salute pubblica. Eventuali interruzioni nella supply chain possono compromettere l'accesso a farmaci essenziali, generando gravi conseguenze cliniche, economiche e reputazionali.

Questa presentazione si propone di offrire spunti di riflessione e indicazioni operative per ridurre i rischi legati a carenze nella catena di fornitura farmaceutica. Vengono analizzate le principali categorie di rischio, tra cui: eventi storici e geopolitici, pandemie, disastri naturali, crisi energetiche, barriere doganali, dipendenza da fornitori unici, rischi di non conformità normativa, nonché criticità intrinseche al processo di approvvigionamento delle materie prime.

Adottare un approccio proattivo alla gestione del rischio, basato su strumenti strutturati di valutazione, è essenziale per identificare tempestivamente potenziali vulnerabilità e attuare misure preventive in grado di garantire la continuità operativa. In un contesto globale sempre più instabile, segnato da fluttuazioni nella disponibilità delle materie prime e da normative sanitarie in continua evoluzione, la capacità di prevenire, rispondere e adattarsi con rapidità alle situazioni critiche diventa un vantaggio competitivo determinante.

Si approfondisce pertanto come strategie quali la diversificazione delle fonti di approvvigionamento, la localizzazione strategica dei fornitori, la costituzione di scorte di sicurezza e l'adozione di tecnologie digitali possano rafforzare la resilienza dell'intera filiera.

In conclusione, il lavoro evidenzia la necessità per le aziende farmaceutiche di integrare la gestione del rischio nella propria strategia aziendale, promuovendo una cultura organizzativa orientata alla prevenzione, alla trasparenza e all'innovazione, al fine di garantire continuità, qualità e sicurezza nelle forniture farmaceutiche.

Sede di Lavoro: Silvia Sanzone: Monteroni D'Arbia, Siena; Tania Perfetti: Barbengo, Svizzera

OTTIMIZZAZIONE DEI PROCESSI PRODUTTIVI: QUALITÀ IN CONTINUO COME CHIAVE DI SUCCESSO

Claudia Bianchi Carnevale

AFI – Pfizer, Milano

Francesca Speroni

AFI – PTM Consulting, S. Ilario d'Enza (RE)

La continuità del business e la prevenzione delle carenze di medicinali partono necessariamente dall'ottimizzazione dei processi produttivi. La linea guida ICH Q9 "Quality Risk Management" cita nella sua R1 *"Risk to quality includes situations where product availability may be impacted, leading to potential patient harm"*: processi di qualità che siano in grado di assicurare in maniera ripetibile e riproducibile le caratteristiche critiche per la qualità e sicurezza del prodotto sono quindi un obiettivo più che mai attuale da perseguire.

L'intervento, che parte dall'esperienza condivisa nel GdS di Convalida AFI, mira a fornire una panoramica di come la qualità si generi sin dal design del prodotto, e del relativo processo di produzione, in accordo ai principi del QbD racchiusi sinteticamente nella frase "la qualità non si controlla ma si costruisce nel prodotto". Questa qualità deve essere accresciuta e mantenuta nel lifecycle tramite una serie di strumenti più o meno articolati.

A partire da un'approfondita conoscenza del prodotto, delle sue caratteristiche, delle potenziali criticità e degli impatti nel processo, il design genera la base che viene sfidata tramite la convalida che attesta che il processo di produzione sia stato verificato per dimostrare la sua riproducibilità e la sua capacità di produrre nel tempo lotti di medicinale conformi alle specifiche richieste. A questo punto il viaggio del lifecycle del prodotto è solo all'inizio: la continua assicurazione che il processo rimanga in uno stato di controllo durante la fase commerciale è dimostrata attraverso la verifica "ongoing" di prodotto e processo con l'utilizzo di strumenti statistici. La Product Quality Review, o Annual Product Review, rappresenta un ulteriore strumento di intervento per individuare trend o shift di processo.

La chiave di successo per assicurare medicinali efficaci, sicuri e disponibili sul mercato senza interruzioni o ritardi risiede quindi nella conoscenza science-based e nel controllo continuativo di prodotto e processo.

REGULATORY COMPLIANCE E BUSINESS CONTINUITY: UN PERCORSO CONDIVISO TRA OFFICINE, TITOLARI AIC E AGENZIE REGOLATORIE

Sara Bellini

Chiesi Italia, Parma

Francesca Berti

Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino (FI)

Marcella Bruno

Teva Italia, Assago (MI)

Mariagrazia Marzorati

Thea Farma, Milano

La regulatory compliance nel settore farmaceutico si riferisce all'aderenza alle leggi, ai regolamenti e alle linee guida stabilite dagli enti regolatori per ogni aspetto della produzione, dell'approvazione e della commercializzazione dei farmaci, assicurando che ogni prodotto rilasciato sul mercato sia stato valutato rigorosamente per quanto riguarda la sua sicurezza, efficacia e qualità. La conformità alle normative non è soltanto una questione legale, ma assume anche un ruolo etico fondamentale, poiché la salute e il benessere dei pazienti dipendono direttamente dalla qualità e dall'affidabilità dei farmaci.

La business continuity nel settore farmaceutico è fondamentale per garantire un approvvigionamento continuo di medicinali, anche in circostanze di produzione difficili.

La gestione della business continuity e della regulatory compliance è un sistema integrato tra aziende, officine di produzione ed enti regolatori che consente di affrontare le sfide quotidiane e le situazioni di emergenza in modo resiliente, garantendo i più alti standard di adeguamento tecnologico, normativo e qualitativo dei medicinali. Le aziende devono essere in grado di innovare rispettando il quadro normativo, assicurando al contempo che la qualità dei farmaci e la sicurezza dei pazienti non siano compromesse; in questo contesto le officine di produzione collaborano con i titolari e le agenzie regolatorie nell'implementare piani di continuità per evitare il rischio di carenze.

Una solida interazione tra business continuity e regulatory compliance può non solo proteggere l'azienda da rischi imprevisti, ma anche rafforzare la sua reputazione di affidabilità e responsabilità.

SESSIONE VII

LE NUOVE FRONTIERE DELLE TERAPIE AVANZATE: DALLA PRODUZIONE AL DELIVERY

Sala del Castello 1

09.00 – 09.05

Benvenuto

- Marica Nobile – Federchimica Assobiotech
- Maria Luisa Nolli – AFI – NCNbio
- Sara Vignati – AFI – AFTI

Moderatrice:

- Maria Luisa Nolli – AFI – NCNbio

09.05 – 09.50

Keynote lecture - Overview di farmaci per gene therapy: dallo sviluppo al commercio

- Alessandro Aiuti – IRCCS Ospedale San Raffaele

09.50 – 10.10

Utilizzo di vettori lentivirali in vivo per la terapia genica al fegato

- Alessio Cantore – SR-Tiget

10.10 – 10.30

Il manufacturing del futuro

- Filippo Begarani – PBL
- Monica Gunetti – AFI – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

10.30 – 11.00

Le nuove frontiere della Produzione Decentralizzata dei prodotti di Terapie Avanzate

- Marco Paolo Fulfaro – AIFA

11.00 – 11.30

Coffee Break

11.30 – 11.50

La supply chain nel modello CAR di Gilead / Kite

- Andrea Quadrio – AFI – Gilead / Kite

11.50 – 12.10

Case history: l'esperienza di Nemo project con Zolgesma

- Beatrice Berti – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

12.10 – 12.40

Tavola rotonda: "La decentralizzazione della produzione di CART: nuova strategia di produzione"

Moderatori:

- Stefano Baila – AFI – Eurofins-Biolab
- Monica Gunetti – AFI – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Relatori:

- Beatrice Berti – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS
- Valentina Fonsato – 2i3T – Università di Torino
- Marco Paolo Fulfaro – AIFA
- Claudia Maldini – AFI – Miltenyi Biotec
- Andrea Quadrio – AFI – Gilead / Kite
- Anna Silvani – AFI – Federchimica Assobiotech
- Cristina Zanini – AFI – IWT Pharma

12.50 – 13.00

Discussione e conclusione dei lavori

12.30 – 14.00

Colazione di lavoro

UTILIZZO DI VETTORI LENTIVIRALI IN VIVO PER LA TERAPIA GENICA AL FEGATO

Alessio Cantore

San Raffaele, Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Milano

Il fegato è un importante organo bersaglio per la terapia genica in vivo, poiché offre la possibilità di trattare disturbi metabolici e della coagulazione, come l'emofilia. La terapia genica diretta al fegato con vettori adeno-associati (AAV) contenenti un transgene di un fattore della coagulazione ha dimostrato risultati molto positivi in pazienti adulti affetti da emofilia. Tuttavia, poiché i vettori AAV non si integrano attivamente nel genoma della cellula ospite, vengono diluiti in seguito alla divisione cellulare durante la crescita del fegato, rendendo così al momento difficile il loro utilizzo nei pazienti pediatrici.

Al contrario, i vettori lentivirali (LV) si integrano nella cromatina delle cellule bersaglio e vengono mantenuti anche se le cellule si dividono. Abbiamo sviluppato LV che permettono di ottenere un'espressione stabile del transgene nel fegato dopo la somministrazione sistemica e consentono una ricostituzione dose-dipendente dell'attività del fattore IX della coagulazione in modelli animali di emofilia B. Di recente abbiamo generato LV più resistenti alla fagocitosi, che, dopo la somministrazione endovenosa (i.v.) in primati non umani, hanno migliorato particolarmente il trasferimento genico degli epatociti, senza segni di tossicità. Più recentemente abbiamo applicato la terapia genica in un modello murino di acidemia metilmalonica, dovuta alla mancanza di un enzima coinvolto nel catabolismo di alcuni amminoacidi e acidi grassi.

Topi trattati con terapia genica a 2 settimane di vita hanno mostrato una rapida, sostanziale e duratura diminuzione dell'acido metilmalonico circolante, biomarcatore principale della malattia. Abbiamo geneticamente modificato fino al 90% del fegato, ottenendo over espressione dell'enzima MUT di svariate volte superiore al normale, parallelamente alla normalizzazione della forma e della struttura mitocondriale. L'istologia epatica era completamente normale nei topi trattati, paragonabile ai controlli normali, e non mostrava le alterazioni riscontrate nei topi malati non trattati.

La concentrazione di acido metilmalonico intraepatico era quasi completamente normalizzata, mentre era sostanzialmente ridotta anche nel cervello e nel rene, indicando un beneficio terapeutico extraepatico ottenuto mediante l'over espressione dell'enzima nel fegato. Complessivamente questi studi supportano un'ulteriore valutazione preclinica e una possibile valutazione clinica della terapia genica diretta dal fegato con LV in pazienti pediatrici.

IL MANUFACTURING DEL FUTURO

Monica Gunetti

AFI, OPBG Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Filippo Begarani

PBL Srl, Parma

In accordo alla normativa GMP per ATMPs, l'uso di apparecchiature automatizzate può apportare vantaggi in termini di qualità del prodotto e di riduzione del rischio di contaminazione da parte della manipolazione eseguita dagli operatori. A tal fine è perentorio che l'attrezzatura automatizzata sia utilizzata solo in condizioni che garantiscano la completa asetticità, mediante convalida dei processi di pulizia, sterilizzazione di materiali multiuso che sono a contatto con il prodotto, controlli adeguati dell'integrità dell'attrezzatura. La strumentazione automatizzata deve poter nel contempo conservare la registrazione dei lotti, garantendo la tracciabilità degli stessi. In questo contesto l'OPBG, produttore di diverse tipologie di ATMPs, ha iniziato a introdurre all'interno dei processi produttivi il concetto di produzione in piattaforma avvalendosi di sistemi chiusi, usati in singolo o modulabili tra loro. Un'innovazione in merito risulta essere la collaborazione, nel contesto del progetto CN3, con la Ditta P.B.L. Srl, leader mondiale, grazie all'introduzione della tecnologia AI Deep Learning, nel campo della progettazione e realizzazione di macchine per la produzione e il controllo qualità farmaceutico.

Sulla base di un "processo tipo" dell'OPBG, prodotto completamente in sistema aperto (in classe A con contorno di classe B), la PBL ha sviluppato la tecnologia CF Box, una piattaforma di fabbrica di ATMPs completamente automatizzata, per consentire la produzione decentralizzata di tutti i tipi di ATMPs, in un'area circostante di Classe D (ISO 8) o non classificato. Questa nuova macchina è progettata e realizzata con l'idea di imitare le operazioni manuali richieste per la produzione di ATMPs (ad esempio trasferimento di liquidi da/a fiale e sacche flessibili, centrifugazione e risospensione, aggiunta di integratori, isolamento e campionamento) riducendo le spese relative ai prodotti ATMPs e aumentando la diffusione degli stessi, riducendo il costo di manutenzione dell'impianto di grado B/C, il costo del personale specializzato richiesto e il costo del trasferimento logistico dei materiali in tutto il paese.

L'implementazione di CF Box nelle produzioni di ATMPs può aiutare anche a migliorare notevolmente la sicurezza del prodotto, essendo un sistema totalmente chiuso e automatizzato, in grado di limitare i rischi di contaminazione umana e dei reagenti e di standardizzare l'intera pipeline di produzione.

LE NUOVE FRONTIERE DELLA PRODUZIONE DECENTRALIZZATA DEI PRODOTTI DI TERAPIE AVANZATE

Marco Paolo Fulfaro

AIFA, Roma

L'evoluzione della medicina personalizzata/di precisione richiede una transizione dalla produzione di massa di pochi prodotti in un unico sito → alla produzione di prodotti a basso volume (single batch) in più sedi destinazioni. La produzione di medicinali in prossimità del punto di cura (Point of Care POC) ha lo scopo di migliorare l'accesso dei pazienti ai medicinali, consentendo di ottenere medicinali vicino al sito di produzione. Per soddisfare l'aumento della demand di ATMPs e ridurre i costi di produzione, è necessario sviluppare un quadro normativo di supporto alle tecnologie di produzione emergenti. La New Pharma Legislation definisce i criteri normativi per l'implementazione di questa nuova strategia produttiva. Nella presentazione saranno evidenziate le principali innovazioni/semplificazioni normative che regolamenteranno la produzione presso i POC.

LA SUPPLY CHAIN NEL MODELLO CAR DI GILEAD / KITE

Andrea Quadrio, Anna Silvani

Gilead Sciences – Milano

Il settore biofarmaceutico sta assistendo a una profonda trasformazione grazie all'avvento delle terapie cellulari personalizzate, con le CAR-T come emblema di questa rivoluzione. Kite, società interamente dedicata allo sviluppo di terapie cellulari, rappresenta uno dei principali attori in questo ambito innovativo. Fondata nel 2009 e acquisita da Gilead nel 2017, Kite ha sviluppato un modello completamente integrato, focalizzato sul patient journey, dalla ricerca fino alla somministrazione al paziente, su scala globale. La produzione e la somministrazione di una terapia CAR-T è radicalmente diversa rispetto a quella dei farmaci convenzionali. La terapia CAR-T è personalizzata: ogni trattamento inizia con la raccolta dei linfociti T del singolo paziente, che vengono poi ingegnerizzati con il gene CAR, espansi in laboratorio e infusi nuovamente nel paziente. Questo processo di fornitura altamente complesso e delicato richiede non solo una logistica coordinata e reattiva, ma anche rigorosi controlli di qualità in ogni fase del processo.

Nel caso di Kite, la supply chain è progettata come una piattaforma end-to-end, in grado di garantire rapidità, tracciabilità e standard qualitativi estremamente elevati. La gestione efficiente dei tempi è cruciale perché purtroppo le condizioni cliniche di molti di questi pazienti peggiorano rapidamente; trattandosi spesso di malati oncologici gravi, operati da più linee di trattamento. L'azienda ha strutturato una rete globale di siti produttivi, clinici e logistici, con hub strategici in America, Europa e Asia, per assicurare una distribuzione rapida e una risposta tempestiva alle esigenze dei pazienti e dei centri di cura.

Nell'ambito delle terapie avanzate si comprende come la supply chain si trasformi da funzione di supporto a leva strategica per il successo terapeutico, affrontando le sfide legate ad una produzione personalizzata, per più pazienti in simultanea, sempre nel rispetto di rigidi standard GMP e GDP.

SESSIONE VIII

L'INNOVAZIONE DIGITALE NELLA RICERCA, SVILUPPO E GESTIONE DELLE PRODUZIONI SPECIALI: OPPORTUNITÀ E SFIDE

Sala dell'Arco

Moderatrici:

- Marilena Carazzone – AFI
- Floriana Raso – AFI

FARMACI VEGETALI

09.00 – 09.20

Tecniche computazionali per lo studio dei prodotti vegetali

- Giorgio Cappellucci – SIFIT

09.20 – 09.40

Innovative Techniques of Drug Discovery Applied to Natural Substances: Leveraging Omics Technologies and Digitized Data for Improved Practices in Pharmacognosy

- Jean-Luc Wolfender – University of Geneva

RADIOFARMACI

09.40 – 10.00

Digital technology and Artificial Intelligence in medical image analysis

- Jan Wolber – GE HealthCare Pharmaceutical Diagnostics UK

10.00 – 10.20

Digitalizzazione nell'allestimento e nella gestione dei radiofarmaci PET: stato attuale e future applicazioni

- Manuela Monti – AFI – IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" IRST
- Anna Tolomeo – AFI – Itelpharma

GAS MEDICINALI

10.20 – 10.40

La digitalizzazione del processo produttivo dell'ossigeno medicinale: applicazione di software per il telecontrollo delle centrali primarie e per la programmazione logistica

- Stefania Mariani – Federchimica Assogastecnici – Sol Group

10.40 – 11.00

Tavola Rotonda

Moderatrice:

- Floriana Raso – AFI

Relatori:

- Alessandro Assisi – AIFA
- Marco Biagi – Università degli Studi di Parma
- Giorgio Cappellucci – SIFIT
- Lorella Chiappinelli – AIFA
- Andrea Fieschi – Federchimica Assogastecnici
- Manuela Monti – AFI – IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori "Dino Amadori" IRST
- Anna Tolomeo – AFI – Itelpharma

12.30 – 14.00

Colazione di lavoro

TECNICHE COMPUTAZIONALI PER LO STUDIO DEI PRODOTTI VEGETALI**Giorgio Cappellucci**

Società Italiana di Fitoterapia – S.I.Fit.

Giulia Baini

Università degli Studi di Siena

Marco Biagi

Università degli Studi di Parma

Tradizionalmente, l'indagine sui prodotti vegetali è stata ostacolata dalla complessità intrinseca delle loro matrici che, in particolare, rappresentava una sfida significativa per la comprensione della loro attività farmacologica. Tuttavia, parallelamente al progresso esponenziale delle tecniche analitiche, tra cui spiccano le metodologie omiche ad alta efficienza, anche lo studio dell'efficacia e della sicurezza dei fitocomplessi ha beneficiato di avanzamenti cruciali. In questo scenario, le tecniche computazionali hanno introdotto una vera e propria rivoluzione.

L'applicazione della bioinformatica, in particolare attraverso studi di Network Pharmacology che indagano le intricate reti di interazione tra i componenti vegetali e i bersagli biologici nell'organismo, evidenziando sinergie e potenziali effetti avversi, unitamente alla crescente disponibilità di tool predittivi e database specializzati, permette oggi di affrontare lo studio dei fitocomplessi con inedita rapidità, efficienza e riduzione dei costi. Il fulcro di questo approccio risiede nella possibilità di interpretare su basi scientifiche le interazioni specifiche all'interno di un fitocomplesso, un aspetto che per lungo tempo ha rappresentato un collo di bottiglia nella ricerca sui prodotti vegetali.

Le metodologie computazionali si stanno rivelando strumenti potenti per indirizzare con maggiore precisione anche l'indagine sui meccanismi d'azione, un ambito in cui anche la modellistica molecolare, ormai caratterizzata da elevata affidabilità, offre un contributo essenziale. Questo approccio integrato rappresenta un valido ausilio per guidare e focalizzare gli studi preclinici di prodotti vegetali di interesse farmaceutico. La comunità scientifica sta dimostrando un crescente interesse per queste tecniche, soprattutto nell'ambito dello studio di piante di interesse etnobotanico, per le quali la traslazione delle conoscenze tradizionali in applicazioni mediche moderne si è spesso rivelata complessa.

Questa relazione presenterà due esempi concreti di ricerche italiane che illustrano come l'impiego di tecniche computazionali abbia significativamente accelerato lo studio di due specie di rilevanza etnobotanica che, nonostante il loro potenziale, non hanno ancora ricevuto il pieno sviluppo farmaceutico a causa delle difficoltà incontrate nel tradurre le informazioni tradizionali in evidenze scientifiche solide.

INNOVATIVE TECHNIQUES OF DRUG DISCOVERY APPLIED TO NATURAL SUBSTANCES: LEVERAGING OMICS TECHNOLOGIES AND DIGITIZED DATA FOR IMPROVED PRACTICES IN PHARMACOGNOSY

Jean-Luc Wolfender^{1,2*}, A. Kirchhoffer^{1,2}, Arnaud Gaudry^{1,2}, Luis Quiros-Guerrero^{1,2}, Olivier Marco Pagni³, Florence Mehl³, Frederic Burdet³, Laurence Marcourt^{1,2}, Bruno David⁴, Antonio Grondin⁴, Adriano Rutz^{1,2}, Emerson Ferreira Queiroz^{1,2}, Louis-Félix Nothias^{1,2,5}, Pierre-Marie Allard^{1,2,5}

¹ Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, CMU, 1211 Geneva, Switzerland,

² School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, CMU, 1211 Geneva, Switzerland,

³ Vital-IT, SIB Swiss Institute of Bioinformatics, 1015 Lausanne, Switzerland,

⁴ Green Mission Pierre Fabre, Branche Phytochimie et Biodiversité, Institut de Recherche Pierre Fabre, 3 Avenue Hubert Curien, BP 13562, 31562 Toulouse, France,

⁵ Université Côte d'Azur, CNRS, ICN, Nice, France,

⁶ Department of Biology, University of Fribourg, 1700 Fribourg, Switzerland.

The integration of omics technologies, digital tools, and artificial intelligence (AI) [1] is transforming pharmacognosy by offering novel insights into the chemodiversity of plants and microorganisms through advanced metabolomic profiling. Modern LC-MS platforms provide extensive qualitative data on natural extracts, yet significant challenges persist [2]. These include precise metabolite annotation, accurate correlation of spectral data with bioactive compound concentrations, and the determination of unequivocal molecular structures essential for the prediction of bioactivity [1].

Our research utilizes metabolomic datasets derived from thousands of diverse plant and fungal extracts to address these challenges [3]. Specifically, we explore how vast datasets and taxonomic relationships can improve confidence in mass spectrometry (MS) annotations [4] while minimizing redundancy. To manage the overwhelming volume of data, we employ innovative approaches such as semantic web-based knowledge graphs (KGs), which enable the organization of complex relationships and facilitate advanced querying for pattern recognition [5].

This study focuses on overcoming practical barriers to automating the chemical composition assessment of natural products. It highlights the synergistic potential of combining KGs with AI to enhance natural product metabolomics. By bridging traditional pharmacognosy with digitized methodologies, we aim to streamline natural product research, accelerate the development of novel natural ingredients, and pave new pathways for drug discovery.

Acknowledgements: J-LW, L-FN and P-MA are thankful to the Swiss National Science Foundation for the funding of the project (SNF N° CRSII5_189921/1).

References:

1. Mullowney MW, Duncan KR, Elsayed SS et al. Artificial intelligence for natural product drug discovery. *Nat Rev Drug Discovery* 2023; 22: 895-916. DOI: 10.1038/s41573-023-00774-7
2. Wolfender JL, Nuzillard JM, van der Hooft JJJ et al. Accelerating Metabolite Identification in Natural Product Research: Toward an Ideal Combination of Liquid Chromatography-High-Resolution Tandem Mass Spectrometry and NMR Profiling, in Silico Databases, and Chemometrics. *Anal Chem* 2019; 91: 704-742. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05112
3. Allard PM, Gaudry A, Quiros-Guerrero LM et al. Open and reusable annotated mass spectrometry dataset of a chemodiverse collection of 1,600 plant extracts. *Gigascience* 2022; 12. DOI: 10.1093/gigascience/giac124
4. Rutz A, Wolfender JL. Automated Composition Assessment of Natural Extracts: Untargeted Mass Spectrometry-Based Metabolite Profiling Integrating Semiquantitative Detection. *J Agric Food Chem* 2023; 71: 18010-18023. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c03099
5. Gaudry A, Pagni M, Mehl F et al. A Sample-Centric and Knowledge-Driven Computational Framework for Natural Products Drug Discovery. *Acs Central Science* 2024; 10: 494-510. DOI: 10.1021/acscentsci.3c00800

DIGITAL TECHNOLOGY AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICAL IMAGE ANALYSIS

Jan Wolber

PhD MBA, Product Leader Digital, GE Healthcare Pharmaceutical Diagnostics

This presentation provides examples of software-based image evaluation and ongoing research and development in the area of image analysis software and Artificial Intelligence (AI), which are relevant to radiopharmaceuticals in diagnosis and monitoring of diseases. Case studies include Molecular Imaging tracers in neurology, oncology, and cardiology. Consideration will be given to both the technical aspects and the added value of advanced image analysis for more accurate diagnosis and clinical decision-making.

In neurology, both DaTSCAN and VizamyTM will be discussed. DaTSCANTM is a ¹²³I-based SPECT tracer that is intended to assist in the diagnosis of Parkinsonian Syndromes and Dementia with Lewy Bodies (DLB). Historically, DaTSCANTM images are interpreted visually, but quantification of uptake via software may add value in the interpretation. VizamyTM is one of three amyloid PET tracers approved in Europe. While these tracers are indicated for visual evaluation, quantification of uptake in grey matter regions of the brain may add value, specifically in the context of inclusion and follow-up for therapies.

In oncology, AI-assisted analysis of PET may add significant value. Especially in metastatic disease, PET exams may depict a large number of lesions; their delineation and quantitative analysis is extremely time-consuming. Instead, AI may be used to analyse such PET images and to also compare them with other imaging modalities.

Recently, FDA has approved a new ¹⁸F-based myocardial perfusion tracer, FlyrcadoTM. Rest-stress exams with this tracer, especially when conducted with pharmacological stress, lend themselves to quantification of myocardial blood flow, which allows haemodynamic assessment of any perfusion defects. This in turn may allow a more accurate re-classification of some patients with intermediate disease.

These examples illustrate how quantitative and, in some cases, AI-based image assessment methodologies may become an integral part of imaging workflows.

DIGITALIZZAZIONE NELL'ALLESTIMENTO E NELLA GESTIONE DEI RADIOFARMACI PET: STATO ATTUALE E FUTURE APPLICAZIONI

Manuela Monti

IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - I.R.S.T. S.r.l., Meldola (FC)

La digitalizzazione della PET sta rivoluzionando la diagnostica medica e la ricerca scientifica grazie a progressi nell'acquisizione, elaborazione e analisi dei dati. Questa evoluzione permette di ottenere immagini più dettagliate, una maggiore efficienza diagnostica e un'integrazione con altre tecnologie avanzate.

Le applicazioni della PET nell'ambito della radiomica (disciplina che si occupa di estrarre, analizzare e interpretare dati quantitativi dalle immagini mediche come PET, TAC o RM) utilizzando algoritmi avanzati, anche basati sull'intelligenza artificiale e sull'apprendimento automatico, è utile per la diagnosi precoce, la valutazione prognostica, la pianificazione del trattamento ed il monitoraggio della risposta ai trattamenti.

L'Intelligenza Artificiale può rivoluzionare l'analisi di grandi quantità di dati provenienti dall'imaging molecolare, integrandoli con altre informazioni, come anche i dati genetici.

Per realizzare questo obiettivo, sono indispensabili piattaforme avanzate per la gestione e l'analisi dei big data, oltre a un team multidisciplinare che includa medici nucleari, bioinformatici, oncologi e fisici medici.

La trasformazione digitale può contribuire ad accrescere il livello di maturità tecnologica ed appianare le asimmetrie informative tra mondo accademico ed industria e consentire la possibilità di partnership tra aziende farmaceutiche ed aziende legate al mondo IT (Information technology).

Nonostante i numerosi vantaggi, l'implementazione della digitalizzazione presenta alcune sfide, tra cui la regolamentazione e sicurezza dei dati, l'interoperabilità dei sistemi e i costi di implementazione.

L'innovazione in questo campo promette di rivoluzionare l'approccio alla medicina di precisione, con un impatto significativo sulla cura dei pazienti.

DIGITALIZZAZIONE NELL'ALLESTIMENTO E NELLA GESTIONE DEI RADIOFARMACI PET: STATO ATTUALE E FUTURE APPLICAZIONI

Anna Tolomeo

Itelpharma - Gruppo ITEL, Ruvo di Puglia (BA)

La digitalizzazione sta trasformando profondamente il settore della medicina nucleare, con un impatto significativo sull'allestimento e sulla gestione dei radiofarmaci PET. L'integrazione di soluzioni digitali consente di migliorare la tracciabilità, l'efficienza operativa e la conformità normativa, riducendo al contempo il rischio di errore umano e ottimizzando la gestione delle risorse.

Attualmente, l'adozione di sistemi informatizzati per la produzione, la somministrazione e il monitoraggio dei radiofarmaci PET è in crescita, grazie a piattaforme che garantiscono l'interoperabilità tra le diverse fasi del processo, dal laboratorio alla somministrazione al paziente.

La peculiarità dei Radiofarmaci per la Tomografia a Emissione di Positroni (PET), che contengono radioisotopi emettitori di radiazioni caratterizzati da una emivita molto breve, impone la gestione di una filiera che permetta l'allestimento e produzione del medicinale in tempi rigidamente standardizzati.

La gestione di tale processo esige una organizzazione estremamente robusta nell'intero processo: dalla produzione del radioisotopo, alla sua sintesi e purificazione per ottenere il principio attivo; alla formulazione e ripartizione in asepsi o mediante sterilizzazione in autoclave; al confezionamento e verifica dei requisiti radioprotezionistici per la spedizione; al controllo qualità e spedizione al Centro utilizzatore.

Le future applicazioni della digitalizzazione in questo ambito includono l'intelligenza artificiale per l'ottimizzazione della produzione, l'uso di blockchain per la certificazione della filiera, l'applicazione di software per l'analisi di una grande quantità di dati e la loro integrazione e l'implementazione di sistemi automatizzati per il dosaggio personalizzato, con un impatto diretto sulla qualità e sulla sicurezza del trattamento.

Questo intervento offrirà una panoramica sullo stato attuale della digitalizzazione nella gestione dei radiofarmaci PET, evidenziando i benefici, le criticità e le prospettive di sviluppo per un'innovazione sostenibile e orientata al miglioramento della pratica clinica, nei vari contesti che attualmente producono e distribuiscono Radiofarmaci PET.

LA DIGITALIZZAZIONE DEL PROCESSO PRODUTTIVO DELL'OSSIGENO MEDICINALE: APPLICAZIONE DI SOFTWARE PER IL TELECONTROLLO DELLE CENTRALI PRIMARIE E PER LA PROGRAMMAZIONE LOGISTICA

Stefania Mariani

Assogastecnici – Sol Group, Monza

Co-relatore

Fabrizio Forti – SOL Group, Monza

Assogastecnici è l'Associazione di Federchimica che raggruppa le aziende che operano nel campo della produzione e distribuzione dei gas tecnici, speciali e medicinali.

L'Associazione, con le sue aziende associate, rappresenta circa il 95% del mercato nazionale e svolge da diversi anni numerose attività volte al miglioramento della sicurezza nell'utilizzo dei gas.

L'associazione è articolata in tre gruppi merceologici:

- il Gruppo Gas Tecnici e Speciali
- il Gruppo Gas Medicinali
- il Gruppo Idrogeno Vettore Energetico

Il Gruppo Gas Medicinali rappresenta il settore dei gas per uso terapeutico e diagnostico. Attraverso il Comitato Tecnico Regolatorio e i gruppi di lavoro che da esso dipendono, vengono sviluppate numerose attività volte a diffondere la conoscenza delle peculiarità dei gas medicinali per concorrere al contenimento ed alla qualificazione della spesa sanitaria pubblica promuovendo i più elevati standard di qualità nella produzione, distribuzione e promozione dei gas medicinali.

L'associazione lavora da anni con le istituzioni al fine di sviluppare soluzioni applicative della legislazione vigente alla peculiarità dei gas medicinali, prodotti farmaceutici che vengono distribuiti allo stato di liquido criogenico in cisterna oppure in recipienti a pressione (bombe ed unità basi) che costituiscono un unico caso di confezione farmaceutica non monouso.

Nell'ambito del processo produttivo dei gas medicinali e in particolare dell'ossigeno, le aziende hanno sviluppato negli ultimi anni numerose soluzioni innovative per la digitalizzazione dell'intera filiera produttiva/distributiva e la dematerializzazione della documentazione a supporto.

Nell'intervento verranno illustrati tre esempi applicativi.

Il primo riguarda il telecontrollo da remoto delle centrali di produzione primaria ossigeno medicinale ed azoto eccipiente, operative 24/24 e 7/7 per garantire la fornitura di tali prodotti alle strutture sanitarie e ai pazienti domiciliari.

Il secondo esempio è relativo alle applicazioni di software per l'ottimizzazione della logistica di consegna dell'ossigeno liquido medicinale alle strutture ospedaliere. Si tratta di un'applicazione dagli importanti risvolti ambientali oltre che di sicurezza di fornitura.

L'ultimo esempio riguarda la dematerializzazione della documentazione che accompagna l'attività produttiva. Grazie a software validati, è stato possibile efficientare il lavoro del personale, riducendo tempi e possibilità di errore; irrobustire la registrazione dei dati stessi e permettere in caso di urgenza di reperire velocemente tutte le informazioni necessarie. Infine, ma non di minore importanza, la digitalizzazione della documentazione di produzione ha permesso una maggiore sostenibilità ambientale, grazie ad un'importante diminuzione dell'utilizzo della carta.

SESSIONE IX

L'EVOLUZIONE DELLA VALUE BASED HEALTHCARE INTEGRATA CON LA VOCE DEL PAZIENTE PER UN SISTEMA SALUTE "AD PERSONAM", ANCHE ATTRAVERSO IL DIGITALE

Sala dell'Arco

- Moderatrici:**
- Simona Aloe – AFI – Daiichi Sankyo Italia
 - Laura Patrucco – AFI – PRINEOS
- 11.30 - 11.45 **Il modello Human Value Based Healthcare - HVBH e casi di studio**
- Maria Rosaria Natale – Your Business Partner
- 11.45 - 12.40 **Tavola rotonda: Il valore di un modello VBH integrato con la voce del paziente per un patient journey "ad personam". La parola agli Stakeholders**
- Moderatrici:**
- Simona Aloe – AFI – Daiichi Sankyo Italia
 - Maria Rosaria Natale – Your Business Partner
 - Laura Patrucco – AFI – PRINEOS
- Relatori:**
- Tiziana Pia Latiano – AIOM
 - Marcella Marletta – Università Campus Bio-Medico, Roma – F.A.V.O.
 - Teresa Petrangolini – ALTEMS – Università Cattolica del Sacro Cuore
 - Luca Roberti – EPF
 - Fabrizio Russo – Azienda per il Governo della Sanità della Regione Calabria Azienda Zero
 - Paolo Sciattella – SIHTA - CEIS Università degli Studi di Roma Tor Vergata
 - Annalisa Scopinaro – UNIAMO
- 12.40 - 12.50 **L'approccio digital design thinking a supporto dello HVBH - Digital innovation nell'HTA**
- Roberta Gilardi – G. Gravity – Associazione Scientifica Sanità Digitale ASSD
- 12.50 - 13.20 **Talk Show: Il valore di un modello VBH integrato con la voce del paziente per un patient journey "ad personam". Dialogo tra AFI e gli Stakeholders**
- Moderatrici:**
- Simona Aloe – AFI – Daiichi Sankyo Italia
 - Laura Patrucco – AFI – PRINEOS
- Relatori:**
- Massimo Beccaria – AFI – Advice Pharma
 - Luisa De Stefano – AFI – Roche
 - Alessandra Ferrari – AFI – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
 - Anna Ponzianelli – AFI – Moderna
 - Francesca Rollo – AFI – DOC GENERICI
- 13.20 - 13.30 **Discussione e conclusione dei lavori: Take Home Messages**
- 12.30 - 14.00 **Colazione di lavoro**

Foyer Sala dell'Arco

Spazio dedicato alla esposizione di poster inviati dalle Associazioni Pazienti. Un rappresentante di ciascuna Associazione sarà presente a fianco del proprio poster per rispondere ad eventuali domande dei partecipanti in merito alle iniziative dell'Associazione.

DA VALUE BASED HEALTHCARE A HUMAN VALUE BASED HEALTHCARE

Maria Rosaria Natale

PhD, CEO Your Business Partner, Milano (MI)

Il format proposto desidera raccontare con testimonianze efficaci la valenza del passare dal Metodo Value Based Healthcare all'arricchimento proposto di Human Value Based Healthcare.

La sottolineatura dell'aspetto di umanizzazione delle cure rappresenta il passaggio ad una reale medicina personalizzata e pertanto sostenibile.

Esperienze Internazionali

Le esperienze internazionali di Value Based Healthcare ci dicono che, se sistematizzato, il metodo può portare a importanti risultati di sostenibilità: Olanda, Galles e Canada sono benchmark significativi.

Human Centred Designer

Se al metodo di Value Based Healthcare si affiancano strumenti di Design Thinking basati sull'evidenziare le necessità e i bisogni non ancora articolati e non risposti della persona si può ottenere un metodo personale e sistematico allo stesso tempo.

Vale a dire che possiamo raggiungere l'obiettivo di personalizzazione e di sostenibilità delle cure.

Testimonianze

Le testimonianze/ casi riportati possono dare a tutti i partecipanti il valore dell'impatto degli strumenti di Design Thinking ben armonizzati con la ricerca scientifica grazie ai principi di rappresentatività matematica e clinica. Personas, Mappa delle Relazioni e Algoritmi clinici possono essere un valido contributo sia per migliorare la pratica clinica, sia per identificare le corrette connessioni di clinica e servizi, sia per ridisegnare setting di cura innovativi e maggiormente sostenibili.

Questi casi e testimonianze non sono assolutamente esclusive della ricchezza di metodologie e approcci per realizzare il Value Based Healthcare. Così come la modalità di coinvolgere i primi users della Sanità: i pazienti. La ricchezza di metodologie, anzi sostiene e conferma la validità di un metodo molto attento alla personalizzazione della cura attraverso il coinvolgimento di tutti gli stakeholders e in particolar modo dei pazienti.

L'APPROCCIO DIGITAL DESIGN THINKING A SUPPORTO DELLO HVBH - DIGITAL INNOVATION NELL'HTA

Roberta Gilardi

G. Gravity, Milano - Associazione Scientifica Sanità Digitale ASSD

L'intervento esplorerà l'approccio digitale a supporto dell'Health Value-Based Healthcare (HVBH) e dell'Health Technology Assessment (HTA), focalizzandosi sul potenziale delle tecnologie digitali per trasformare il sistema sanitario. In particolare, si presenteranno le principali metodologie digitali, come l'intelligenza artificiale e l'analisi dei big data, che stanno cambiando il modo in cui le tecnologie sanitarie vengono valutate e implementate. Si accennerà a come queste soluzioni possano migliorare gli esiti clinici e ottimizzare i processi sanitari, con un'attenzione particolare alla personalizzazione dei percorsi di cura e all'efficienza nella gestione delle risorse.

Si parlerà di come l'integrazione digitale nei processi di HTA possa facilitare la raccolta di dati in tempo reale, consentendo decisioni più rapide e informate. Inoltre, si esplorerà come l'utilizzo di strumenti e metodi di progettazione, come il Digital Design Thinking e altri metodi collaborativi, stiano migliorando lo sviluppo di nuovi approcci all'esperienza del paziente, favorendo soluzioni più innovative con migliori *outcome* e interventi più efficienti.

L'intervento offrirà una panoramica delle opportunità offerte dall'innovazione digitale per affrontare le sfide attuali nel settore sanitario, creando un contesto di discussione su come le tecnologie possano accelerare il cambiamento, migliorando accessibilità, qualità e sostenibilità dell'assistenza sanitaria.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



64

SIMPOSIO AFI
RIMINI 11-12-13
GIUGNO 2025

GIOVEDÌ
12 GIUGNO • POMERIGGIO

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Lezione Magistrale: "Virus e Pandemie"**
• Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SESSIONE X

INNOVAZIONE E UTILIZZO DELLE NUOVE TECNOLOGIE PER I DISPOSITIVI MEDICI A BASE DI SOSTANZE IN AMBITO MDR

Sala del Tempio

- 15.15 - 15.25 **Saluti iniziali e introduzione dei lavori**
• Paola Minghetti – Vicepresidente AFI – Università degli Studi di Milano
- Moderatrici:**
• Maria Grazia Leone – Ministero della Salute
• Marcella Marletta – Università Campus Bio-Medico, Roma
- 15.25 - 15.50 **Saluti Istituzionali Confindustria Dispositivi Medici**
• Guido Beccagutti – Confindustria Dispositivi Medici
- 15.50 - 16.15 **Dispositivi Medici - Novità Legislative e scenari futuri**
• Alessandra Basilisco – Ministero della Salute
- APERTURA TAVOLE ROTONDE CON GLI ORGANISMI NOTIFICATI
CON LA PARTECIPAZIONE DI:**
- Daniele Bollati – IMQ
 - Paolo Dentis – Eurofins TECH
 - Alessia Frabetti – KIWA CERMET ITALIA
 - Sara Gianellini – ITALCERT
 - Pietro Iannì – CERTIQUALITY
 - Roberta Marcoaldi – Istituto Superiore di Sanità
 - Chiara Novi – TUV Rheinland
 - Tatiana Vignudelli – Ente Certificazione Macchine
- 16.15 - 16.35 **Raccolta e presentazione del dato clinico per la certificazione legacy devices in MDR; strategie di raccolta e accettazione dei dati**
• Lorenzo Cottini – AFI – Evidenze Health
- 16.35 - 17.20 **Coffee break**
- 17.20 - 17.40 **Prodotti combinati: sinergie ed interazioni tra aziende e autorità**
• Sveva Sanzone – AFI – Biogen Italia
- 17.40 - 18.10 **DM innovativi - L'esperienza della Certificazione in MDR**
• Antonella Mamoli – AFI – IBSA
- 18.10 - 18.20 **IA e DM a base di sostanza - Rischi e Benefici**
• Tiziana Pecora – AFI
- 18.20 - 18.45 **Discussione e conclusione dei lavori**
• Mauro Rainoni – AFI – Cooper Consumer Health
- 20.00 **Cena di gala del Simposio presso
il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**



PRODOTTI COMBINATI: SINERGIE ED INTERAZIONI TRA AZIENDE E AUTORITÀ

Sveva Sanzone

AFI – Biogen Italia

I prodotti combinati, che integrano farmaci e dispositivi medici, rappresentano un'area di crescente interesse nel settore sanitario. Questi prodotti offrono vantaggi significativi in termini di efficacia terapeutica e facilità d'uso, ma pongono anche sfide complesse dal punto di vista regolatorio e gestionale.

Le sinergie tra aziende, organismi notificati e autorità regolatorie sono fondamentali per garantire che i prodotti combinati soddisfino i requisiti di qualità, sicurezza e performance.

Questa collaborazione è essenziale per affrontare le sfide tecniche e regolatorie lungo tutto il ciclo di vita del prodotto, dalla fase di sviluppo alla commercializzazione ed alle successive variazioni.

Infatti, la gestione delle variazioni ai prodotti combinati è un processo complesso che richiede un'attenzione particolare a diversi aspetti tecnici e regolatori. Le variazioni devono essere conformi alle normative vigenti ma il processo è a tutt'oggi in evoluzione, richiedendo un continuo dialogo tra autorità, aziende e organismi notificati per garantire un rapido accesso al mercato e il mantenimento dei prodotti stessi.

Questo dialogo è cruciale per affrontare le sfide tecniche e regolatorie, assicurando che ogni modifica sia approvata e documentata correttamente ed in tempi adeguati.

In sintesi, le sinergie e le interazioni tra aziende, autorità e organismi notificati sono cruciali per il successo dei prodotti combinati, garantendo che questi innovativi strumenti terapeutici possano raggiungere il mercato in modo sicuro ed efficace e mantenere la loro conformità a seguito di variazioni.

DM INNOVATIVI - L'ESPERIENZA DELLA CERTIFICAZIONE IN MDR

Antonella Mamoli

AFI – IBSA

Il settore dei Dispositivi Medici è fortemente connotato dall'innovazione e i Dispositivi Medici innovativi rappresentano una frontiera in continua evoluzione nel settore sanitario.

Combinando tecnologia all'avanguardia e ricerca scientifica, i Dispositivi Medici innovativi possono migliorare la diagnosi, il trattamento e la gestione delle condizioni mediche dei pazienti cui sono destinati.

L'impianto regolatorio svolge un ruolo cruciale nel garantire che i dispositivi medici possano essere messi a disposizione dei pazienti, soddisfacendo alti standard di sicurezza, performance e qualità.

Il Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici (MDR) è lo strumento regolatorio di riferimento per l'accesso al mercato di questi prodotti.

L'impianto regolatorio di MDR è applicato ai Dispositivi Medici dal 2021 e in questi anni è apparso evidente a tutti gli attori del settore il livello di complessità e rigore dei dati scientifici richiesti da MDR per dimostrare la conformità di un Dispositivo Medico ai requisiti di legge, prima della sua immissione in commercio.

Contemporaneamente però l'impianto di MDR offre degli strumenti per l'introduzione e la gestione dei Dispositivi Medici innovativi, garantendo un equilibrio tra sicurezza, efficacia e innovazione.

Tra questi, ci focalizzeremo sulla Clinical Evaluation Consultation Procedure, introdotta da MDR per assicurare che i dispositivi medici innovativi, specialmente quelli ad alto rischio, giungano al mercato attraverso una specifica valutazione della strategia clinica a supporto della loro sicurezza e performance da parte di un Panel di Esperti europeo. Lo scopo principale della procedura è quello di proteggere i pazienti, ma è anche uno strumento per accedere al mercato, che fornisce una valutazione centralizzata di una tecnologia sanitaria innovativa.

IA E DM A BASE DI SOSTANZA - RISCHI E BENEFICI

Tiziana M.G. Pecora

AFI, Milano

L'impiego dell'Intelligenza Artificiale (IA) predittiva in ambito medico sta rivoluzionando i processi di sviluppo, ottimizzazione e valutazione della sicurezza, riducendo l'impiego della sperimentazione animale e umana (In Silico Trials).

In particolare, l'IA predittiva, attraverso modelli matematici avanzati come i modelli QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationship), consente di prevedere l'attività biologica o tossicologica di una sostanza a partire dalla sua struttura chimica. Questa metodologia permette di ridurre significativamente la necessità di test sperimentali, accelerando le fasi di pre-screening e migliorando l'efficienza dei processi di sviluppo. Parallelamente, i modelli PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic) rappresentano uno strumento per simulare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione delle sostanze nel corpo umano, fornendo previsioni estremamente accurate sul comportamento farmacocinetico delle sostanze.

Allo stesso tempo, l'avvento dei modelli generativi (LLM - Large Language Models), tra cui chatbot come ChatGPT, ha aperto nuove prospettive nel supporto alla documentazione tecnica e nella generazione automatica di contenuti. Tuttavia, a differenza dei modelli predittivi classici, questi strumenti producono informazioni basate esclusivamente su predizioni linguistiche, senza un'analisi causale dei dati scientifici. Tale approccio introduce elementi di criticità, tra cui una limitata capacità di verificabilità e trasparenza. La tendenza dei modelli generativi a produrre informazioni non accurate, fenomeno noto come "hallucination", rappresenta un rischio concreto se non supervisionato da esperti del settore.

L'obiettivo della presentazione sarà quello di stimolare un confronto costruttivo con gli Organismi Notificati, volto a identificare le migliori pratiche per un'integrazione responsabile dell'Intelligenza Artificiale nel contesto dei dispositivi medici a base di sostanza.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Lezione Magistrale: "Virus e Pandemie"**
• Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SESSIONE XI

CRITICITÀ E OPPORTUNITÀ NELLA DISTRIBUZIONE DEI MEDICINALI

Sala del Castello 1

- 15.15 - 15.30 **Saluto di benvenuto e introduzione dei lavori**
• Roberto de Luca – AFI – Università degli Studi di Padova
- Moderatori:**
• Alberto Bartolini – AFI – CIT
• Roberto de Luca – AFI – Università degli Studi di Padova
- 15.30 - 16.00 **La filiera dei farmaci Biotech e delle "Orphan drugs"**
• Maria Luisa Nollì – AFI – NCNbio
- 16.00 - 16.30 **La tracciabilità della filiera a garanzia del paziente**
• Alberto Bartolini – AFI – CIT
- 16.30 - 17.15 **Coffee break**
- 17.15 - 17.35 **Le criticità per l'Operatore Logistico**
• Michele Pochettino – H.Essers
- 17.35 - 17.55 **Le criticità per il Distributore all'ingrosso**
• Viviana Zanelli – Q FARMA
- 17.55 - 18.15 **Criticità e opportunità per il Trasportatore: l'evoluzione dei transit point farmaceutici**
• Ilaria Aloe – EDF
- 18.15 - 18.25 **Un prototipo di gestione integrata della filiera del freddo**
• Gian Paolo Baranzoni – AFI
- 18.25 - 18.45 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 20.00 **Cena di gala del Simposio presso il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**



LE CRITICITÀ PER L'OPERATORE LOGISTICO

Michele Pochettino

H. ESSERS, Siziano (PV)

Sintetica valutazione ed analisi dell'attuale situazione della distribuzione commerciale Healthcare sulla base anche di un piccolo sondaggio (Expert Input Forum) con un campione differenziato ma significativo di aziende di settore; identificazione ed evidenza dei risultanti criteri-elementi critici in ambito Distribution e in termini di orientamento e scelta verso partner logistico; consapevolezza dei fattori di differenziazione qualitativa della distribuzione commerciale e focalizzazione sul tema dei costi occulti (diretti e indiretti) della stessa distribuzione quando di qualità medio-bassa. Proposta di un modello di analisi che, utilizzando concreti dati di gestione distributiva, consenta di valutare possibili benefici economici diretti di una qualità di servizio logistico più alta.

CRITICITÀ E OPPORTUNITÀ PER IL TRASPORTATORE: L'EVOLUZIONE DEI TRANSIT POINT FARMACEUTICI

Ilaria Aloe

EDF, Casalmaiocco (LO)

Nel contesto della distribuzione dei medicinali, il network logistico nazionale svolge un ruolo strategico nel garantire la tempestività delle forniture, assicurando al tempo stesso il mantenimento della qualità del prodotto lungo l'intera catena distributiva.

Il modello attuale si fonda su una rete diffusa di transit point, dislocati sul territorio, deputati alla raccolta, allo smistamento e all'instradamento delle spedizioni verso i destinatari finali.

Tuttavia, la crescente complessità del mercato e le difficoltà di ricezione entro i tempi previsti da parte di alcuni destinatari, determinano un aumento della permanenza non pianificata della merce in questi punti di transito.

Questo fenomeno solleva importanti criticità, sia operative che di compliance. Le strutture, infatti:

- non sono progettate, per dimensioni, dotazioni e impianti, per lo stoccaggio prolungato dei medicinali;
- adottano sistemi informatici che gestiscono la spedizione a livello di collo, ma non consentono un monitoraggio puntuale dei dati di prodotto, come le date di scadenza, con possibili conseguenze negative.

Tali criticità aprono però a una reale opportunità di trasformazione. Le aziende di trasporto potrebbero evolversi da semplici vettori a "stazioni intermedie di deposito", conformi agli standard normativi previsti per questo tipo di attività.

Ciò implicherebbe:

- lo sviluppo di impianti di climatizzazione evoluti, dotati di pompe di calore, e celle e precelle refrigerate, per garantire la separazione stabile tra i range di temperatura ambiente e cold chain;
- l'introduzione di sistemi automatici di monitoraggio in continuo della temperatura, come le "control tower" centralizzate;
- l'adozione di tecnologie RFID per la tracciabilità del singolo collo, in grado di fornire informazioni tempestive sulla posizione della merce e di migliorare la sicurezza dei prodotti maggiormente esposti al rischio di furto.

Una logistica farmaceutica orientata all'innovazione e alla qualità non rappresenta soltanto una risposta alle criticità attuali, ma diventa un vero e proprio fattore abilitante di vantaggio competitivo.

Solo le aziende di trasporto che sapranno cogliere queste opportunità e investire in un'evoluzione strutturale e tecnologica dei propri transit point – avvicinandosi concretamente agli standard richiesti dalle normative – potranno posizionarsi come partner affidabili e strategici all'interno della filiera del farmaco.

In un contesto in cui la sicurezza, la tracciabilità e la trasparenza sono sempre più centrali, trasformare le criticità operative in leva di sviluppo non è solo un'opzione: è la chiave per distinguersi nel mercato, consolidare relazioni con gli attori istituzionali e garantire una crescita sostenibile nel lungo periodo.

UN PROTOTIPO DI GESTIONE INTEGRATA DELLA FILIERA DEL FREDDO

Gian Paolo Baranzoni

AFI Gruppo di Studio Innovazione

All'interno del Gruppo di Studio AFI è stata identificata, frutto di una Survey, la necessità di integrare tutti i soggetti operanti sulla supply chain dei prodotti in temperatura. Questo ha portato alla implementazione di un prototipo di Cold Chain Platform capace di integrarsi con tutti i soggetti/componenti necessari alla verifica del TOR.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

Lezione Magistrale: "Virus e Pandemie"
• Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SESSIONE XII

I MATERIALI EDUCAZIONALI: UNA GESTIONE EFFICACE NELL'ERA DIGITAL

Sala del Castello 2

- 15.15 - 15.30 **Introduzione dei lavori**
• Anna Rosa Marra – AIFA
- Moderatore:** • Andrea Oliva – AFI – Viatris
- 15.30 - 16.00 **Il punto di vista di AIFA**
• Giovanni Diana – AIFA
- 16.00 - 16.30 **Rethink Safety Communication: a new way to disseminate arm and DHPC**
• Matteo Monti, Maria Signorelli – AFI – Roche
- 16.30 - 17.00 **Coffee break**
- 17.00 - 17.30 **Il coinvolgimento delle associazioni di categoria: intervista doppia**
• Serena Dominici – SIFO
• Annalisa Scopinaro – UNIAMO
- 17.30 - 18.30 **Tavola rotonda**
Moderatore: • Andrea Oliva – AFI – Viatris
- Relatori:** • Giovanni Diana – AIFA
• Simonetta Palazzini – A.U.S.L. Romagna
• Vincenza Panzarella – AFI – Gilead Sciences
• Giovanna Pescatore – Farmindustria
• Milena Sirtori – Eupati
• Romina Tulumiero – Egualea
- 18.30 - 18.45 **Discussione e conclusione dei lavori**
• Andrea Oliva – AFI – Viatris
- 20.00 **Cena di gala del Simposio presso il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**

tecniche nuove

I MATERIALI EDUCAZIONALI: UNA GESTIONE EFFICACE NELL'ERA DIGITALE SECONDO LA REVISIONE 3 DEL MODULO XVI DELLE GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES

**Marco Di Girolamo, Manuela Lepre, Pina Guido,
Elisa Candidi e Giovanni Dian**

Ufficio Misure di Gestione del Rischio, Area Vigilanza post-marketing
Agenzia Italiana del Farmaco - Roma

La gestione efficace dei materiali educazionali nell'era digitale in ambito EU non può prescindere dalla Revisione 3 del Modulo XVI delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) pubblicata dall'EMA nel luglio 2024. Questa revisione rappresenta un'evoluzione significativa nella regolamentazione delle misure di minimizzazione del rischio (RMM) nell'Unione Europea.

In generale, tra le più recenti tendenze nel campo della minimizzazione del rischio a livello globale possiamo elencare:

- Maggiore enfasi sulla gestione proattiva del rischio, anche attraverso l'uso di big data e intelligenza artificiale;
- Miglioramento della comunicazione del rischio, con strumenti più accessibili per pazienti e operatori sanitari, anche in presenza di *digital divide*;
- Integrazione delle nuove tecnologie, come app per la segnalazione di eventi avversi, analisi dei social media e Real-World Evidence;
- Coinvolgimento attivo dei pazienti nella farmacovigilanza, promuovendo la "patient-centric pharmacovigilance";
- Obbligatorietà di programmi di formazione continua per il personale sanitario, con strumenti come piattaforme online e video tutorial.

L'obiettivo principale della Revisione 3 è di integrare le RMM nel ciclo di gestione beneficio-rischio dei medicinali, rendendole più efficaci e basate su evidenze scientifiche. Le nuove linee guida si applicano a procedure autorizzative e post-autorizzative. Particolare attenzione è rivolta all'aggiornamento delle RMM esistenti e all'incoraggiamento dell'uso di strumenti digitali per migliorarne l'efficacia.

Altro punto nodale è l'importanza della standardizzazione dei materiali educazionali e dell'introduzione di segni distintivi per facilitarne l'identificazione. Infine, la revisione dedica considerevole spazio alla discussione dei metodi quantitativi e qualitativi per valutare l'efficacia delle RMM, con esempi pratici di distribuzione digitale e criticità nella consultazione dei materiali.

In conclusione, la Revisione 3 del GVP XVI segna un passo avanti rispetto alla precedente versione, promuovendo innovazione, coinvolgimento e sicurezza. Viene altresì evidenziata la necessità di valutare case by case ed attentamente l'uso esclusivo di strumenti digitali rispetto alle modalità tradizionali.

RETHINK SAFETY COMMUNICATION: A NEW WAY TO DISSEMINATE ARMM AND DHPC

Matteo Monti
Maria Signorelli

Roche

Il contesto normativo europeo, definito dalle EU Good Pharmacovigilance Practices, fornisce un quadro generale per la gestione delle misure di minimizzazione del rischio addizionali (aRMM) e delle note informative importanti (NII), lasciando - tuttavia - agli Stati membri, un certo margine di discrezionalità. Questo scenario solleva, di conseguenza, alcuni interrogativi: quali sono i modelli europei più efficaci? Quali le aree di miglioramento per il sistema italiano?

Il progetto "Rethink Safety Communication: a new way to disseminate aRMM and DHPC", promosso da AFI, sponsorizzato da Roche e realizzato con il supporto tecnico di IQVIA, si propone di rispondere a queste domande, ponendosi come obiettivo primario l'evoluzione del sistema italiano di gestione di aRMM e NII verso un modello più efficiente, efficace e sostenibile. Questa evoluzione è guidata da un approccio strategico che integra le best practices europee e pone la digitalizzazione dei processi al centro dell'innovazione, tenendo conto delle prospettive degli stakeholder nazionali.

L'approccio metodologico si articola in diverse fasi. Inizialmente, è stata condotta una desk analysis per approfondire la normativa europea e, successivamente, sono state realizzate interviste con referenti delle affiliate europee delle aziende coinvolte nel progetto. Questo ha permesso di analizzare i modelli virtuosi adottati in Paesi come Finlandia, Francia, Germania, Regno Unito e Spagna, evidenziando approcci innovativi e spunti di miglioramento per il contesto italiano.

Le evidenze raccolte sono state condivise e discusse con gli stakeholder nazionali, quali società scientifiche e associazioni di pazienti. Attraverso interviste dedicate e successivi Think Tank, sono state integrate le loro prospettive, al fine di identificare punti di forza, criticità e opportunità di miglioramento del modello italiano attuale e di garantire che il nuovo sistema sia realmente rispondente alle esigenze di tutti gli attori coinvolti.

L'esito della discussione ha portato all'elaborazione di una proposta di un modello italiano innovativo e condiviso per la gestione di aRMM e NII, che non solo ottimizza i processi di comunicazione, l'accesso e la chiarezza delle informazioni, ma promuove anche la sostenibilità ambientale e l'integrazione delle tecnologie digitali. L'obiettivo è trasformare un processo cruciale per la sicurezza dei pazienti allineandolo alle sfide e alle opportunità dell'era digitale.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Lezione Magistrale: "Virus e Pandemie"**
• Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SESSIONE XIII

RICERCA E SVILUPPO DI NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI IN GASTROENTEROLOGIA: ASPETTI CLINICI, FARMACOLOGICI E SOCIALI

Sala dell'Arco

- 15.15 - 15.25 **Saluti iniziali e introduzione dei lavori**
• Carla Caramella – AFI – Università degli Studi di Pavia
- Moderatori:**
- Paolo Caliceti – AFI – SITELF – Università degli Studi di Padova
 - Matteo Cerea – AFI – SITELF – Università degli Studi di Milano
 - Andrea Gazzaniga – AFI – Università degli Studi di Milano
- 15.25 - 15.45 **Ricerca e sviluppo di nuovi approcci terapeutici in gastroenterologia:
aspetti clinici, farmacologici e sociali**
• Massimo Pedrani – AFI – Mogon Pharmaceuticals
- 15.45 - 16.15 **Terapia sostitutiva con enzimi pancreatici nel trattamento dell'EPI:
aspetti clinici**
• Marco Anelli, Massimo Latino – 4S4P
- 16.15 - 16.35 **Esofagite eosinofila: a new medical need?**
• Salvatore Agostino Giammillari – AFI – DMX Pharma
- 16.35 - 17.05 **Oral drug delivery per il trattamento di patologie gastrointestinali**
• Anastasia Foppoli – AFI – Università degli Studi di Milano
- 17.05 - 17.15 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 20.00 **Cena di gala del Simposio presso
il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con**

 **tecniche nuove**

RICERCA E SVILUPPO DI NUOVI APPROCCII TERAPEUTICI IN GASTRO-ENTEROLOGIA: ASPETTI CLINICI, FARMACOLOGICI E SOCIALI

Massimo Pedrani

AFI - Mogon Pharmaceuticals Sagl, Melide (Svizzera)

La gastroenterologia è oggi la nona area di spesa farmaceutica mondiale secondo i criteri di classificazione ATC. offre circa 2.000 tra molecole e forme di presentazione per il trattamento delle malattie gastroenterologiche e metaboliche. Stomatologici, Antiacidi, Antiemetici ed antinausea, Terapia biliare ed epatica, Antistipsi, Antidiarroici, Antinfiammatori, Antimicrobici, Farmaci contro l'obesità, Digestivi ed enzimi, Tonici, Anabolizzanti rappresentano le sottoclassi per diverse condizioni patologiche.

Nel tratto gastroenterico si incontrano moltissime patologie che meritano un'attenta anamnesi e trattamento farmacologico quali:

Morbo di Crohn, esofagiti, reflusso gastroesofageo, ernia gastrica iatale, ulcera gastrica, gastrite acuta e cronica, infezione da *Helicobacter Pylori*, celiachia, malassorbimento, intolleranze, colite ulcerosa, rettocoliti, diverticolosi, stipsi, epatiti, pancreatiti, calcolosi, colecisti, disbiosi, diverse tipologie tumorali. Farmaci tradizionali, anticorpi monoclonali, modalità di trattamento, cronoterapie e epigenetica rappresentano il trend futuro per una terapia personalizzata ed individualizza mirata ad ottimizzare l'aderenza terapeutica del paziente.

TERAPIA SOSTITUTIVA CON ENZIMI PANCREATICI NEL TRATTAMENTO DELL'EPI: ASPETTI CLINICI

Marco Anelli

Massimo Latino

4S4P Consulenze – Carugate (MI)

L'insufficienza pancreatica esocrina (EPI) rappresenta una condizione clinica rilevante, causata da una produzione inadeguata di enzimi digestivi da parte del pancreas, spesso secondaria a patologie come pancreatite cronica, fibrosi cistica, tumori pancreatici, interventi chirurgici e disturbi non pancreatici quali diabete, celiachia e invecchiamento.

Per valutare la sicurezza e l'efficacia delle PERT (Pancreatic Enzymes Replacement Therapies) esistono attualmente diversi approcci, basati sulla "non-inferiorità" o sull' "equivalenza terapeutica". Il numero di pazienti necessario per questo tipo di trial varia grandemente a seconda delle assunzioni utilizzate in fase di "trial design".

Trial di questo tipo, inoltre, sono difficilmente applicabili in una popolazione pediatrica.

Gli endpoints principali attualmente considerati sono il "Coefficient of Fat Absorption" e il "Coefficient of Nitrogen Absorption", di determinazione abbastanza complessa.

Inoltre, l'approccio al paziente con EPI, le possibili PERT e il valore di endpoint come il CFA sono recentemente stati riconsiderati e rimessi in discussione, creando una situazione ancora più complessa in questo ambito.

Da valutare anche l'impatto sulle future strategie di sviluppo clinico di pronunciamenti come quello recentemente avvenuto riguardo al prodotto Mycrazim.

L'intervento si propone di fornire una breve panoramica delle possibili strategie di sviluppo clinico in ambito di PERT e dei relativi vantaggi e svantaggi.

ESOFAGITE EOSINOFILA: A NEW MEDICAL NEED?

Salvatore Agostino Giammillari

AFI – DMX Pharma, Milano

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia immuno-mediata cronica a carattere infiammatorio, caratterizzata istologicamente da un'infiltrazione eosinofila dell'epitelio dell'esofago; essa può colpire l'intero tratto esofageo, portando a rimodellamento, rigidità e stenosi del viscere con arresto del bolo e senso di soffocamento. Le cause principali della patologia non sono chiare, ma si ritiene vi sia un'interazione fra sistema immunitario e fattori ambientali: alla predisposizione genetica si affianca una natura allergica della patologia, tanto che all'eliminazione dei principali allergeni alimentari si associa terapia farmacologica convenzionale con corticosteroidi (Budesonide) per via orale o anticorpi monoclonali (Dupilumab) per via sottocutanea in adulti, adolescenti e bambini a partire da un anno di età quando non adeguatamente controllati dalla terapia farmacologica convenzionale.

È una patologia spesso sottostimata e difficile da diagnosticare, presentando sintomatologia analoga ad altre condizioni patologiche, quali malattia da reflusso gastroesofageo (disfagia nei bambini, bruciore retrosternale e dolore toracico) o morbo di Crohn, a fronte di non responsività a trattamento con inibitori di pompa protonica; il ritardo diagnostico è inoltre accentuato dalla necessità di effettuare, per una corretta diagnosi della patologia, un trattamento particolarmente invasivo come l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS)

Oltre al ritardo diagnostico, si aggiunge la criticità associata alla scarsa accessibilità dei farmaci autorizzati ed a percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) che variano a seconda delle singole Regioni italiane. Per questi motivi nella pratica sono emersi numerosi farmaci galenici a base di Budesonide, da capsule o compresse commerciali, preparati sotto forma di gel orale viscoso con proprietà muco adesive, che mirano a massimizzare permanenza del farmaco di partenza sulle pareti dell'esofago.

L'intervento si propone di fornire ai partecipanti una panoramica attuale della patologia ancora poco conosciuta e del suo trattamento farmacologico, evidenziando gli aspetti formulativi e tecnologici dei farmaci d'uso (autorizzati, galenici, in sviluppo) con le loro diversità per provenienza di ricerca farmacologica (drug repurposing/reformulation e pratica off-label, prodotti biologici).

ORAL DRUG DELIVERY PER IL TRATTAMENTO DI PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Anastasia Foppoli

AFI - Università degli Studi di Milano

La somministrazione di farmaci per via orale rappresenta una delle modalità più comuni e convenienti per il trattamento di varie patologie gastrointestinali. Numerose sono le molecole, principalmente a basso peso molecolare (*small molecules*) impiegate per trattare disturbi funzionali gastrointestinali molto diffusi.

Non sempre tali molecole possiedono caratteristiche chimico-fisiche e profili di assorbimento favorevoli alla somministrazione per via orale. In tal senso si rende quindi necessaria la progettazione e l'allestimento di *drug delivery systems* in grado di indirizzare il rilascio del principio attivo in particolari regioni del tratto gastrointestinale, allo scopo di migliorare la biodisponibilità, raggiungere una maggiore concentrazione direttamente nella zona interessata ed eventualmente ridurre gli effetti collaterali.

L'importanza di questi sistemi risiede nella possibilità di migliorare il trattamento farmacologico, aumentare l'aderenza alla terapia e, in ultima analisi, la qualità della vita dei pazienti. In questo contesto verranno presentati alcuni esempi di sistemi già disponibili sul mercato o in fase avanzata di sviluppo, per il rilascio a livello colonico, gastrico ed esofageo, includendo anche una panoramica su nuovi *devices* descritti in letteratura.

14.00 - 15.00
Sala del Tempio

- Lezione Magistrale: "Virus e Pandemie"**
- Roberto Burioni – Università Vita-Salute San Raffaele di Milano

SESSIONE XIV

ECCIPIENTI FARMACEUTICI FUNZIONALI E INNOVATIVI

Sala dell'Arco

17.15 - 17.20

Introduzione dei lavori

- Bice Conti – AFI – SITELF – Università degli Studi di Pavia
- Stefano Salmaso – Presidente CRS Italy Chapter – Università degli Studi di Padova

Moderatori:

- Bice Conti – AFI – SITELF – Università degli Studi di Pavia
- Stefano Salmaso – Presidente CRS Italy Chapter – Università degli Studi di Padova

17.20 - 17.40

Introduzione

- Laura Rampi – Croda

High purity excipients for solubility and bioavailability enhancement

- William Small – Croda

17.40 - 18.00

Eccipienti lipidici: la chiave per migliorare la solubilità e la permeazione intestinale dei farmaci poco solubili

- Héloïse Imbault – Gattefossé

18.00 - 18.20

Eccipienti sostenibili e convenzionali: bilanciamento tra innovazione e performance

- Francesco Puoci – Università della Calabria

18.20 - 18.40

Eccipienti PEGilati

- Paolo Caliceti – AFI – SITELF – Università degli Studi di Padova

18.40 - 19.00

Aspetti regolatori degli eccipienti farmaceutici

- Maria Vitocolonna – AIFA

19.00 - 19.20

Tavola rotonda con tutti i relatori

19.20 - 19.45

Assemblea annuale di CRS Italy Chapter

20.00

***Cena di gala del Simposio presso
il Grand Hotel di Rimini in collaborazione con***



ROBERTO BURIONI**Professore Ordinario di Microbiologia****Dottore di Ricerca in Scienze Microbiologiche****Specialista in Immunologia Clinica e Allergologia**

Ha conseguito nel 1981 la Maturità Classica al Liceo "Raffaello" di Urbino e nel luglio 1987 la laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, svolgendo la sua tesi presso la University of Pennsylvania nei laboratori del Dr. Hilary Koprowski e Carlo Maria Croce.

Dal 1988 è stato Visting Scientist presso il Center for Molecular Genetics dell'Università della California di San Diego, dal 1991 è stato Visiting Investigator presso il Dipartimento di Immunologia dello Scripps Research Institute La Jolla, California, USA nei laboratorio del Dr. Dennis R Burton.

Dal 2004 è in servizio presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, prima come Professore Associato, poi come Professore Ordinario di Microbiologia e virologia.

È responsabile di un laboratorio di ricerca immunologica volto allo studio della risposta immune contro patogeni umani, alla messa a punto di farmaci basati su anticorpi monoclonali umani ricombinanti e nell'utilizzo di strumenti molecolari e sensori innovativi per la diagnostica precoce di malattie infettive

È autore di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali ed è stato relatore a numerosi congressi internazionali. È titolare di brevetti internazionali relativi a procedure di immunologia molecolare, anticorpi monoclonali umani e a farmaci immunologici.

È Direttore della Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia e Presidente del Corso di Laurea in Igiene Dentale.

Dal 2016 ha iniziato una attività di divulgazione scientifica su temi rilevanti per la sanità pubblica.

LEZIONE MAGISTRALE: VIRUS E PANDEMIE**Roberto Burioni**

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Una pandemia è un'epidemia che coinvolge tutto il pianeta. Questo fenomeno avviene quando un nuovo agente patogeno, come un virus o un batterio, emerge e riesce a superare le barriere naturali, in particolare quelle costituite dall'immunità della popolazione, che essendo l'agente patogeno nuovo, è generalmente inesistente.

Le conseguenze di una pandemia vanno oltre l'aspetto sanitario, includendo impatti economici, sociali e psicologici. Il sovraccarico dei sistemi sanitari, la chiusura di attività commerciali, la limitazione dei viaggi e il distanziamento sociale sono solo alcune delle misure adottate per contenere la diffusione del contagio.

Questa lezione analizza il rapporto tra virus e ospite, l'equilibrio che raggiungono i virus con le comunità nelle quali circolano, le modalità attraverso le quali un nuovo patogeno può inaspettatamente emergere e, infine, esamina a posteriori quanto accaduto nella pandemia causata da SARS-CoV-2 nelle sue diverse fasi, con particolare attenzione all'evoluzione del virus, che per la prima volta abbiamo potuto non solo osservare in maniera dettagliata, ma anche modificare attraverso la disponibilità precocissima di un vaccino. .

HIGH PURITY EXCIPIENTS FOR SOLUBILITY AND BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT

William Small

Croda, Snaith, United Kingdom

Oral drug delivery remains one of the most frequently used routes of administration, with several new drug approvals in 2024 formulated as oral tablets, capsules and solutions. Although the oral route offers many benefits including convenience for patients, there are significant barriers in terms of solubility and intestinal permeability, which can both ultimately reduce the bioavailability of many new chemical entities.

These barriers are in addition to the more general challenges associated with all administration routes, such as drug and formulation stability.

Crucial to all of these challenges is the role of formulation, and in particular the excipients that are used to develop efficacious formulations. In this presentation, we will consider the role that high purity excipients can play in addressing all of these key challenges, taking a holistic approach to oral drug delivery.

ECCIPIENTI LIPIDICI: LA CHIAVE PER MIGLIORARE LA SOLUBILITÀ E LA PERMEABILITÀ INTESTINALE DI FARMACI POCO SOLUBILI

Héloïse Imbault

Gattefossé France, Neuilly-sur-Seine, France

Cécile Morin

Gattefossé, Saint-Priest, France

Philippe Caisse

Gattefossé, Saint-Priest, France

Molti farmaci sviluppati oggi, sia quelli costituiti da piccole che grandi molecole, presentano una bassa biodisponibilità orale, a causa della loro scarsa solubilità e del ridotto assorbimento intestinale.

Per superare questo limite, è necessario ricorrere a formulazioni contenenti agenti solubilizzanti e promotori dell'assorbimento intestinale. Le formulazioni lipidiche sono note per aumentare la biodisponibilità dei principi attivi scarsamente solubili. Inoltre, alcuni eccipienti lipidici presentano una doppia funzionalità, agendo non solo come solubilizzanti, ma anche come promotori dell'assorbimento intestinale.

In particolare, i derivati degli acidi grassi a media catena sono noti per favorire l'aumento della permeabilità intestinale.

In questo intervento presenteremo come gli acidi grassi a media catena di Gattefossé — Labrasol® ALF, Labrafac™ MC60 e Capryol® 90 — possano aumentare in modo sicuro la permeabilità intestinale attraverso l'apertura transitoria delle tight junctions. Esempi con piccole e grandi molecole illustreranno il loro potenziale e come possano aprire nuove prospettive per migliorare la biodisponibilità di farmaci a bassa permeabilità.

ECCIPIENTI SOSTENIBILI E CONVENZIONALI: BILANCIAMENTO TRA INNOVAZIONE E PERFORMANCE

Francesco Puoci

Università della Calabria, Rende (CS)

L'evoluzione del ruolo degli eccipienti, da semplici sostanze inerti a vettori funzionali dotati di proprietà di veicolazione, protezione e rilascio controllato, rappresenta una sfida strategica nella formulazione di sistemi compatibili con i principi della sostenibilità ambientale. In questa analisi comparativa vengono esaminati eccipienti convenzionali di origine sintetica e petrolchimica rispetto a matrici bio-based, con particolare attenzione al loro comportamento funzionale nell'assorbimento e nella stabilizzazione di composti lipofili naturali ad alta instabilità chimica, quali curcumina e licopene.

Sono stati selezionati e testati diversi enhancer di penetrazione, includendo molecole naturali e sintetiche al fine di valutare l'incremento di biodisponibilità sistemica. Tuttavia, l'alta suscettibilità ossidativa e fotodegradativa dei composti target ha richiesto lo sviluppo di ulteriori strategie protettive basate sull'impiego di polveri vegetali attive derivate da sottoprodotti agroindustriali (es. albedo di agrumi, vinacce, pastazzo di bergamotto). Queste matrici, ricche in fibre, hanno dimostrato una marcata efficacia nell'adsorbimento, nella stabilizzazione e nel rilascio graduale degli attivi.

I casi studio di alcune spin-off accademiche confermano la fattibilità dell'implementazione di tali approcci bio-ispirati in ambito, nutraceutico, attraverso tecnologie scalabili di disidratazione, caricamento e rilascio controllato, per una formulazione green-oriented.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



VENERDÌ
13 GIUGNO • MATTINO

SESSIONE XV

PRODUZIONE 2025: NOVITÀ E FUTURI SVILUPPI

Sala del Tempio

- 09.00 - 09.05 **Introduzione dei lavori**
- Lino Pontello – AFI
- Moderatori:**
- Lino Pontello – AFI
 - Vittorio Tonus – AFI
- 09.05 - 09.25 **I supporti informatici per la fabbrica integrata: esperienze su produzione di medicinali e di API**
- Emilia Imbriani – Federchimica Aschimfarma – Angelini Pharma
 - Annarita Zacchilli – AFI – Angelini Pharma
- 09.25 - 09.55 **Criteri per la definizione di una Cross Control Contamination Strategy in facilities di medicinali non sterili**
- Alessandro Zenoni – AFI – IBSA
- 09.55 - 10.25 **Gli aspetti operativi della serializzazione italiana**
- Luca Perani – AFI – Roche
 - Adriano Pietrosanto – Egualea
- 10.25 - 10.45 **Discussione e domande sugli interventi della prima parte della mattinata**
- 10.45 - 11.30 **Coffee break**
- Moderatori:**
- Luciano Gambini – AFI
 - Francesca Selmin – AFI – Università degli Studi di Milano
- 11.30 - 11.50 **L'analisi di rischio per la produzione di IMP negli impianti produttivi**
- Sebastiano Carangelo – AFI – Evotec
 - Claudio Pagano – AFI – Evotec
- 11.50 - 12.20 **Elementi di Quality by Design dalle prime fasi di sviluppo di un farmaco iniettabile complesso**
- Marinella Capuzzi – AFI – Italfarmaco
 - Silvia Piersanti – PTM Consulting
- 12.20 - 12.50 **Prodotti sperimentali iniettabili a base di nano particelle lipidiche: lo studio e lo sviluppo**
- Giovanni Ghezzi – Thermo Fisher Scientific
 - Umberto Romeo – CordenPharma
- 12.50 - 13.00 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 13.00 - 14.30 **Colazione di lavoro**

I SUPPORTI INFORMATICI PER LA FABBRICA INTEGRATA: ESPERIENZE SU PRODUZIONE DI MEDICINALI E DI API

Emilia Imbriani

Angelini Pharma Fine Chemicals Plant, Aprilia (LT) - ASCHIMFARMA

Annarita Zacchilli

Angelini Pharma Ancona Plant (AN) - AFI

Il processo di digitalizzazione delle attività produttive attraverso l'utilizzo di supporti informatici, anche integrati fra loro, consente di migliorare l'efficienza e la produttività di uno stabilimento farmaceutico, con particolari benefici sulla compliance, sostenibilità e costi. La digitalizzazione dei processi di produzione, controllo e rilascio dei farmaci e della sostanze farmacologicamente attive deve essere eseguita secondo le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP) e le linee guida internazionali applicabili.

I principi delle GMP nell'industria farmaceutica si riferiscono a quei cinque elementi chiave che garantiscono qualità, sicurezza, ed efficacia dei prodotti: People, Products, Process, Premises, Procedures. Tali elementi devono essere al centro dell'attenzione nell'implementazione dei processi di digitalizzazione.

Angelini descrive l'evoluzione della gestione delle produzioni industriali dall'uso di documenti cartacei a quello in piattaforme digitali. Tale evoluzione prevede l'estensione delle piattaforme digitali alla gestione dei processi analitici, produttivi e documentali.

Focus dei progetti di digitalizzazione in Angelini Pharma è ottimizzare i processi e rafforzare la robustezza dei requisiti di *data integrity*.

I principali vantaggi sono: le modalità di generazione, raccolta e stoccaggio sicuro dei dati, la condivisione in tempo reale degli stessi, la sicurezza della completa tracciabilità di tutte le operazioni effettuate.

Le difficoltà in questa trasformazione sta nell'affrontare il cambiamento, analizzare dettagliatamente i processi in essere ed acquisire nuove competenze nell'utilizzo dei sistemi.

Questo intervento rappresenta una panoramica sull'esperienza della digitalizzazione integrata, dal punto di vista di un sito di produzione API e da un sito di produzione di farmaci, discutendone sia le opportunità che le sfide del processo, aprendosi sulle proposte per le successive implementazioni.

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DI UNA CROSS CONTROL CONTAMINATION STRATEGY IN FACILITIES DI MEDICINALI NON STERILI

Alessandro Zenoni

IBSA Farmaceutici Italia

in collaborazione con Pharma D&S

In uno stabilimento multi-prodotto per la produzione di **medicinali non sterili** al fine di valutare e confermare che la produzione avvenga con la garanzia di qualità, efficacia e sicurezza per il paziente, le misure di controllo del rischio di contaminazione, tecniche ed organizzative, dovrebbero essere definite con criteri facenti parte del processo di Gestione del Rischio di Qualità.

Basandoci sui principi stabiliti dalla linea guida ICH Q9 e tenendo come riferimento la seconda edizione della guida di ISPE per la "Produzione di prodotti farmaceutici basata sul rischio", abbiamo sviluppato una metodologia di valutazione, che possa permetterci di identificare, valutare, eliminare (dove applicabile) e controllare i rischi di contaminazione associati agli impianti di produzione utilizzati.

Riconosciute le tre principali categorie di contaminazione esistenti, quali il MIX UP, la Cross Contamination e la Contaminazione Microbiologica, il metodo di **valutazione del rischio** articolato su più fasi, è stato applicato ad ogni step del processo, considerando tutti i locali del plant coinvolti.

La **prima fase di Hazard Identification**, viene eseguita attraverso l'applicazione della metodologia **6M** e l'utilizzo dei diagrammi di **Ishikawa**.

Questa ha lo scopo di identificare tutte le possibili vie e fonti di contaminazione.

La **seconda fase di Risk Evaluation**, eseguita attraverso l'analisi **FMEA**, permette di valutare il potenziale contributo di ciascuna delle vie e delle fonti identificate e di determinare il rischio complessivo per ogni reparto, documentandolo in un Rapporto di Valutazione del Rischio.

La **terza fase di Risk Control**, identifica le possibili azioni di mitigazione atte ad eliminare o ridurre i rischi evidenziati, a dimostrazione di come la loro implementazione sia in grado di ridurre il rischio portandolo ad un livello accettabile.

Il risultato dell'applicazione di questa strategia di controllo dovrà essere mantenuto per tutto il ciclo di vita del reparto, **Risk Review**, in accordo ad un processo di revisione che possa garantirne la sua efficace applicazione.

Riassunta in un **Control Strategy Summary**, l'analisi fornisce uno strumento di overview sulle attività del Plant, utile nell'identificazione dei fattori di rischio e nell'analisi a seguito di cambiamenti organizzativi o tecnici od eventi significativi che possano avere impatto sulla valutazione.

GLI ASPETTI OPERATIVI DELLA SERIALIZZAZIONE ITALIANA

Luca Perani

ROCHE, Monza (MB)

Adriano Pietrosanto

EGUALIA, Roma

Il decreto del 6 gennaio 2025, no 10 ha dato ufficialmente il via all'implementazione della serializzazione nel nostro Paese.

A circa 4 mesi dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del decreto principale e di alcuni dei decreti attuativi, facciamo chiarezza sullo stato dell'arte del processo che ci dovrà portare entro il febbraio 2027 al pieno recepimento a livello locale della direttiva Europea "Adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento delegato (UE) 2016/161 della Commissione del 2 ottobre 2015".

Dopo la panoramica legislativa, vengono affrontati gli aspetti operativi che impattano le aziende farmaceutiche, in particolare di una multinazionale che deve integrare la realtà normativa locale all'interno di un processo armonizzato e già in essere in quasi tutte le altre sedi europee.

Vengono toccati temi come il futuro del bollino, la gestione della revisione di tutti gli artwork con i relativi limiti prodotto-specifico, le informazioni da riportare nel datamatrix, il piano di avvicinamento al febbraio 2027 compreso l'onboarding all'NMVO.

Da ultimo viene presentato un parallelo con la Grecia, Paese che è partito con Italia in maniera contemporanea per l'implementazione.

L'ANALISI DI RISCHIO PER LA PRODUZIONE DI IMP NEGLI IMPIANTI PRODUTTIVI

Convivenza produzione IMP e Commerciale: La sfida delle cleaning

Sebastiano Carangelo

Claudio Pagano

Aptuit, Verona

L'analisi del rischio nel contesto della produzione dei medicinali sperimentali è di fondamentale importanza considerando le peculiarità di tale produzione. Come evidenziato nelle linee guida, negli studi clinici possono emergere rischi aggiuntivi su volontari/pazienti rispetto ai pazienti trattati con medicinali autorizzati, e l'applicazione delle GMP alla produzione degli IMP deve tenere in considerazione tali rischi aggiuntivi per evitare di esporre il paziente ad un rischio non necessario. Inoltre, la produzione di IMP presenta una maggiore complessità rispetto ai prodotti medicinali autorizzati in relazione a: minor presenza di routine consolidate, varietà dei disegni clinici, potenziale conoscenza incompleta dell'efficacia e tossicità del prodotto, assenza di una completa validazione dei processi.

La sfida risulta ancora più complessa qualora la produzione di IMP utilizzi le stesse aree multipurpose utilizzate per la produzione di medicinali commerciali. In particolare, L'Officina Medicinali Aptuit (Verona) srl è autorizzata alla produzione sia di Medicinali ad uso umano che di medicinali ad uso sperimentale umano. L'obiettivo della presentazione è di chiarire l'approccio utilizzato da Aptuit per garantire tutti gli aspetti di tutela riguardanti la cross-contamination nella situazione sopra descritta. La discussione si basa anche sulle richieste specifiche di AIFA nell'ottica di garantire la sicurezza dei prodotti commerciali qualora siano prodotti in aree condivise con prodotti sperimentali per i quali potenzialmente i dati tossicologici sono in via di definizione e/o possono variare nel corso degli studi clinici. Di conseguenza, il principale aspetto trattato nella presentazione è relativo alle differenti modalità di pulizia applicate tra produzione sperimentale e produzione commerciale (es. Verifica della pulizia vs validazione della pulizia delle apparecchiature e delle aree, definizione dei criteri di accettazione) e alle possibili azioni di mitigazione a garanzia di tale convivenza.

ELEMENTI DI QUALITY BY DESIGN DALLE PRIME FASI DI SVILUPPO DI UN FARMACO INIETTABILE COMPLESSO

Marinella Capuzzi

Italfarmaco, Milano (MI)

Silvia Piersanti

PTM-consulting, Sant'Ilario d'Enza (RE)

Il sito italiano del Gruppo Italfarmaco, con una forte expertise nello sviluppo e produzione di farmaci ad uso parenterale, ha lavorato allo sviluppo e ottimizzazione del processo produttivo di un farmaco iniettabile per il trattamento dell'anemia. Col supporto di PTM Consulting, Italfarmaco ha implementato l'approccio in Quality by Design (QbD) sul prodotto fin dai primi studi in scala laboratorio.

Partendo da una chiara descrizione del profilo di qualità del Drug Product tramite la definizione del Quality Target Product Profile (QTPP), l'identificazione dei Critical Quality Attributes (CQA) e una dettagliata mappatura del processo, è stato possibile descrivere e valutare l'impatto di ogni singolo step produttivo sugli intermedi di lavorazione.

L'implementazione dell'analisi del rischio ha permesso di identificare le fasi potenzialmente critiche per l'impatto sulla qualità del prodotto, ma anche per il livello di conoscenza (e non conoscenza) dei parametri di processo coinvolti: il product e process understanding sono infatti punti cardine del QbD e dei moderni approcci alla qualità. La pianificazione di esperimenti mirati, tramite Design of Experiment e successive prove confirmatorie, ha infine permesso di acquisire solide conoscenze sulle fasi di processo emerse come potenzialmente critiche e definirne i settaggi ottimali, con il risultato di aver ottenuto le caratteristiche di qualità prefissate nell'ambito della produzione dei primi lotti su scala industriale.

PRODOTTI SPERIMENTALI INIETTABILI A BASE DI NANOPARTICELLE LIPIDICHE: LO STUDIO E LO SVILUPPO

Umberto Romeo

CordenPharma

Giovanni Ghezzi

ThermoFisher

Le nanoparticelle a base di lipidi come i liposomi, le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) e i trasportatori lipidici nanostrutturati (NLC) hanno dimostrato un enorme successo clinico nella somministrazione di terapie idrofobiche e idrofile.

In particolare, le nanoparticelle lipidiche (LNP) sono state riconosciute come un vettore ideale per acidi nucleici come DNA, mRNA e diversi oligonucleotidi sintetici come siRNA, saRNA, miRNA e altri RNA regolatori, grazie alla loro eccezionale biocompatibilità, biodegradabilità ed efficienza di incapsulamento.

Le terapie a RNA hanno mostrato potenziale in varie applicazioni mediche, tra cui vaccini virali, immunoterapia contro il cancro e editing genetico. La necessità di veicoli per la somministrazione di farmaci, tra cui nanoparticelle lipidiche (LNP), per le terapie a RNA è stata sviluppata a causa dell'instabilità dell'RNA. Attualmente, i lipidi ionizzabili sono considerati componenti cruciali delle terapie a RNA basate su LNP perché sono caricati positivamente a un pH basso per migliorare l'incapsulamento dell'RNA caricato negativamente e la carica diventa meno positiva o quasi neutra a pH fisiologico (~7,4), per ridurre la tossicità. Inoltre, sono stati sviluppati vari metodi di ingegneria dell'mRNA per migliorare la stabilità e l'efficacia della traduzione delle terapie a mRNA, come una selezione di regioni non tradotte (UTR), l'aggiunta di una coda di poli-A, il capping e la modifica dei nucleosidi 6. Diversi tipi di terapie a RNA basate su LNP sono sotto indagine attiva per il trattamento di varie malattie infettive e tumori.

Il presente intervento illustrerà le diverse fasi della produzione dei farmaci a base di mRNA/LNP includendo

- Una panoramica sulle principali tipologie di terapie a base di mRNA
- Il processo di produzione/sintesi del plasmide e dell'mRNA e i controlli di processo
- Sfide nella produzione del mRNA e terapie future
- Una panoramica dell'evoluzione delle tecnologie per produrre nanoparticelle lipidiche
- Un "case study" relativo ad una formulazione LNP basata su pDNA
- Lo sviluppo del processo di assemblaggio LNP tramite Nextgen Microfluidics e purificazione tramite filtrazione tangenziale (TFF)
- Scale up cGMP del processo di produzione e relativi controlli di processo

SESSIONE XVI

COME SI STA EVOLVENDO IL CONTESTO FARMACEUTICO DI FRONTE ALL'INTRODUZIONE DI TECNOLOGIE COME L'IA E I DISPOSITIVI MEDICI DIGITALI

Sala del Castello 1

- 09.00 - 09.05 **Introduzione dei lavori**
- Massimo Beccaria – AFI – Advice Pharma
 - Sara Cazzaniga – AFI – IQVIA
- Moderatori:**
- Massimo Beccaria – AFI – Advice Pharma
 - Sara Cazzaniga – AFI – IQVIA
- 09.05 - 09.25 **Intelligenza artificiale per l'analisi di big-data: concetti di base e applicazioni possibili**
- Enrico Caiani – Politecnico di Milano
- 09.25 - 09.45 **Criteri per la definizione di Integrare la digital health nelle strategie di un'azienda farmaceutica globale**
- Andrea Paolillo – Merck Group
- 09.45 - 10.05 **Packaging intelligente a supporto del paziente**
- Gabriele Molari – AFI – Palladio Group
- 10.05 - 10.25 **La digital health in Italia: diffusione e prospettive future, i dati dell'osservatorio del Politecnico di Milano**
- Chiara Sgarbossa – Politecnico di Milano
- 10.25 - 10.45 **L'utilizzo secondario dei dati nella ricerca e lo scenario europeo: le grandi sfide della privacy**
- Laura Liguori – Studio Legale Portolano Cavallo
- 10.45 - 11.30 **Coffee break**
- Moderatori:**
- Massimo Beccaria – AFI – Advice Pharma
 - Sara Cazzaniga – AFI – IQVIA
- 11.30 - 11.50 **MUSA Data: Implementazione rapida di Pipeline in silico per l'Innovazione farmaceutica e sanitaria**
- Ernesto Damiani – Università degli Studi di Milano
- 11.50 - 12.10 **Utilizzo di dispositivi medici digitali: il caso RITA**
- Davide Gaudesi – Advice Pharma
- 12.10 - 12.20 **myPlenity APP, un alleato digitale per la perdita del peso e il miglioramento dello stile di vita**
- Laura Lazzarotti – Theras Group
- 12.20 - 12.40 **Strategia ed implementazione di una terapia digitale da parte di un'industria farmaceutica: il progetto QPress di Polifarma**
- Andrea Bracci – Polifarma
- 12.40 - 13.00 **Processi di innovazione in una grande azienda: il caso Astrazeneca**
- Valeria Lovato – AFI – Astrazeneca
- 13.00 - 13.15 **Discussione e conclusione dei lavori**
- 13.00 - 14.30 **Colazione di lavoro**

INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER L'ANALISI DI BIG-DATA: CONCETTI DI BASE E APPLICAZIONI POSSIBILI

Enrico Gianluca Caiani

Politecnico di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Luca, Milano

Le nuove tecnologie per la salute implicano la produzione di una vasta mole di dati, che richiede di essere acquisita in modo standardizzato per poter essere resa azionabile e creare nuovo valore.

L'intelligenza artificiale sta assumendo un ruolo primario in questi ultimi anni per le sue potenzialità in vari ambiti, tra cui quello sanitario. In questa relazione, saranno introdotti alcuni concetti di base relativamente alle metodiche di intelligenza artificiale oggi a disposizione ed alle buzz words ad esse associate (machine learning, deep learning, generative AI, federated learning, natural language processing e large language model), mettendone in luce le potenzialità ed i relativi limiti.

Inoltre, saranno presentati brevemente i concetti base relative alle normative europee oggi adottate (Medical Device Regulation, AI Act, European Health Data Space), con possibile impatto in relazione alle tecnologie che includono applicazioni di intelligenza artificiale.

Infine, sarà dato un breve accenno alle applicazioni ad ai trend attualmente in atto relativi alla introduzione della intelligenza artificiale nell'ambito dell'industria farmaceutica.

PACKAGING INTELLIGENTE A SUPPORTO DEL PAZIENTE

Gabriele Molari

Emily Samuela Turilli Ghisolfi

Palladio Group SpA, Dueville (VI)

L'intervento esplorerà il ruolo cruciale del packaging intelligente nel rivoluzionare la gestione della cura farmacologica. Attraverso l'integrazione di tecnologie avanzate e digitali, il packaging evolve da semplice contenitore a strumento attivo a supporto del paziente e del suo intero ecosistema. Verranno analizzati i molteplici benefici derivanti da soluzioni di packaging intelligenti, tra cui il miglioramento dell'aderenza terapeutica, la facilitazione della somministrazione corretta dei farmaci, la tracciabilità e l'autenticazione dei prodotti, e la comunicazione interattiva con il paziente, i caregiver e il personale sanitario. Si discuterà inoltre di come tali innovazioni possano contribuire ad ottimizzare la raccolta, la disponibilità e l'affidabilità dei dati sanitari, contribuendo quindi a terapie più efficaci, sicure ed efficienti e, in ultima analisi, al benessere di tutti gli attori coinvolti.

LA DIGITAL HEALTH IN ITALIA: DIFFUSIONE E PROSPETTIVE FUTURE, I DATI DELL'OSSERVATORIO DEL POLITECNICO DI MILANO

Chiara Sgarbossa

Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation, Politecnico di Milano, Milano

Negli ultimi anni, la Sanità Digitale (Digital Health) ha assunto un ruolo sempre più centrale nel panorama sanitario italiano, accelerata anche dalla spinta della pandemia e dalle opportunità offerte dal PNRR. Strumenti come la telemedicina, il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), la Cartella Clinica Elettronica (CCE) e l'intelligenza artificiale stanno trasformando in profondità il modo in cui si erogano, si ricevono e si gestiscono le cure. Tuttavia, l'adozione di queste tecnologie sul territorio nazionale è ancora disomogenea, con differenze significative tra Regioni, strutture sanitarie e professionisti.

Durante l'intervento sarà presentata una sintesi delle ricerche svolte dagli Osservatori Sanità Digitale e Life Science Innovation del Politecnico di Milano e sarà analizzato lo stato attuale della diffusione di questi strumenti digitali, sottolineando i progressi fatti ma anche i principali ostacoli ancora presenti. Particolare attenzione sarà dedicata alla telemedicina, che dopo una fase sperimentale sta cercando una sua stabilità normativa e operativa, e all'intelligenza artificiale, che inizia a offrire supporto concreto alla diagnosi e alla presa in carico del paziente, ma solleva interrogativi etici, legali e clinici.

Un focus sarà poi dedicato alle Terapie Digitali (DTx), una frontiera innovativa con grande potenziale, ma per la quale, in Italia, non esiste ancora una normativa di riferimento. Rispetto a questo tema, si riporteranno le opinioni di professionisti sanitari e pazienti e le principali barriere che devono essere superate per poter diffondere questo trend anche in Italia.

L'intervento intende offrire una fotografia aggiornata del panorama italiano, evidenziando sia le opportunità di trasformazione sia le sfide sistemiche che occorre affrontare per rendere la sanità digitale una leva concreta di sostenibilità e innovazione per il Servizio Sanitario Nazionale.

L'UTILIZZO SECONDARIO DEI DATI NELLA RICERCA E LO SCENARIO EUROPEO: LE GRANDI SFIDE DELLA PRIVACY

Laura Liguori

Partner, Portolano Cavallo - Roma

L'intervento esplorerà le recenti evoluzioni normative che stanno ridefinendo il panorama della sanità digitale, con un focus particolare sull'uso secondario dei dati personali nella ricerca clinica. In primo luogo, verrà fatto riferimento all'attuale normativa applicabile, tra GDPR e Codice della privacy, fondata sulla centralità del consenso ed alcune eccezioni. Una normativa che è stata oggetto di recenti interventi in ottica di semplificazione, i quali tuttavia non ne hanno stravolto l'impostazione originaria. In secondo luogo, l'intervento si concentrerà sulle novità normative in tema di uso secondario dei dati personali nella ricerca clinica. Il Regolamento sullo Spazio Europeo dei Dati Sanitari introduce importanti novità, così come il disegno di legge italiano sull'Intelligenza Artificiale attualmente in discussione: l'intervento illustra queste novità e offre spunti di riflessione in vista della loro implementazione.

UTILIZZO DI DISPOSITIVI MEDICI DIGITALI: IL CASO RITA

Davide Gaudesi

PhD - Society for Clinical Data Management, Advice Pharma Group, Milano

Le neoplasie ematologiche rappresentano una sfida medica globale, con un numero considerevole di decessi ogni anno. L'aderenza al trattamento è fondamentale per migliorare gli esiti dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche, ma le limitazioni delle risorse e le sfide logistiche ostacolano una gestione ambulatoriale ottimale.

La letteratura scientifica evidenzia tassi di non-aderenza fino al 50%, attribuibili a fattori multipli: paura degli effetti collaterali, dimenticanze nell'assunzione, disagio emotivo, percezione di inefficacia terapeutica e comunicazione medico-paziente insufficiente. RITA (Remote Intelligent for Therapeutic Adherence) è stato sviluppato con un approccio patient-centered per affrontare sistematicamente queste problematiche attraverso un supporto digitale continuo e personalizzato. Il sistema offre al paziente strumenti pratici per la gestione quotidiana della terapia: informazioni affidabili sui farmaci e la gestione degli effetti collaterali, reminder intelligenti per le assunzioni, canali diretti di comunicazione con il team clinico e strumenti di auto-monitoraggio.

La piattaforma digitalizza il percorso di cura attraverso funzionalità integrate: raccolta sistematica di Patient Reported Outcomes (ePRO), contenuti educazionali personalizzati, diario digitale delle terapie, monitoraggio dei parametri vitali e sistema di allerta per effetti avversi significativi (CTCAE ≥ 3). Questo approccio consente un monitoraggio proattivo che anticipa le problematiche e supporta il paziente nel mantenimento dell'aderenza. I risultati clinici ottenuti con la valutazione clinica pre-marcatura CE interventistica, prospettica, hanno confermato l'efficacia dell'intervento: al terzo mese, i pazienti utilizzatori di RITA mostrano una probabilità tre volte superiore di mantenere l'aderenza terapeutica (OR 3.02, $p=0.0417$), con benefici documentati sia per il paziente che per il sistema sanitario in termini di riduzione degli accessi inappropriati ai servizi di emergenza.

RITA rappresenta un modello innovativo di care management digitale che pone il paziente al centro del percorso terapeutico, dimostrando come le tecnologie digitali possano migliorare concretamente la qualità delle cure e l'esperienza del paziente emato-oncologico attraverso un supporto continuo, personalizzato e basato su evidenze cliniche.

MYPLENITY APP, UN ALLEATO DIGITALE PER LA PERDITA DEL PESO E IL MIGLIORAMENTO DELLO STILE DI VITA**Laura Lazzarotti**

Theras Lifetech Srl Unipersonale, Salsomaggiore Terme (PR)

Sviluppo e lancio di una APP di supporto digitale per favorire uno stile di vita sano attraverso un percorso multidisciplinare di gestione del peso. L'impegno di Theras nel weight management attraverso la sua suite di prodotti per il sovrappeso e per l'obesità con l'intento di promuovere una nuova cultura della cura basata su tecnologia, innovazione e assistenza personalizzata.

STRATEGIA ED IMPLEMENTAZIONE DI UNA TERAPIA DIGITALE DA PARTE DI UN'INDUSTRIA FARMACEUTICA: IL PROGETTO QPRESS DI POLIFARMA

Andrea Bracci¹; Silvana D'Alessio¹; Giuseppe Recchia²; Daniele Pierno¹

¹ Polifarma S.p.A. - Roma – 2 daVi DigitalMedicine – Verona

Le terapie digitali rappresentano una frontiera emergente e strategica nella gestione delle patologie croniche, in particolare per condizioni ad elevata prevalenza come l'ipertensione arteriosa.

In questo contesto, Polifarma ha avviato lo sviluppo di QPress, un ecosistema terapeutico digitale che, attraverso un approccio cognitivo-comportamentale, supporta i pazienti ipertesi nella gestione quotidiana della propria condizione e nell'adozione di corretti stili di vita.

La terapia QPress – disponibile per i pazienti su smartphone iOS e Android e per i medici tramite WebApp – mira alla modifica di comportamenti disfunzionali e all'empowerment del paziente, con importanti attesi miglioramenti in termini di aderenza terapeutica, consapevolezza e conoscenza della propria condizione clinica. Questi interventi posizionano e qualificano QPress come un valido strumento di Care Support, in attesa dei risultati di ulteriori studi volti a evidenziarne, secondo la definizione ISO TR11147/2023, l'impatto terapeutico dimostrabile richiesto per la qualifica come DTx.

La strategia aziendale prevede l'associazione della terapia digitale al farmaco, con il coinvolgimento attivo del medico, che – grazie alla disponibilità di dati clinici più precisi e aggiornati – può assumere decisioni terapeutiche più consapevoli e personalizzate.

Questo approccio integrato favorisce inoltre un inserimento più naturale della terapia digitale all'interno dei percorsi assistenziali già consolidati, favorendo la continuità con la pratica clinica corrente e promuovendone l'accettazione da parte del professionista sanitario.

Un aspetto distintivo del progetto Polifarma è la costruzione di una rete di partnership multidisciplinari con società scientifiche, start up, società di sviluppo software, clinici, pazienti e caregiver, per garantire una soluzione realmente centrata sui bisogni di tutti gli attori coinvolti.

Un ulteriore elemento strategico è la valutazione del potenziale economico del progetto: le terapie digitali, se integrate nei percorsi terapeutici e nei modelli di business aziendali, possono rappresentare una leva rilevante per la sostenibilità e lo sviluppo dell'industria farmaceutica.

L'intervento offrirà quindi una panoramica sugli elementi chiave per lo sviluppo, l'implementazione e il posizionamento sul mercato di soluzioni digitali, con un focus sulle implicazioni strategiche per le aziende del settore e alcune raccomandazioni per i nuovi sviluppatori.

PROCESSI DI INNOVAZIONE IN UNA GRANDE AZIENDA: IL CASO ASTRA-ZENECA

Valeria Lovato

Ente di appartenenza: AstraZeneca SpA, Milano

L'innovazione, la ricerca e sviluppo (R&S) focalizzati all'identificazione di nuove soluzioni terapeutiche e di processi interni più efficienti ed efficaci sono elementi cruciali per il successo, la produttività e la sostenibilità nel tempo di un'azienda, in particolare nel settore farmaceutico.

AstraZeneca (AZ), multinazionale anglo-svedese dal 1999, è un'azienda globale che centralizza la R&S nei suoi sei centri strategici in UK, USA, Svezia e Cina, con oltre 15.000 dipendenti dedicati. L'azienda abbraccia la sfida nelle principali aree terapeutiche con un forte bisogno insoddisfatto, comprese le malattie rare.

Sposando pienamente questa visione centrata sull'innovazione, AZ Italia è stata la prima a voler localizzare il suo HQ nella nuova sede presso il Milano Innovation District (MIND), facendosi co-promotrice del modello "competitivo-collaborativo" della Federated Innovation @MIND.

Questo modello ha creato in Italia un ecosistema unico nel suo genere, promuovendo, attraverso un approccio multidisciplinare e intersettoriale, processi di innovazione scientifica, economica e sociale, un approccio fondamentale nel settore delle Life Sciences, su cui AZ innesta anche le sue già esistenti piattaforme globali di Open Innovation.

Oltre alla pipeline con 178 progetti di ricerca clinica che coinvolgono centinaia di centri italiani, il modello di partnership scientifica pubblico-privato è un altro pilastro fondamentale per AZ. Questo modello favorisce l'innovazione, la formazione professionale specializzata e l'accelerazione di nuove scoperte scientifiche, sfruttando le competenze dei centri d'eccellenza sviluppati nelle università, IRCCS e altre aziende biotecnologiche in Italia, mettendo a disposizione le proprie risorse.

Infine, la digitalizzazione ha trasformato i processi operativi di AstraZeneca. L'uso corretto dei dati di real-world, l'applicazione dell'intelligenza artificiale per generare modelli predittivi di esito clinico e per ottimizzare l'identificazione di nuovi target terapeutici in R&S, hanno permesso una maggiore personalizzazione dei trattamenti, migliorando la gestione remota delle cure e l'esperienza complessiva del paziente.

In conclusione, l'approccio integrato di AZ all'innovazione, che combina R&S avanzata, partnership strategiche e digitalizzazione, rappresenta un modello di successo nell'industria farmaceutica, mirando a rimanere competitive in un mercato in rapida evoluzione.

SESSIONE XVII

MERCATO E CRITICITÀ NELLA GESTIONE DI API E ECCIPIENTI

Sala del Castello 2

- 09.30 - 09.35 **Introduzione dei lavori**
- Piero Iamartino – AFI – EIPG
- Moderatori:**
- Piero Iamartino – AFI – EIPG
 - Antonella Volpe – Federchimica Aschimfarma
- 09.35 - 09.55 **Future turmoil nel mondo dei principi attivi farmaceutici!**
- Marcello Fumagalli – AFI – CPA
- 09.55 - 10.15 **Le carenze di farmaci critici in Europa: il Critical Medicine Act e la prospettiva dei produttori di API**
- Pierfrancesco Morosini – Presidente Federchimica Aschimfarma
- 10.15 - 10.35 **Supply chain di API e fattori chiave delle carenze di medicinali**
- Maurizio Battistini – AFI – EIPG
- 10.35 - 10.55 **Using the Formalized Risk Assessment to secure the excipient supply chain**
- Iain Moore – IPEC Europe
- 10.55 - 11.15 **Criticità nella gestione degli API: sintesi delle non conformità e opportunità di miglioramento continuo**
- Giuseppina Ialongo – AIFA
- 11.15 - 11.45 **Coffee break**

FUTURE TURMOIL NEL MONDO DEI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI!**Marcello Fumagalli**

CPA, Milano

Il Nuovo Report CPA presenta un'analisi completa basata su una ricerca approfondita e combinata estesa allo studio di dati provenienti da un sondaggio mirato. Integrando questi metodi, un team di accademici professionisti nelle valutazioni statistiche ed economiche coadiuvati da esperti settoriali, ha permesso la realizzazione di un Report con un focus su "tool for insight" e non solo "information report" conferendo una prospettiva completa della realtà, sia dal punto di vista quantitativo sia da quello qualitativo.

L'approfondito esame dei dati del sondaggio, che ha avuto un tasso di risposta significativo, ha tracciato una visione in merito al futuro e all'andamento del settore. Il 54,3% delle aziende intervistate ha sede in Italia, il 23,9% in Europa (esclusa l'Italia), il 17,4% in Cina e India e il 4,3% in Nord America.

Il Nuovo studio di settore *"Outlook of Active Pharmaceutical Ingredients: the post-pandemic reshaping"* pubblicato da CPA - Chemical Pharmaceutical Generic Association analizza:

- la ripresa del mercato degli API dopo il periodo pandemico;
- il trend verso prodotti sempre più complessi la cui "innovazione moderata" va via via rimpiazzando i generici tradizionali;
- la necessità di trasformazione dei modelli di business delle Aziende produttrici di API e delle CDMO per rispondere alla competizione asiatica.

Il mercato degli ingredienti attivi farmaceutici (API) ha superato il momento critico della pandemia ed è atteso crescere del 5-7% tasso di crescita composto (CAGR) annuo nel periodo 2025-2030.

Il valore medio del mercato degli API nel 2023 è ammontato a 218,27 miliardi di dollari, in crescita del 10,4% rispetto ai \$197,64 miliardi del 2022. Quasi i tre quarti del mercato (74%) è rappresentato da piccole molecole, il restante 26% è appannaggio di grandi molecole. Tra le piccole molecole, il mercato è diviso tra i cosiddetti Merchant API (\$73,17 mld, pari al 45,3% del mercato; sono i prodotti liberamente disponibili sul mercato) e i Captive API (\$88,35 mld, 54,7%; sono unicamente prodotti o utilizzati all'interno di società integrate per i loro medicinali finiti). I dati relativi al mercato dei Merchant API riflettono in buona parte anche quello degli API generici (42,5%), ossia di quegli ingredienti attivi farmaceutici la cui protezione brevettuale primaria è scaduta. Il segmento delle grandi molecole - che comprende i prodotti di biotecnologia come anticorpi monoclonali e proteine - ha un andamento completamente diverso, con il segmento Captive che domina il mercato (93%, \$52,78 mld) rispetto ai biosimilari (7%, \$3,97 mld). Il mercato dei biosimilari, tuttavia, è atteso crescere con un tasso annuo del 17,5% CAGR nei prossimi anni.

LE CARENZE DI FARMACI CRITICI IN EUROPA: IL CRITICAL MEDICINES ACT E LA PROSPETTIVA DEI PRODUTTORI DI API

Pierfrancesco Morosini

Presidente Aschimfarma, Milano

Negli ultimi anni, in Europa si è registrato un aumento significativo delle carenze di farmaci essenziali, che ha messo sotto pressione i sistemi sanitari, sollevando interrogativi sulla resilienza della filiera farmaceutica. In risposta a questa problematica, la Commissione Europea ha introdotto il *Critical Medicines Act*, una proposta volta a rafforzare la sicurezza dell'approvvigionamento dei medicinali critici attraverso una maggiore trasparenza e predittività dei consumi e degli stoccaggi, un miglior coordinamento tra gli stati e soprattutto una potenziata capacità produttiva a livello europeo.

Questo intervento analizzerà le principali misure previste dal *Critical Medicines Act*, evidenziando in particolare il ruolo dei produttori di principi attivi (API), attori chiave ma spesso sottorappresentati nel dibattito pubblico e normativo.

Saranno esplorate le sfide strutturali che i produttori di API devono affrontare, dalla dipendenza da forniture extra-UE alla pressione sui costi, al ruolo che possono svolgere nel costruire una catena del valore più resiliente, sostenibile e strategicamente autonoma e saranno analizzate le opportunità offerte da un possibile reshoring industriale.

Sarà inoltre proposta una riflessione su come il *Critical Medicines Act* possa diventare un reale strumento di politica industriale, capace di coniugare sicurezza dell'approvvigionamento, sostenibilità economica e competitività tecnologica, tenendo conto delle esigenze dei produttori di API e del loro ruolo strategico nella tutela della salute pubblica.

SUPPLY CHAIN DI API E FATTORI CHIAVE DELLE CARENZE DI MEDICINALI

Maurizio Battistini

AFI, EIPG, Varese

Le carenze di medicinali sono diventate una sfida crescente per i sistemi sanitari europei nel corso dell'ultimo decennio. Uno dei principali fattori alla base di questa crisi è la difficoltà nel reperire principi attivi farmaceutici (API), componenti fondamentali per la produzione dei medicinali. Questo concetto, oggetto di enfasi da parte del Presidente di AFI, parte dall'assunto che "i medicinali non sarebbero tali se non ci fossero i principi attivi" definendone la centralità di queste "materie prime" nella cura delle malattie. Altrettanto importante è il principio cardine che differenzia il termine "Medicinale" da quello di "Farmaco" che evidenzia l'indispensabilità del principio attivo per esercitare l'azione desiderata.

Lo spostamento della produzione di API in paesi asiatici ha reso il mercato europeo vulnerabile a interruzioni impreviste, come il blocco delle esportazioni, le chiusure di impianti produttivi per problemi di qualità e il crescente fabbisogno interno di questi paesi e l'incidenza dei costi di trasporto, nonché conseguente mantenimento delle condizioni di conservazione; fenomeni particolarmente evidenti nel caso di principi attivi che entrano nella preparazione di medicinali equivalenti o a basso prezzo. In questo contesto anche gli eccipienti possono rappresentare un componente critico della formulazione soprattutto in quelle formulazioni in cui la sua natura e le sue caratteristiche chimico-fisiche possono significativamente condizionare la produzione, la biodisponibilità o la stabilità del prodotto in particolare in preparati di origine biologica; il medesimo concetto potrebbe valere per specifiche categorie di materiali di confezionamento primario. In altre parole, trattasi di si tratta di componenti insostituibili nei preparati. Sono ovviamente esclusi da queste considerazioni eccipienti per i quali si dovessero incontrare impurezze indesiderate che interessano l'intera classe o derivati di origine naturale condizionati da specificità della materia prima da cui derivano.

Le azioni di mitigazione individuate e promosse dalle Autorità devono tener conto di aspetti economici, tecnici e regolatori e anche di posizioni contrastanti tra i diversi stakeholders coinvolti. Saranno esposte le principali criticità presenti: remunerazione, reshoring (e iniziative volte a favorirlo, considerandone soprattutto l'impatto strategico condizionato dalla geopolitica delle forniture), vantaggi e gli svantaggi di concentrarsi sui soli medicinali critici, identificazione di KPI, centralità del paziente e necessità di rendere concreti i piani in "tempi ragionevoli".

USING THE FORMALIZED RISK ASSESSMENT TO SECURE THE EXCIPIENT SUPPLY CHAIN

Iain Moore

EXCiPACT asbl, Brussels, Belgium

Since 21st March 2016, Marketing Authorisation Holders have had to comply with the requirements of the Guidelines on the formalized risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (2015/C 95/02), which now forms part of Part III of the EU GMP rules for medicines.

The formalised risk assessment takes note of the function and purpose of the excipient in the medicinal product to drive a decision about what a suitable standard of GMP is required to assure patient safety. It also requires the supply chain to be assessed. The output is not only a definition of the GMP required to be adopted by the supplier(s) but also the specification and other controls to assure the quality and safety of the excipient.

The guideline also recognises that certification held by the excipient supplier may be used as part of the evidence required from the supplier to show they have adopted the requirements of the MAH, including the appropriate GMP. The presentation will describe how the MAH can use third-party GMP and GDP Certification Schemes, such as EXCiPACT®, for pharmaceutical excipients. Reference will be made to the IPEC Federation Third Party Audit and Certification Programmes position paper and to the IPEC Certification Scheme and Certification Body Qualification Guide. Proper integration of the principles and templates in these guides will allow the MAH to justify the use of 3rd party certification by their excipient suppliers.

SESSIONE XVIII

TENDENZE E FENOMENI SOCIALI NELLA FILIERA DEL FARMACO

Sala dell'Arco

PRIMA PARTE

Diversity Pills: Parità di Genere e Inclusione nell'Evoluzione dell'Industria Farmaceutica

Il mondo cambia, e l'industria farmaceutica deve evolversi con esso! Parità di genere e inclusione non riguardano solo le donne, ma anche gli uomini e tutte le diversità che arricchiscono il nostro settore. Dalla ricerca scientifica ai ruoli decisionali, come possiamo superare stereotipi e bias per costruire ambienti di lavoro più equi e innovativi? Attraverso case study, best practice e un confronto aperto con esperti del settore, esploreremo come valorizzare tutte le competenze e prospettive, creando un futuro in cui il talento sia l'unico vero criterio di successo.

09.30 - 09.40

Introduzione dei lavori

- Paola Minghetti – Vicepresidente AFI – Università degli Studi di Milano

09.40 - 09:55

Presentazione

- Alessandro Libero Lorini – AFI – Boiron

09.55 - 11.00

Tavola rotonda

Moderatrice:

- Paola Minghetti – Vicepresidente AFI – Università degli Studi di Milano

Relatori:

- Alfredo Lombardi – HR Executive Consultant
- Fedele Pini – AFI – Seingim Life Science
- Maria Lisa Platania – Incrementum Factory
- Rosa Sant'Angelo – SIP – APS Amigay
- Olimpia Alessandra Zuliani – AFI – HBA – Daiichi Sankyo Italia

11:00 - 11:30

Coffee break

SECONDA PARTE

Donne e startup nelle scienze della vita: binomio vincente

Nelle recenti edizioni del Simposio AFI sono state organizzate con grande successo sessioni riguardanti le Start-up nel mondo pharma/device/HealthCare e sessioni sul contributo delle donne nel mondo farmaceutico. Si è pensato di unire questi due argomenti che sono ritenuti di enorme importanza per la riuscita di progetti di successo. Che contributo e che valore aggiunto possono fornire le donne in relazione alle start-up in ambito HealthCare?

In questa sessione verranno portati casi pratici e verranno approfondite le due tematiche in maniera congiunta.

11.30 - 11.40

Introduzione dei lavori

- Lorenzo Cottini – AFI – Evidenze Health
- Maria Luisa Nollì – AFI – NCNbio

11.40 - 11.55

Presentazione

- Marica Nobile – Federchimica Assobiotech

11.55 - 12.50

Tavola rotonda

Moderatori:

- Lorenzo Cottini – AFI – Evidenze Health
- Maria Luisa Nollì – AFI – NCNbio

Relatrici:

- Rossella Dorati – Università degli Studi di Pavia
- Eleonora Maretti – AFI – PerFormS
- Valentina Russo – Logogramma
- Simona Varani – XGEN Venture

12.50 - 13.00

Discussione e conclusione dei lavori

13.00 - 14.30

Colazione di lavoro

UNI/PdR 125:2022 CERTIFICAZIONE DELLA PARITÀ DI GENERE

Alessandro Libero Lorini

AFI - Boiron, Segrate (MI)

La certificazione per la parità di genere, basata sulla prassi di riferimento UNI/PdR 125:2022, rappresenta un'opportunità unica per le aziende farmaceutiche di dimostrare il loro impegno verso l'inclusione e l'equità di genere. Questa certificazione, rilasciata da organismi accreditati presso Accredia, è stata sviluppata per promuovere un ambiente di lavoro inclusivo e rispettoso delle diversità, contribuendo al miglioramento delle performance aziendali e alla crescita sostenibile.

Durante questa presentazione, verranno esplorati i criteri e le prescrizioni tecniche della UNI/PdR 125:2022: cultura e strategia, governance, processi, risorse umane, opportunità di crescita e inclusione delle donne, equità remunerativa, e tutela della genitorialità e conciliazione vita-lavoro.

Inoltre, verranno presentati casi di studio di una azienda farmaceutica che ha già intrapreso questo percorso.

Infine, verranno fornite indicazioni pratiche su come le aziende possono prepararsi per il processo di certificazione.



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



POSTER

1. UN NUOVO DISPOSITIVO MEDICO OFTALMICO DI CLASSE III: DALL'IDEAZIONE ALLO STUDIO CLINICO POST-MARKETING

Claudine Civile

Sifi SpA

Questo dispositivo medico è una nuova lacrima artificiale che combina l'azione lubrificante della gomma di xantano e l'azione ancillare del desonide sodio fosfato a bassa concentrazione (0,025%). Poiché il desonide fosfato ha il ruolo di sostanza ancillare, questo collirio è stato sviluppato come dispositivo medico di classe III. Questo collirio è stato così formulato per controllare le lievi irritazioni sostenute da meccanismi infiammatori che possono verificarsi a livello della superficie oculare a causa della sua esposizione diretta a fattori ambientali a causa della mancanza dell'azione protettiva del film lacrimale, che è alterata in condizioni di secchezza oculare. Questa azione consente quindi di prevenire l'insorgenza di processi infiammatori a livello della superficie oculare nei soggetti affetti da secchezza oculare.

La fabbricazione, l'industrializzazione del processo produttivo, le analisi di controllo qualità (sulle materie prime e sulla formulazione del prodotto finito), i controlli di processo, la convalida, gli studi di stabilità e il confezionamento sono stati eseguiti presso il sito produttivo SIFI. La strategia regolatoria più appropriata è stata definita considerando che il prodotto accessorio è un corticosteroide a bassa concentrazione e che il prodotto avrebbe quindi dovuto essere valutato sia dall'Organismo Notificato che da AIFA. Una volta definita la strategia regolatoria, il Medical Device Master File è stato presentato all'Organismo Notificato per ottenere il Marchio CE. I rischi associati all'uso del dispositivo medico sono stati considerati accettabili quando ponderati rispetto ai benefici per il paziente e quindi il rapporto beneficio/rischio del dispositivo è stato considerato favorevole. SIFI si è impegnata anche a eseguire uno studio PMCF (Post Market Clinical Follow up) sul prodotto per valutare eventuali rischi residui e il marchio CE è stato ottenuto. Come concordato con l'organismo notificato, le prestazioni dichiarate e la sicurezza del prodotto sono state verificate con successo tramite un'indagine clinica osservazionale di PMCF su pazienti affetti da disturbi oculari quali la sindrome dell'occhio secco.

2. VIRAL SAFETY STRATEGIES FOR CELL-BASED THERAPIES

Luca Benedan

Eurofins – BioPhorum

Regulatory agencies expect cell therapy (CT) manufacturing processes to have viral safety and contamination control strategies in place to ensure patient safety.

Viral safety measures using the orthogonal approaches of preventing, detecting and clearing/removing potential contaminants is a regulatory expectation provided there is no negative impact on product quality. For CT products, these options are limited due to the nature of these products. In most cases, CT sponsors have to rely more heavily on the prevention and detection pillars of the viral safety strategy as opposed to the clearance pillar. Currently, CT specific guidance is limited and there is uncertainty around what is required for viral safety package for cell therapies.

A collaboration of CT manufacturers (14 participants across 9 organisations) has come together to discuss experience, challenges and possible solutions as part of BioPhorum's ATMP Forum. Together, they have mapped out best practices for developing a comprehensive viral safety package for CT. These recommendations include a risk assessment template and structure to assess and mitigate risks.

3. SELF-ASSEMBLED LACTOFERRIN NANOPARTICLES FOR GENE DELIVERY VIA SINGLE STEP FORMULATION

Riccardo Caraffi^{1,2}, Ilaria Ottonelli¹, Chiara Chiavelli³, Marco Silingardi³, Massimo Dominici³, Jason Thomas Duskey¹, Barbara Ruozzi¹, and Giovanni Tosi¹

¹ Nanotech Lab, Te.Far.T.I., Department of Life Sciences, Via Campi 103, 41124 Modena, University of Modena and Reggio Emilia

² CEM PhD Program, Department of Biomedical, Metabolic, and Neural Sciences, Via Campi 278, 41124 Modena, University of Modena and Reggio Emilia

³ Division of Oncology, Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults, Via del Pozzo 70, 41124 Modena, University of Modena and Reggio Emilia

Self-assembling nanomaterials hold immense promise in the field of nanomedicine and drug delivery, enabling efficient and scalable production of drug delivery systems with enhanced precision and reproducibility. By reducing the need for excipients, stabilizers, large amounts of toxic organic solvents, and high-energy techniques, they simplify production and enhance industrial appeal. In this project, we focused on lactoferrin (LF), a natural multifunctional glycoprotein exhibiting highly favorable properties such as biodegradability, biocompatibility, and targeting ability along with a unique self-assembling behavior triggered by heat-induced controlled denaturation. Furthermore, its use as a natural biomaterial for NMed self-assembly can further enhance this attractiveness due to its inherent biodegradability and biocompatibility, which reduce the likelihood of side effects and adverse reactions following administration. These features of LF have allowed us to develop highly homogenous single-component and fully natural non-loaded nanoparticles (NPs) through a one-step, rapid, reproducible, and sustainable process. Optimized LF NPs exhibited a particle size around 60-70 nm, a polydispersity index (Pdl) lower than 0.2, positive surface charge (Z-potential of approximately +30 mV), and remarkable storage stability without the need for stabilizers or additives. By exploiting the cationic nature of LF, we also created LF NPs designed for gene therapy and specifically complexing, stabilizing, and delivering small interfering RNA (siRNA), a highly selective and potent RNA-based therapeutic which alone faces challenges such as enzymatic degradation and low cellular uptake. LF-siRNA NPs exhibited unchanged physicochemical and stability properties compared to non-loaded LF NMeds, along with a high siRNA complexation efficiency and protection from RNase degrading enzymes. *In vitro* studies are now being performed to assess both the biosafety and efficacy of LF-siRNA NPs, particularly focusing on the transfection efficiency and anti-cancer effect in different cancer cell models (glioblastoma, pancreatic carcinoma, metastatic melanoma). To the best of our knowledge, this work represents the first application of LF self-assembling properties for siRNA delivery, offering a rapid, reproducible, sustainable, and scalable strategy to produce effective gene delivery nanosystems.

4. SPIX®: INFORMAZIONI PIÙ ACCESSIBILI PER UN MAGGIOR SUPPORTO AL PAZIENTE

Fabrizio Tomino, Carlo Tomino

View Science

SPIX® è un progetto innovativo che introduce QR code avanzati nei foglietti illustrativi o nelle confezioni dei prodotti farmaceutici per rendere le informazioni mediche più accessibili e comprensibili. Grazie a questa tecnologia, i pazienti potranno ottenere dettagli chiari e immediati sull'indicazione terapeutica, la posologia, il modo di somministrazione e gli eventuali effetti collaterali in un formato intuitivo e interattivo, previa prescrizione del medico.

Inoltre, SPIX® non è vincolato a un metodo specifico, ma è un sistema dinamico e adattabile, pronto a evolversi in base ai progressi tecnologici che potrebbero migliorare l'accesso alle informazioni mediche.

L'obiettivo principale di SPIX® è facilitare l'accesso alle informazioni sui farmaci, ad esempio attraverso QR code, che rimandano a contenuti chiari, aggiornabili e disponibili in più lingue.

Questo approccio permette di migliorare la comprensione delle indicazioni terapeutiche grazie a video esplicativi, infografiche intuitive e spiegazioni vocali, risultando particolarmente utile per chi ha difficoltà di lettura o problemi visivi. Le informazioni diventano così più fruibili per i pazienti fragili, supportati da strumenti digitali che li aiutano nella gestione della terapia e nell'aumento all'aderenza terapeutica. La possibile integrazione di notifiche personalizzate e promemoria riduce il rischio di errori nell'assunzione del farmaco, fornendo istruzioni visive e vocali dettagliate.

La presenza di contenuti interattivi, come video, infografiche animate o schemi semplificati, facilita ulteriormente la comprensione dei dosaggi e delle modalità d'uso. Poiché SPIX® è concepito come un sistema flessibile, potrà integrare nuove modalità di accesso alle informazioni qualora emergessero strumenti più avanzati degli attuali QR code.

Dal punto di vista regolatorio, SPIX® si conforma alle normative EMA, FDA e di altri enti regolatori globali, rispettando le linee guida sulla sicurezza dei dati personali secondo il GDPR. Inoltre, garantisce la certificazione della validità delle informazioni fornite per assicurare un uso sicuro, corretto e consapevole dei farmaci.

SPIX® rappresenta un grande passo avanti nel rendere le informazioni farmaceutiche più accessibili, comprensibili e utili per tutti i pazienti, indipendentemente dalle loro capacità di lettura o visione. Grazie a un approccio innovativo e digitale, questa tecnologia migliora la gestione delle terapie e contribuisce a un uso più sicuro ed efficace dei farmaci, offrendo un valido supporto a chi necessita di maggiore chiarezza e facilità di accesso alle informazioni mediche.

La sua natura dinamica e adattabile gli consente di evolversi con l'avanzare delle tecnologie, garantendo un'informazione sempre più efficace e fruibile.

5. RAW MATERIALS IN ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: NAVIGATING THE CHALLENGES

Luca Benedan, Nicolò Sacchetti, Stefano Baila

Eurofins BioPharma Product Testing Italy

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are a subset of biological products widely recognized as revolutionary in medicine, offering personalized solutions for patients. Among these, autologous therapies, are developed using a patient's own cells, which may be subjected to non-genetic or genetic modifications, generally using viral vectors such as lentiviral vectors. Additionally, allogeneic therapies provide off-the-shelf solutions, where cells from a donor are used, expanding the range of treatment options for patients. Although different products have been released on the market and manufacturing platforms are now available for some of them, many challenges still remain. One of these is the presence of novel and unregulated raw materials, employed during manufacturing processes. Of note, the different possible sources and origins of these material add further complexity to the discussion, considering that they may be produced either by chemical synthesis, microbial fermentation or they may have biological origin (human/animal). As many labelling and naming conventions are used by the supplier of these materials, there is lack of clarity about standards and requirements that each type of material needs to achieve. Several guidelines aim to address this problem and help navigating this intricate landscape. Nevertheless, the broad variety of material categories, the different technologies and the dynamic nature of the cell&gene field, are common hurdles when defining the appropriate qualification and testing approach, which should also consider final product and process characteristics.

The aim of this poster is to illustrate the challenges that characterize raw materials employed in the manufacturing of ATMPs while suggesting possible strategies for their correct evaluation, based on current regulatory landscape, type and origin of the material and its intended use in the manufacturing process.

6. INALAZIONE NASALE DI POLVERI DI MICROPARTICELLE ANTIVIRALI PER COLPIRE PRECOCEMENTE L'INFEZIONE DELLE VIE RESPIRATORIE SUPERIORI

Sabrina Banella¹, Eride Quarta², Georgeta Caraua², Paolo Colombo^{2,3}, Nicola Realdon¹, Fabrizio Bortolotti⁴, Gaia Colombo⁴

¹ Università di Verona, Dip. Diagnostica e Sanità Pubblica, Verona, Italia

² Università di Parma, Dip. di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Parma, Italia

³ PlumeSTARS S.R.L., Parma, Italia

⁴ Università di Ferrara, Dip. di Scienze della Vita e Biotecnologie, Ferrara, Italia

Le malattie virali trasmesse per via aerea si propagano principalmente attraverso l'inalazione di micro-gocce "infette" sospese nell'aria. Naso, gola, faringe e laringe rappresentano le prime sedi di contatto e di infezione del virus, come dimostrano sintomi quali la perdita dell'olfatto e del gusto riscontrati nel COVID-19. Il trattamento antivirale dovrebbe pertanto essere somministrato tempestivamente nelle vie respiratorie superiori tramite un'applicazione loco-regionale. Durante la pandemia da COVID-19, diversi principi attivi sono stati utilizzati clinicamente come farmaci anti-SARS-CoV-2, nonostante le diverse indicazioni ("repurposing"). Tuttavia, queste somministrazioni sono state per lo più effettuate per via sistemica, mentre il virus infetta prevalentemente le vie respiratorie superiori, accessibili localmente. Questa ricerca ha dunque esplorato una strategia alternativa: depositare un farmaco antivirale sull'epitelio delle alte vie respiratorie attraverso un'inalazione nasale. La clorochina difosfato (CqP), riproposta come antivirale, è stata formulata come polveri nasali di microparticelle (MPs) da somministrare nelle alte vie respiratorie, concentrando il farmaco direttamente nelle cellule in cui il virus si replica, evitando così la sua diffusione ai polmoni.

Sono state preparate mediante *spray drying* 3 formulazioni: una polvere monocomponente a base di CqP, una polvere bicomponente composta da CqP e zinco gluconato, e una polvere tricomponente di CqP, zinco gluconato e lattoferrina. Sono state ottenute particelle di CqP micrometriche e con morfologia adatta ad essere aerosolizzate e depositate sulle mucose delle vie aeree superiori.

Poiché le polveri nasali sono prodotti di combinazione, in questo studio le MPs di CqP sono state caricate nell'inalatore Turbospin®, un dispositivo passivo predosato solitamente impiegato per l'inalazione polmonare attraverso la bocca. Qui, il Turbospin® è stato utilizzato in modo innovativo per l'inalazione nasale; la forma e le dimensioni del suo boccaglio sono adatte all'inserimento nella narice. Il flusso d'aria generato (34 L/min), misurato in volontari sani, ha permesso l'estrazione della CqP dall'inalatore. Inoltre, il flusso nasale ha determinato un aumento del diametro aerodinamico medio delle particelle (MMAD) e una riduzione della dose di particelle fini in vitro, rispetto al flusso d'aria dell'inalazione orale (65 L/min). L'inalazione nasale può essere ripetuta alternando le narici fino ad estrarre tutta la polvere.

Il contatto tra le microparticelle di CqP e la mucosa nasale di coniglio (*ex vivo*) determinava concentrazioni intracellulari di CqP comprese tra 30 e 70 mM, solo dopo 30-45 minuti di contatto. In letteratura le concentrazioni di CqP utili a bloccare la replicazione di SARS-CoV-2 in vitro erano nell'ordine del micromolare. Le polveri hanno dimostrato la loro efficacia nell'inibire il virus in cellule Vero E6 infettate. L'inibizione virale dipendeva dalla concentrazione di CqP, ma ancor di più dal "pre-trattamento" delle cellule con le MPs prima dell'inoculo virale.

In conclusione, uno *sniff* nasale intenso di una polvere antivirale potrebbe rappresentare un metodo efficace e tempestivo contro malattie da virus respiratori (influenza, RSV, corona virus), senza esporre l'intero organismo agli effetti collaterali del farmaco.

7. BIOMARKER CHANGES AS EFFECTIVENESS CRITERIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS RECEIVING BIOLOGIC THERAPY: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Dorela Hasankolli¹ (first author), **Mirela Miraci¹**, **Teuta Backa²**, **Marsida Mulaj³**, **Fatjola Ferrollari¹**

¹ University of Medicine, Department of Pharmacy, Tirana, Albania;

² Department of Rheumatology, Mother Teresa University Hospital Center, Tirana, Albania;

³ Compulsory Health Care Insurance Fund, Tirana, Albania

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disorder that requires ongoing assessment to evaluate treatment efficacy. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) have transformed RA management; however, accurately monitoring therapeutic response remains a clinical challenge. This study investigates changes in key inflammatory and immunologic biomarkers among RA patients receiving biologic therapy, aiming to enhance understanding of treatment effectiveness.

Methods:

This retrospective study included 162 adult RA patients treated with biologic therapy at the Mother Teresa University Hospital Center in Tirana, Albania, between 2021 and 2024. Patients met the 2010 ACR/EULAR classification criteria and were receiving bDMARDs during the study period. Exclusion criteria included incomplete clinical data, active serious infections, or coexisting inflammatory conditions. Biomarkers analyzed were erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, rheumatoid factor (RF), and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. Biomarker levels were measured at baseline and after six months of treatment. Paired t-tests were used to assess differences, with statistical significance defined as $p < 0.05$.

Results:

Significant reductions were observed in **ESR and CRP**, reflecting decreased systemic inflammation. ESR decreased by 14 mm/h (baseline: 32.5 ± 9.8 mm/h; post-treatment: 18.5 ± 7.2 mm/h; $t(161) = 9.84$; $p < 0.001$). CRP levels declined by 20 mg/L (baseline: 32.1 ± 10.3 mg/L; post-treatment: 12.1 ± 6.8 mg/L; $t(161) = 11.27$; $p < 0.001$). **Fibrinogen levels** also decreased significantly (baseline: 4.6 ± 1.2 g/L; post-treatment: 3.8 ± 1.0 g/L; $t(161) = 3.94$; $p = 0.004$), though elevated levels persisted in some individuals. **RF levels** showed a modest yet statistically significant reduction (baseline: 85.2 ± 22.6 IU/mL; post-treatment: 73.4 ± 19.8 IU/mL; $t(161) = 2.32$; $p = 0.022$), suggesting a limited role in short-term monitoring. **Anti-CCP** levels remained stable (baseline: 128.5 ± 34.1 IU/mL; post-treatment: 126.9 ± 32.7 IU/mL; $t(161) = 0.47$; $p = 0.642$), supporting its role as a prognostic rather than a dynamic biomarker.

Discussion:

These findings highlight the clinical relevance of biomarker monitoring in assessing response to biologic therapy in RA. ESR and CRP proved to be reliable indicators of disease activity. Fibrinogen may serve as an additional marker, though its variability warrants individualized interpretation. RF showed limited utility for short-term evaluation, and anti-CCP remained consistent, reinforcing its role in long-term prognostication rather than treatment response assessment.

Conclusion:

Monitoring biomarker trends offers meaningful insight into the effectiveness of biologic therapies in RA patients. ESR, CRP, and fibrinogen emerge as useful indicators of therapeutic response, while RF and anti-CCP provide supplementary information in selected cases. Future research incorporating clinical disease activity scores and long-term biomarker trajectories may further refine treatment strategies and support personalized RA care.

Keywords: Rheumatoid arthritis, bDMARDs, ESR, CRP, fibrinogen, rheumatoid factor, anti-CCP, treatment response, biologic therapy.

8. SOLID LIPID NANOPARTICLES AS NEW STRATEGY FOR ORAL DELIVERY OF NEBIVOLOL HYDRO-CHLORIDE

Alice Beni, Alessandro Mancini, Serena Orlandini, Natascia Mennini, Marzia Cirri, Ilaria Chiarugi, Camilla Vannucchi, Silvia Fiani, Francesca Maestrelli

Department of Chemistry 'Ugo Schiff', University of Florence, Florence, Italy

Nebivolol Hydrochloride (Neb), a third-generation β -blocker, is commonly used in the treatment of hypertension, but suffers from low oral bioavailability due to its poor aqueous solubility. Solid lipid nanoparticles (SLNs) have emerged as a promising strategy to enhance drug solubility and control the release rate, offering several advantages over other nanocarriers, including increased drug loading of lipophilic drugs and safety. This work focused on the optimization and characterization of Neb-loaded SLNs, using Compritol® 888 ATO, as the solid lipid excipient and Octadecylamine, as stabilizer. The SLNs were prepared using the Hot High Shear Homogenization method, a solvent-free and green technique, in which the drug dispersion and homogenization occur at temperatures above the lipid melting point. Pluronic® F68 was added as surfactant to improve the formulation stability.

Optimization of the SLNs formulation was achieved through the Design of Experiments (DoE), evaluating eight different factors involved in the formulation process: weight of Pluronic® F68 (Plur), weight of Compritol® 888 ATO (Comp), weight of Octadecylamine (Oct), Ultra-Turrax (UT) speed (rpm), homogenization time, amplitude (Amp) of the sonicator, sonicator pulse mode (Pul) and sonication time.

The optimized SLNs exhibited a particle size (Z-Av) of (292.8 ± 89.7) nm, a polydispersity index (PDI) of 0.266 ± 0.075 , and a Zeta potential (ZP) of (61.7 ± 1.9) mV. Drug entrapment efficiency (EE%) reached approximately 70% and a controlled release profile was obtained. The formulations remained stable at both room temperature and 4°C for one week. Morphologically, the SLNs maintained a spherical shape as observed by Scanning Electron Microscopy (SEM).

Further characterization through Differential Scanning Calorimetry (DSC) and X-Ray Diffraction (XRD) was performed. Viability tests on AGS cells revealed no significant toxicity, supporting the biocompatibility of the formulation. All these findings demonstrated the potential of this optimized SLN formulation as an effective and safe strategy for oral delivery of Nebivolol Hydrochloride in hypertension treatment.

9. DIGITAL THERAPEUTICS IN THE EUROPEAN REGULATORY LANDSCAPE

Anna Sachet, Sofia Giliberti, Marlene Valentino

Regulatory Affairs Unit, IQVIA Solutions Italy S.r.l.

Digital Therapeutics (DTx) are software-based interventions designed to treat, manage, or prevent diseases. These treatments use personalized algorithms to tailor healthcare to the individual, continuously monitoring patient data and allowing for timely interventions that enhance patient engagement. Despite their clear potential, the adoption of DTx has been limited due to a fragmented regulatory landscape, challenges surrounding data protection, especially in the context of health data under the GDPR, and barriers related to digital literacy and infrastructure. To fully integrate DTx into healthcare systems, a clear and harmonized regulatory framework is essential to address these challenges.

Germany has taken a significant step towards the integration of DTx with the Digital Healthcare Act (DVG), introduced in December 2019. This law outlines the criteria for evaluating, accessing, and reimbursing digital health applications, known as DiGA. These applications, which must be CE-marked medical devices, are evaluated by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) within three months. Following this evaluation, manufacturers can apply for permanent inclusion in the public healthcare system or request a 12-month trial period. Beginning in 2026, a new law will link the pricing of these applications to their clinical success.

In Belgium, digital health solutions are evaluated through the mHealthBelgium platform, which categorizes CE-marked applications into three levels. The highest level, M3, is reserved for applications that demonstrate socio-economic value, offering them temporary funding, with the possibility of full reimbursement if proven successful.

France regards DTx as Digital Medical Devices (DMD), and these must obtain CE certification as Software as a Medical Device (SaaMD). To qualify for reimbursement, these devices must demonstrate clinical benefits or advancements in care organization. The PECAN program enables a one-year reimbursement, with the potential for long-term reimbursement following a 30-day assessment. In the United Kingdom, DTx are assessed for access to the National Health Service (NHS) via the Digital Technology Assessment Criteria (DTAC), which evaluates clinical safety, data protection, and usability. The Early Value Assessment (EVA) pathway is designed to fast-track DTx addressing unmet clinical needs, allowing for rapid evaluation and the generation of scientific evidence, potentially leading to NHS reimbursement.

Italy is also making progress in integrating DTx into the National Health Service (SSN). Legislation has been proposed to classify DTx and include them in the Essential Levels of Care (LEA) by 2025. This initiative is supported by an annual investment of €20 million for certification, training, and integration, with a scientific-technical committee overseeing the evaluation process.

Digital Therapeutics place the patient at the center of care, focusing on clinical outcomes and offering user-friendly solutions. Italy's legislative efforts to integrate DTx are an important step forward, but there remain challenges regarding evaluation, reimbursement, and overall management. Coordinated European efforts are needed to promote innovation, ensure patient protection, and establish a unified regulatory framework across countries.

10. PROGETTAZIONE E SVILUPPO DI CARRIER LIPIDICI NANOSTRUTTURATI (NLC) PER LA VEICOLAZIONE NOSE-TO-BRAIN DI ACIDO GARCINOICO

Filippo Berzellini¹, Vincenzo Falcone¹, Claudia Zadra¹, Bruno Cerra¹, Andrea Temperini¹, Antimo Gioiello¹, Francesco Galli¹, Desirée Bartolini¹, Aurélie Schoubben¹

¹Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Perugia

L'uso della via intranasale per la somministrazione di farmaci al sistema nervoso centrale (SNC) consente di bypassare la barriera ematoencefalica (BEE), sfruttando i nervi olfattivo e trigemino per un targeting cerebrale diretto. In questo studio, sono stati sviluppati Carrier Lipidici Nanostrutturati (NLC) mediante microfluidica (1) per la veicolazione dell'acido garcinoico, composto naturale con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (2,3,4). La fase lipidica, costituita da Cetil Palmitato e Capryol 90 (90:10 p/p), è stata solubilizzata in etanolo assoluto a 60 °C con acido garcinoico (5% p/p rispetto alla miscela lipidica). Il Tween 80, selezionato come tensioattivo, è stato disciolto in un buffer citrato 0,0025 M (pH 3). La produzione è stata eseguita in un sistema termostato a 47,5 °C, utilizzando uno *staggered herringbone micromixer* per favorire la nanoprecipitazione. È stato realizzato un *Design of Experiments (DoE)* al fine di ottimizzare la formulazione, variando la concentrazione lipidica (0,4–2 mg/mL), quella del Tween 80 (0,3–5 mg/mL) e il Flow Rate Ratio (FRR: 3–10), mantenendo costanti la concentrazione dell'acido garcinoico (5% p/p rispetto alla miscela lipidica) e il Total Flow Rate (TFR: 3000 µL/min). Il diametro medio (nm) e l'indice di polidispersione (PDI) delle nanoparticelle sono stati valutati tramite *Dynamic Light Scattering (DLS)*. Alcuni dei dati preliminari del *DoE* sono illustrati nella **Tabella 1**.

Tabella 1: diametro medio e PDI delle Run 1 e 12.

Run	Concentrazione della miscela lipidica (mg/mL)	Concentrazione di Tween 80 (mg/mL)	FRR	Diametro medio (nm)	PDI
1	1,2	0,3	10	241,2	0,127
12	1,2	5	10	247,1	0,125

È in corso la valutazione dell'efficienza di incapsulamento e l'analisi dei risultati del *DoE*. La microfluidica si è dimostrata una tecnica efficace per ottenere sistemi nanoparticellari con caratteristiche dimensionali idonee alla veicolazione *nose-to-brain* (50–300 nm) (5).

Bibliografia

1. Arduino, I. et al. Microfluidic formulation of diazoxide-loaded solid lipid nanoparticles as a Novel approach for Friedreich's ataxia treatment. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 97, 105837 (2024).
2. Bartolini, D. et al. Garcinoic Acid Is a Natural and Selective Agonist of Pregnane X Receptor. *J. Med. Chem.*, 63(7), 3701–3712 (2020).
3. Wallert, M. et al. The vitamin E derivative garcinoic acid from *Garcinia kola* nut seeds attenuates the inflammatory response. *Redox Biol.*, 24:101166 (2019).
4. Willems, S. et al. Endogenous vitamin E metabolites mediate allosteric PPAR γ activation with unprecedented co-regulatory interactions. *Cell Chem Biol.*, 28(10), 1489-1500 (2021).
5. Agnihotri, T.G.; et al. Recent trends of bioconjugated nanomedicines through nose-to-brain delivery for neurological disorders. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 12(12), 3104–3120 (2022).

11. CHALLENGES FOR EXTRA-EU PRODUCTS ENTERING THE EUROPEAN MARKET: A CASE STUDY ON THE EVALUATION OF REGULATORY STRATEGY

Schiena Francesca, Davolio Virginia

Regulatory Affairs Unit, IQVIA Solutions Italy S.r.l.

The poster addresses the challenges faced by products from outside the European Union (extra-EU) when entering the European market, emphasizing the complexity of EU regulations, which vary among member states, requiring careful planning and understanding for successful market entry.

The EU regulatory framework includes both regulations and directives. Regulations are directly applicable and mandatory, while directives provide guidelines that must be incorporated into national laws, leading to varied regulatory practices among member states. This complexity, combined with a very precise classification of the different product categories makes market entry challenging. The presentation explains the reference regulations and the specific requirement, specifying that: the medicinal products are defined by Directive 2001/83/EC, requiring data on quality, safety, and efficacy; the food supplements are defined by Directive 2002/46/EC, requiring safety for consumption and proper labeling; medical devices are defined by Regulation (EU) 2017/745, requiring a CE mark and conformity assessment.

Depending on the product classification, extensive documentation, clinical trials, and safety evaluations are required. For this reason, in order to commercialize in EU is important make a planning and a deep understanding of the regulatory environment, conducting a thorough gap analysis helps extra-EU products identify and address specific challenges, facilitating smoother market entry and unlocking significant growth opportunities in Europe.

For this reason, in this poster, a case study is included, examining the potential EU classification of a cinnamon-based herbal medicine from a South-East Asian company. The initial step involved assessing the current regulatory status of the product in its home market and comparing it with EU requirements. The analysis highlighted the borderline nature of the product, which could be classified in EU as either an herbal medicinal product or a food supplement. After defining the potential product category, gaps in documentation and certification were identified to meet EU regulations. Market readiness assessment involved specific evaluations and partnerships with local providers to navigate differences effectively.

Following the gap analysis, the next step involves creating detailed action plans to address the identified gaps. These plans should include timelines, resource allocation, and specific steps to achieve compliance and market readiness.

In conclusion, a gap analysis is a strategic tool that helps identify the differences between the current state of a product and the desired state required for market entry. Thorough research on EU regulations is essential and the understanding the specific requirements for each product category can help in planning a successful market entry strategy. The case study exemplifies the potential EU classification of a cinnamon-based herbal medicine and the steps to be taken to address regulatory challenges for market entry.

12. DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF THERMOSENSITIVE MUCOADHESIVE GELS BASED ON LIDOCAINE AND CHLORHEXIDINE FOR THE TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS

Riccardo Mattagli, Silvia Fiani, Natascia Mennini, Marzia Cirri

Dept. Chemistry "Ugo Schiff" (DICUS), Univ. Florence, Polo Scientifico e Tecnologico, 50019 Sesto Fiorentino, Florence (Italy)

Oncology treatments cause numerous side effects both in paediatric and adult patients, including severe oral mucositis (SOM)¹. Mucositis is an inflammation of the oral mucosa that results in pain, ulceration and bleeding. The incidence of SOM is associated with the chemotherapy regimen used, the duration of treatment and the dose of the administered drugs. The oral mucosa is particularly susceptible to chemotherapy-induced damage, causing ulceration, bacterial, fungal and viral infections (primarily caused by *Candida albicans* and *Herpes simplex*) and difficulty or inability to eat, drink or swallow. Despite its clinical relevance, SOM is scarcely studied, with no established 'gold standard' for its prevention or effective treatment.

Based on these considerations, this work aimed to develop a possible treatment for oral mucositis in both paediatric and adult patients, in particular a thermosensitive oral gel, reducing not only the severe pain associated with mucosal injuries, but also oral bacterial infections, as well as promoting the regeneration of the damaged tissue².

Thermosensitive and mucoadhesive gels based on lidocaine hydrochloride 2% and chlorhexidine digluconate 0.20% were then formulated, using Poloxamer 407 (P407, 20% or 25%) as thermosensitive polymer and either hyaluronic acid (NaJal 0.25% or 0.50%) or HPMC (0.25% or 0.50%) as mucoadhesive polymers, investigating the most suitable preparation method. In order to cover all the different possible combinations of excipients and their concentrations, a total of 24 gel formulations were developed and characterized in terms of pH (aiming for neutral values), gelation temperature ($>28^{\circ}\text{C}$) and gelation time (< 1 min), thus allowing to select gels from series 3 (P407 25%; NaJal 0.25%), 5 (P407 20%; HPMC 0.25%) and 6 (P407 20%; HPMC 0.50%) for further studies. The selected gels, stored at room T, showed excellent spreadability and mucoadhesive properties, as well as a residence time of 90 min for the formulation with Na-Jal and over 120 min for the formulations with HPMC. Deformation tests highlighted a low gravitational deformation, but a clear increase of this value under applied external forces (e.g., tongue movement), that could influence mucoadhesion and residence time, potentially leading to premature displacement of the formulation from the site of interest and consequently loss of efficacy. The formulations also showed good stability for 4 weeks, both in terms of pH and physical changes, with only a slight opacity in the series 3 gels by the fourth week. Drug release studies showed complete release (100%) of chlorhexidine within 60 minutes for series 5 and 6, and within 120 minutes for series 3. The release profile of LID was different, reaching average values just above 50% in all tested formulations. As desired, the in-vitro permeation of both the drugs through an artificial membrane simulating the oral mucosa showed remarkably low values. In particular, the permeation of LID ranged between 7.92% (3L) and 11.53% (6L), values even lower in the case of CHX, ranging from 3.21% (3L) and 3.52% (6L).

In conclusion, the present study highlighted the promising in-vitro properties of the developed thermosensitive gels, showing slight variations depending on the different mucoadhesive polymer used, making the formulations with HPMC (5L and 6L) preferable especially in terms of spreadability, residence time and drug release, compared to those containing NaJal (3L), even though its good overall performances.

1. Pulito, C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res 39, 210 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
2. Chen, Y. et al. An Overview on Thermosensitive Oral Gel Based on Poloxamer 407. Materials 2021, 14(16), 4522. <https://doi.org/10.3390/ma14164522>

13. EVALUATION OF CO-PROCESSED EXCIPIENTS FOR THE DEVELOPMENT OF CEFIXIME-BASED ORALLY DISINTEGRATING TABLETS (ODTs) FOR PEDIATRIC USE

Marzia Cirri, Cristina Frezzini, Francesca Maestrelli

Dept. Chemistry "Ugo Schiff" (DICUS), Univ. Florence, Polo Scientifico e Tecnologico, 50019 Sesto Fiorentino, Florence (Italy)

Most drugs used in pediatrics are "off-label", originally developed for adults and subsequently adapted for pediatric use. Such modifications often result in various issues such as dosing inaccuracy, instability, variable bioavailability and reduced therapeutic adherence. Among the different administration routes, the oral route is the most preferred due to its advantages as ease of administration, safety, non-invasiveness and patient compliance¹. In particular, Orally Disintegrating Tablets (ODTs), produced by direct compression and designed to disintegrate rapidly in the oral cavity without the need of water (within 3 minutes, according to the European Pharmacopoeia), are particularly promising in pediatrics².

Cefixime, a third-generation cephalosporin, is one of the most frequently prescribed drugs in pediatric for the treatment of respiratory, urinary and skeletal infections. However, it has several limitations, including an unpleasant taste, poor bioavailability, and limited stability, that can negatively impact the adherence to therapy.

The use of excipients into the formulation can facilitate administration, stability, palatability, bioavailability, and shelf-life. Co-processed excipients, developed by combining two or more excipients at the sub-particle level, are able to improve flowability, compressibility, disintegration properties and costs.

The aim of this study was to evaluate different co-processed excipients for the development of Cefixime-based ODTs for pediatric use: Granfiller DTM215 and 211, HisoradTM, Pearlitol Flash®, Ludiflash® and Ludi-press®.

The first phase of the study was focused on the characterization of the powder flow properties of each excipient, alone or in mixtures with the drug and the lubricant in order to assess their suitability for direct compression. Compressibility properties were assessed using the Carr Index and Hausner Ratio, as well as flowability by the Angle of Repose test, while an hygroscopicity test was performed to evaluate the moisture absorption capacity of the powders.

All the powders resulted suitable for direct compression, showing good flowability and compressibility. Then, ODTs containing Cefixime were prepared and characterized in terms of weight, diameter, thickness, hardness, friability, disintegration properties, according to the official tests. The wetting time method and the fineness of dispersion test were also performed. Additional studies included in-vitro drug release in simulated saliva, stability studies and the evaluation of organoleptic properties. Among the tested excipients, Granfiller DTM215 emerged as the most suitable co-processed excipient for the development of pediatric Cefixime ODTs, exhibiting optimal tablet properties, rapid disintegration, and efficient drug release. In fact, although Pearlitol Flash®, Ludiflash®, and Granfiller DTM211 also showed acceptable performance, they were inferior compared to Granfiller DTM215 in key parameters.

1. Alqahtani, M.S. et al., Advances in Oral Drug Delivery. Front. Pharmacol. 12 (2021) 618411 doi: 10.3389/fphar.2021.618411

2. Kean, E.A. and Adeleke, O.A Orally disintegrating drug carriers for paediatric pharmacotherapy. Eur. J. Pharm. Sci. 182 (2023) 106377 doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106377

14. CLINICAL SITES DIGITALIZATION IN A COMPREHENSIVE ITALIAN MAP

Maria Angela Massaro, Mariagrazia Felisi, Ileana Frau, Claudia Lilli, Claudia Pansieri, Giulia Peruzzotti, Sara Pisoni, Matteo Puntoni, Carolina Tuccillo, Antoinette van Dijk

Working Group Clinical Trial Centers AICRO
(Associazione Italiana Contract Research Organization), Milan, Italy

In a context of significant technological and scientific changes, resulting from the past experience of the COVID-19 pandemic emergency, digitalization plays an important role in the evolution of the conduct of clinical trials in Italy. The digital transformation of healthcare represents an impressive opportunity to address the challenges in the field of clinical research and can enhance Italy's competitiveness in the field. The level of digitalization of medical records, that refers to the degree to which a healthcare facility has transitioned from using paper-based records to electronic health records (EHRs) or digital systems, in experimental sites is one of the key indicators requiring an in-depth investigation. In clinical research, a high level of digitalization enables more efficient and compliant management of the source documents (SDs), facilitating audits, monitoring activities, and regulatory inspections.

The aim of the study was to evaluate the level of digitalization among sites involved in clinical trials in Italy using a comprehensive questionnaire.

This survey was delivered by Working Group Clinical Trial Center of Associazione Italiana Contract Research Organization (AICRO) between January 2024 and December 2024. The Working Group includes members from both Contract Research Organizations (CROs) and Clinical Trial Centers (CTCs) of clinical sites. A web-based N-item questionnaire was developed, using REDCap as a factorial design survey (FDS) platform.

The survey was sent to 66 clinical sites, obtaining a response rate of 59.0% (39). Among the responders, a total of 27 (69.2%) sites are located in the North, 5 (12.8%) in the Center, 7 (18.0%) in the South. Additionally, 19 sites (48.7%) are classified as Scientific Institute for Research, Hospitalization and Healthcare (IRCCS).

The roles of responders are: Clinical Research Coordinator/Data Manager (21, 53.8%), Investigator (5, 12.8%), QA Manager, (4, 10.2%), IT Manager, (6, 15.4%) and other roles (3, 7.8%) (Data Scientist, General Manager, and Pharmacist).

33 out of the 39 sites (84.6%) report having mixed SDs while 2 (5.1%) use completely paper-based SDs and only 4 (10.3%) use completely electronic SDs.

Among the sites with mixed and completely paper-based SDs, 25 (78.3%) of them are currently reorganizing their processes to address the digitalization of medical records within the next 1-5 years. Considering sites with mixed and completely electronic SDs, 18 (48.7%) of them have clinical diaries that require a digital signature, of which 83.3% are validated. Most electronic medical records (28, 75.7%) allow the entry of structured data in addition to free text. In sites with mixed SDs, some SDs are still managed in paper format, with a variety of documents such as ECGs (16, 48.5%), pharmacy documentation (13, 39.4%), and vital signs monitoring forms (12, 36.4%) that have not yet been fully digitalized. Currently, only 4 sites allow Remote Source Data Verification with direct access to the electronic medical record. In 40% of the sites, the electronic medical record has been evaluated during audits/inspections.

In conclusion, the level of digitalization of clinical research sites in Italy remains relatively low, posing challenges in data integration, source document management, and regulatory compliance, however it represents a pivotal step towards enhancing healthcare delivery and improving patient outcomes. The comprehensive mapping of digitalization levels and the utilization of informatic systems highlights both the progress made and the remaining challenges. As Italy continues to embrace innovative technologies, understanding these dynamics will be crucial for policymakers and stakeholders to ensure that all sites can leverage digital solutions effectively.

15. AI-DRIVEN PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE MANAGEMENT FOR PRIMARY PACKAGING DESIGN AND DEVELOPMENT

E. Bianchi¹; S. Carella⁴; H. Giberti³; S. Gualandi²; L. Maita⁴; S. Rossi¹; G. Sandri¹; E. Scaglione¹

¹ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia

² Dipartimento di Matematica "Felice Casorati", Università di Pavia

³ Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Università di Pavia

⁴ Fedegari Autoclavi SpA

The pharmaceutical industry, traditionally segmented due to strict regulations, has undergone a transformation following the COVID-19 pandemic. The rapid expansion of the injectables market, driven by the large-scale deployment of vaccines using technologies such as adenoviral vectors and lipid nanoparticles, demonstrated the industry's ability to scale innovative medicinal products quickly and safely.

With the rise of biotechnological drugs and nanoparticle-based therapies—used in fields like oncology, gene therapy, and regenerative medicine—the challenge of managing interactions between these complex formulations and their primary packaging has become critical. Processes such as washing, depyrogenation, and sterilization, essential for ensuring sterility, expose glass containers to mechanical, thermal, and chemical stress. These treatments can significantly alter surface properties, affecting drug stability, especially in sensitive formulations like proteins and colloidal systems.

Currently, knowledge about the impact of these processes is largely empirical and based on accumulated experience rather than predictive models. Fedegari often co-designs sterilization facilities, but this expertise-driven approach is hard to scale, time-consuming, and lacks quantitative evaluation. Moreover, no standardized guidelines exist to predict compatibility between sterilization processes, vial types, and specific pharmaceutical formulations, creating a bottleneck for companies developing high-tech medicines.

To address this, we propose a data-driven strategy integrating experimental surface analysis with artificial intelligence to optimize sterilization protocols and container selection. Our initial experimental campaign involved analyzing hydrolytic class I glass vials, both siliconized and non-siliconized, subjected to industry-standard washing, depyrogenation, and steam sterilization. Morphology, topography, nanomechanics and hydrophilicity and the influence of industrial processes on glass surface properties were assessed. Moreover the stability of a model protein solutions (BSA-bovine serum albumin) and the interaction of solid lipid nanoparticles (SLNs) with the glass surface were also assessed to verify the impact on drug-container interactions.

Building on this experimental data, we are developing a Machine Learning approach, based on a fine-tuning of a Deep Convolutional Neural Network (DeepCNN) to predict how process parameters influence surface properties and, consequently, formulation stability. Unlike traditional neural networks, DeepCNNs are ideal for representing complex imaging data. This approach enables the AI to learn patterns and correlations that are not obvious through conventional statistical methods.

The AI model aims to analyze outcomes such as protein adsorption, nanoparticle aggregation, and surface alteration risk. It can also suggest optimized sterilization parameters for specific vial-drug combinations, enabling faster and more reliable process design. Ultimately, this supports faster development timelines, enhances quality assurance, and reduces reliance on empirical testing.

This initiative represents a step toward predictive process engineering in the pharmaceutical industry, offering a scalable, intelligent framework for managing product-container interactions—crucial for the success of next-generation medicines.

16. DIGITALIZZAZIONE AL SERVIZIO DEL PAZIENTE: INNOVAZIONE E OTTIMIZZAZIONE DEI PROCESSI NELLA CONSEGNA DELLA DOCUMENTAZIONE SANITARIA

Di Blasi Catena¹, Cardia Paolo², Manzi Vincenzo³, Mafali Angelo⁴, Piccolo Alessandra⁵, Azzolini Rita⁶, Calabrò Barbara⁷, Giacobbe Cetti⁸, Zodda Angela⁹, Venuti Marcello⁹, Franchina Veronica¹⁰

¹ Direzione Generale A.O. Papardo Messina;

² Direzione Sanitaria A.O. Papardo Messina;

³ Direzione Amministrativa A.O. Papardo Messina;

⁴ Servizio Informatico Aziendale A.O. Papardo Messina;

⁵ Ufficio Protezione Dati A.O. Papardo Messina;

⁶ Direzione Medica di Presidio A.O. Papardo Messina;

⁷ Direzione Medica & U.O.S. Rischio Clinico A.O. Papardo Messina;

⁸ Ufficio Qualità A.O. Papardo Messina;

⁹ Servizio Cartelle Cliniche A.O. Papardo Messina;

¹⁰ Servizio Cartelle Cliniche & Ufficio Protezione Dati A.O. Papardo Messina.

Introduzione: L'evoluzione digitale ha avuto un impatto determinante anche nella consegna della documentazione sanitaria, consentendo una maggiore tracciabilità, sicurezza e tempestività nell'accesso delle informazioni cliniche. In questa direzione, l'Azienda Ospedaliera Papardo di Messina ha sviluppato nel tempo soluzioni innovative nel campo della digitalizzazione attraverso l'adozione di strumenti specifici come la cartella clinica elettronica, sistemi di gestione digitale dei documenti e altre soluzioni tecnologiche avanzate di telemedicina.

Metodi: Di recente, per migliorare l'efficienza e l'accessibilità nella consegna della documentazione sanitaria al paziente, l'A.O. Papardo ha sviluppato un modello evolutivo in tre fasi, pensato per rispondere alle diverse esigenze dei pazienti e favorire una transizione graduale verso la digitalizzazione. In una prima fase, la documentazione viene fornita su CD-ROM (Fase iniziale – supporto fisico). Il secondo step prevede l'invio dei documenti tramite Posta Elettronica Certificata (supporto digitale), garantendo validità legale e sicurezza. Il terzo livello prevede l'introduzione di una piattaforma digitale che consente al paziente, previa identificazione, di accedere alla propria documentazione sanitaria e scaricarla entro un periodo massimo di 45 giorni.

Risultati: Per garantire l'efficace implementazione del nuovo sistema di consegna della documentazione sanitaria, è stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, coinvolgendo attivamente diversi stakeholder interni, tra cui la Direzione Strategica, il Servizio Informatico Aziendale, il Data Protection Officer (DPO), la Direzione Medica e l'Ufficio Qualità. Il gruppo ha condotto un'analisi SWOT, un passaggio cruciale per l'impostazione strategica del progetto, che ha permesso di mappare i processi esistenti e ottenere una visione approfondita dello stato attuale, individuando le aree di miglioramento. Questa analisi ha evidenziato criticità come la necessità di percorsi di formazione specifici per il personale clinico coinvolto. Inoltre, è stata valutata l'opportunità di evoluzione offerta dal contesto esterno, come l'orientamento crescente verso la sanità digitale e le normative che favoriscono l'interoperabilità, così come le minacce legate alla cybersicurezza, il rischio di discontinuità operativa durante la transizione e la possibile resistenza culturale al cambiamento. Questi elementi sono stati integrati nel piano d'azione, garantendo un approccio solido, proattivo e orientato alla sostenibilità del progetto nel medio-lungo periodo. La strategia ha portato alla definizione e approvazione di una procedura operativa strutturata, finalizzata a standardizzare le modalità di consegna della documentazione sanitaria, garantendo chiarezza nei ruoli e nelle responsabilità degli attori coinvolti e conformità alle normative vigenti in tema di privacy e sicurezza informatica. Inoltre, sono stati definiti indicatori specifici per misurare i risultati in termini di performance e qualità del servizio. Il progetto è stato avviato con l'implementazione della prima fase operativa, concentrandosi sull'applicazione delle soluzioni tecniche e delle procedure stabilite. Successivamente, è stato avviato un programma di formazione per il personale, al fine di garantire un utilizzo consapevole e corretto degli strumenti digitali introdotti e promuovere una cultura condivisa di innovazione.

Conclusione: Attualmente, il progetto si trova in una piena fase operativa, con l'applicazione concreta delle nuove modalità di gestione e consegna della documentazione sanitaria. L'iniziativa costituisce un passo decisivo verso un modello organizzativo più efficiente, digitalizzato e centrato sul paziente, in linea con i principi di innovazione e qualità dei servizi sanitari.

17. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF TANNIN-BASED SUPPOSITORIES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS

**Dalia Betti¹, Silvia Fiani¹, Marzia Cirri¹, Enrico Casalone²,
Silvia Molino³, Natascia Mennini¹**

¹ Dept. Chemistry "Ugo Schiff", Univ. Florence, Polo Scientifico e Tecnologico, 50019 Sesto Fiorentino, Florence (Italy)

² Dept. Biology, Univ. Florence, Polo Scientifico e Tecnologico, 50019 Sesto Fiorentino, Florence (Italy)

³ Silvateam, R&D unit, Cuneo, Italy

Maintaining the balance of the vaginal environment is essential for women's health. Alterations in local physiological conditions can compromise the natural defences of the mucosa and promote the development of infections, such as bacterial vaginosis and vaginal candidiasis. Although antimicrobial drugs are effective in treating these infections, they can also contribute to the emergence of resistance phenomena. To address this issue, scientific research is increasingly focused on exploring alternative approaches, such as using substances of natural origin. [1] The aim of this study was the development of vaginal suppositories formulated with natural tannin-based extracts, to evaluate their potential use in the prevention and treatment of vaginal infections. Preformulation studies were initially conducted to select excipients and the most suitable method for preparing the suppositories, assessing their appearance (absence of clumps and bubbles) and consistency (neither too soft nor too hard). Both hydrophilic formulations containing glycerinated gelatin or polyethylene glycol (PEG) mixtures, and lipophilic formulations consisting of Witepsol were prepared. Based on the obtained results, three formulations were selected:

F_J: Gelatin 67.5%, Glycerin 12.5%, and Water 20% (w/w)

F_K: PEG 400 50%, PEG 4000 50% (w/w)

F_L: PEG 400 30%, PEG 4000 40%, and PEG1500 30% (w/w).

Microbiological studies against *Candida albicans*, using six different tannin extracts provided by Silvateam S.p.A., showed that hydrolysable tannin extracts rich in gallotannins (CO/T) and ellagitannins (CO/CR) particularly were able to slow down the growth of yeast *in vitro*. The antifungal effect of tannins, in addition to their known capacity of forming a protective barrier on the mucosal surface, lowering the local pH, and exerting an astringent action, could help limit *Candida albicans* growth *in vivo*. In addition, the tannin extracts could also indirectly support the immune system in counteracting fungal infection. Therefore, the extracts of the two tannins were included, both individually and in a 50:50 mixture, in the above reported selected suppository formulations. A statistical survey was carried out on a sample of 120 women from different age groups, demonstrating the organoleptic acceptability of the developed formulations. Analyses of weight and content uniformity, pH determination, disintegration tests, hardness, dissolution studies, and stability evaluations were also performed. The results showed that the PEG-based formulations containing the CO/T extract were the most effective in terms of technological performance and stability. However, the other formulations also exhibited good characteristics for vaginal use, except for the gelatin-based formulation with CO/T, since the excipient and extract formed a stable complex that hindered complete dissolution of the suppository at pH 4.5 [2]. Based on the obtained results, the developed formulations can be classified as medical devices intended to support vaginal health through protective, rebalancing, and infection-preventive actions. Thanks to their natural properties and their ability to regulate the vaginal environment, these formulations offer a valid alternative to traditional antimicrobial treatments, helping to maintain the physiological balance of the vaginal mucosa.

[1] Singh, Preeti, et al. "Natural Antimicrobial Monoterpenes as Potential Therapeutic Agents in Vaginal Infections: A Review." *Journal of Pure & Applied Microbiology* 18.4 (2024).

[2] He, Qiang, Bi Shi, and Kai Yao. "Interactions of gallotannins with proteins, amino acids, phospholipids and sugars." *Food Chemistry* 95.2 (2006): 250-254.

18. FACTORS PREDICTING QUERY OUTCOMES IN OBSERVATIONAL STUDIES SETTING

Fabio Ferri, Alessandra Mignani, Simone Schena, Giulio Mazzarelli, Lucia Simoni, Alessandra Ori

IQVIA Solutions Italy S.r.l.,

Introduction: Managing queries in observational studies remains challenging, as during data cleaning numerous queries may be generated. Query rejections due to unclear or unacceptable justifications for data discrepancies significantly delay study completion and increase workload for research staff. This research investigates the extent to which the approval or rejection of a query can be predicted by analyzing its textual content and contextual information. The need for an analysis to quantify rejection risk stems from the necessity to optimize workflow in data management activities.

Methods: Data from multiple observational studies (including both multi-country and local studies) were analyzed. Studies were selected to represent diverse therapeutic areas and designs to capture variability in query patterns. The analysis involved an integrated process of data harmonization across datasets, classification of queries using predefined descriptors, and feature extraction from query text through linguistic analysis. Extracted features included text metrics (query text length, word count, average word length), action word indicators (binary flags for terms like "check", "verify"), and content indicators (references to ranges, dates). Multicollinearity assessment revealed high correlation between query text length and word count ($r=0.98$), leading to the exclusion of query text length from further analysis. A validation set approach (70% training, 30% testing) using stratified data splitting was employed to develop a logistic regression model. The variable selection was conducted on the training set using a stepwise approach based on significance level ($p < 0.05$). This approach provided an unbiased estimate of the parameters on the test set reducing the risk of overfitting, enhancing the model's generalization to unseen data, and offering a more accurate assessment of the model's performance.

Results: Out of 28175 queries, 7.5% ($n=2119$) were rejections. Among queries raised manually by the data manager ($n=10376$, 36.8%), 1362 (13.1%) were rejected. The most common action words in queries included "check" (46.4%, $n=13060$), "update" (38.2%, $n=10765$), and "amend" (40.8%, $n=11497$), while "provide" appeared in only 0.8% ($n=229$) of queries. The request to provide clarification had a rejection odds ratio (OR) of 8.73 (95% CI: 5.17-14.76). Queries containing date/time references (OR=1.76, 95% CI: 1.44-2.15) or range references (OR=1.64, 95% CI: 1.20-2.24) increased the odds of rejection. Conversely, queries requesting to "update" data had a decrease in odds of rejection (OR=0.76, 95% CI: 0.58-0.99). Due to substantial class imbalance in the dataset, sensitivity was 0.54 and specificity was 0.72.

Conclusions: The feature-based machine learning approach, utilizing logistic regression with feature selection, indicates that specific text elements can help predict query rejection in observational studies. The model identified factors that data managers should take into consideration when formulating queries. Namely, the request to provide clarifications, checking laboratory ranges and dates, and complex language with overly long words can all be challenging for investigators. On the other hand, the request to update data is successful during data cleaning. This approach combines predictive power with interpretability, offering practical guidance for optimizing data management workflows and prioritizing review efforts in the real-world setting.

19. BIAHEAL: ORANGE PEEL DERIVED POSTBIOTICS FOR WOUND HEALING

Elisa Corazza, Francesco Maria Damiano, Carola Eleonora Parolin, Erika Ciurca, Beatrice Vitali, Teresa Cerchiara, Angela Abruzzo, Federica Bigucci, Barbara Luppi

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna,
Via San Donato 19/2 Bologna, Italia

La rimarginazione delle ferite è un processo multifase complesso, la cui alterazione in uno dei suoi punti può comportare la cronicizzazione della lesione. Tale meccanismo è contraddistinto da infiammazione prolungata, eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno e insorgenza di infezioni. BIAheal è un prodotto per applicazione cutanea che si propone di favorire la regolare cicatrizzazione evitando l'uso di agenti sintetici. Infatti, combina le caratteristiche di un film costituito da glicerolo (GLI) e polisaccaridi naturali, ovvero sodio alginato (SA), acido ialuronico (HA) e pectine (PC), al surnatante libero da cellule (CFS) derivato da *Lactiplantibacillus plantarum* (BIA), isolato dalla buccia di arancia. BIA-CFS possiede sia attività antibatterica che antinfiammatoria e, per la prima volta in questo progetto, ne sono state osservate le proprietà antiossidanti tramite saggio della riduzione radicalica. La composizione ottimale di BIAheal è stata definita a seguito di uno *screening* tra film a differente composizione e preparati mediante la metodica *solvent casting* ed eventuale *crosslinking*. I film sono stati confrontati sulla base di diverse caratteristiche tecnologiche: aspetto e uniformità, pH, profilo di espansione, capacità di assorbimento di fluidi e velocità di trasmissione di vapore. Il film selezionato è composto da SA:HA:PC:GLI in rapporto 1:0.5:0.5:1 sia nella forma cross-linkata che non, ha un aspetto traslucido che permette il controllo della ferita senza rimozione del film, un pH intorno a 4 che è risaputo favorire la cicatrizzazione e uno spessore pari a 0.24 – 0.25 mm ritenuto idoneo per uso topico. Se applicato su un modello *in vitro* di ferita (strato di gelatina), il film subisce una leggera espansione pari al 20% (0.6 cm) in 48h, mentre se posizionato su una superficie umida in ambiente alcalino è in grado di assorbire fino al 1100 – 1200% di liquidi in 24h. Inoltre, assicura la traspirazione del tessuto a velocità tra 433 e 630 g/m²24h, valori superiori a quelli della pelle sana (204 g/m²24h) e quindi indicativi della capacità del film di consentire il passaggio di umidità e gas. Invece, attributi quali modulo di Young, resistenza alla trazione e allungamento a rottura sono attualmente in fase di valutazione. In conclusione, il film BIAheal è un prodotto naturale, biodegradabile, di facile fabbricazione e con il potenziale di favorire la rigenerazione tissutale delle ferite, assicurandone una corretta idratazione e una traspirazione ottimale, e di favorire la prevenzione delle infezioni e la riduzione dell'infiammazione.

Ringraziamenti: Elisa Corazza ringrazia AFI per il sostegno finanziario (Premio Alessandro Rigamonti 2024)

20. FACTORS PREDICTING QUERY OUTCOMES IN OBSERVATIONAL STUDIES SETTING

Fabio Ferri, Alessandra Mignani, Simone Schena, Giulio Mazzarelli, Lucia Simoni, Alessandra Ori

IQVIA Solutions Italy S.r.l.,

Per il trattamento di numerose malattie del sistema nervoso centrale (SNC), la via di somministrazione *nose-to-brain* sta riscuotendo grande interesse. Rispetto alla via sistemica, permette di veicolare il farmaco direttamente al SNC attraverso i nervi olfattivo e trigemino, bypassando la barriera ematoencefalica, aumentando, di conseguenza, la biodisponibilità e riducendo possibili effetti collaterali [1]. I sistemi di veicolazione che presentano più vantaggi per la via *nose-to-brain* sono gli NLC (Carrier Lipidici Nanostrutturati) e le SLN (Nanoparticelle Solide Lipidiche). Gli NLC, in particolare, permettono di aumentare l'efficienza d'incapsulamento rispetto alle SLN [1]. Inoltre possono essere rivestiti con polimeri mucoadesivi, come il chitosano, un policatione che è in grado di prolungare il tempo di residenza nella cavità nasale, riducendo il fenomeno della *clearance* mucociliare [2]. Lo scopo di questo studio è stato quello di produrre NLC mucoadesivi come *carriers* di un farmaco lipofilo ($\log P > 3$) attraverso la tecnologia dell'omogeneizzazione ad alta pressione a caldo. Per la produzione di NLC è stata utilizzata una miscela lipidica (40 mg/mL) con un rapporto tra lipide solido e lipide liquido di 80:20 (p:p). Questa è stata fusa a una temperatura di 69 °C. Nella miscela lipidica ottenuta è stato solubilizzato il farmaco (1 % p/p). La fase lipidica è stata in seguito aggiunta ad una soluzione acquosa di Tween 80 (30 mg/mL), usato come tensioattivo. La pre-emulsione è stata prima processata mediante *high shear homogenization* (8000 rpm per un minuto), in seguito attraverso omogeneizzazione ad alta pressione a caldo (8 cicli di omogeneizzazione a 1000 bar). L'emulsione ottenuta è stata conservata a 4 °C per due ore. Successivamente gli NLC ottenuti sono stati miscelati, ad un rapporto 1:1 v/v, con una soluzione acquosa (1% v/v di acido acetico) di chitosano ad ultra-basso peso molecolare (3 mg/mL). Le proprietà dimensionali, ovvero diametro medio (nm) e indice di polidispersione (PDI), sono state analizzate con la metodica del DLS (Dynamic Light Scattering). Gli NLC mostrano un diametro medio (nm) di $147,233 \pm 10,08$, un PDI di $0,2 \pm 0,02$ ed un potenziale Z di $-4,4 \pm 1,5$ mV. Gli NLC miscelati con il chitosano ad ultra-basso peso molecolare invece mostrano un diametro medio (nm) di $228,7 \pm 27,29$, un PDI di $0,273 \pm 0,08$ e un potenziale Zeta (mV) di $+4,56 \pm 0,6$. L'aumento del diametro medio (nm) e la presenza di un potenziale Zeta positivo rivela l'avvenuto rivestimento delle nanoparticelle con il polimero mucoadesivo. Le nanoparticelle presentano caratteristiche dimensionali in linea con quelle dei nanosistemi prodotti per la veicolazione *nose-to-brain* (<550 nm) [3].

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. L. Formica, D. A. Real, M. L. Picchio, E. Catlin, R. F. Donnelly, and A. J. Paredes, "On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles," *Appl. Mater. Today*, vol. 29, no. June, p. 101631, 2022.
- [2] M. Qureshi, M. Aqil, S. S. Imam, A. Ahad, and Y. Sultana, "Formulation and Evaluation of Neuroactive Drug Loaded Chitosan Nanoparticle for Nose to Brain Delivery: In-vitro Characterization and In-vivo Behavior Study," *Curr. Drug Deliv.*, vol. 16, no. 2, pp. 123–135, 2018.
- [3] A. Bonaccorso *et al.*, "Nose-to-Brain Drug Delivery and Physico-Chemical Properties of Nanosystems: Analysis and Correlation Studies of Data from Scientific Literature," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 19, no. March, pp. 5619–5636, 2024.

21. APPLICATION OF DESIGN OF EXPERIMENTS (DOE) TO FORMULATION ROBUSTNESS OF A PEPTIDE-BASED FORMULATION

**Francesca Rovelli¹, Sergio Marchiandi¹, Giulia Galli¹,
Giuseppina Salzano¹, Fabio Selis¹**

¹ PDS Analytical & Formulation Development Laboratory at Patheon Italia S.p.A
(Monza site), part of Thermo Fisher Scientific

Introduction: The present case study provides details on the activities performed in the Analytical and Formulation Development Laboratory at Thermo Fisher Monza to support the scale up of a sterile lyophilized peptide-based formulation on GMP lines. The main purpose of the study was to generate sufficient process understanding to ensure the design of a robust formulation which is feasible for commercial manufacturing. To assess the robustness of the formulation with respect to deviations in process parameters that could have an impact on the Critical Quality Attributes (CQA) of the final drug product (DP), the Design of Experiment (DoE) tool was employed.

Methods: A multivariate stability study was performed with three formulation factors at two levels, namely API concentration (API), solution pH (pH), and Mannitol concentration (Mannitol). The three factors were investigated in a full factorial design, resulting in eight experiments, three replicates and two center points, the latter corresponding to the target formulation. The applied design allows estimation of all linear terms and all interaction terms. The tested formulation parameter ranges were defined to cover either specification acceptance criteria or manufacturing weighing tolerances. All the formulations were lyophilized using R&D lyophilizer and subjected to stability assessment at 40°C/75% RH (accelerated conditions) up to 6 months, evaluating CQAs such as appearance, reconstitution time, assay & related substances, pH, osmolality, and residual moisture.

Results: the parameters that mainly affected DP stability during manufacturing were pH and API concentration while mannitol, within the tested concentrations range, showed no impact on stability. The reconstitution time for formulations with a DS concentration lower than the target remained consistent throughout the stability study. In contrast, formulations with a higher DS concentration than the target exhibited variable reconstitution times, similar to the target formulation. Additionally, formulations with a pH higher than the target pH, demonstrated lower impurity levels compared to the target formulations. Therefore, maintain a pH above the target level during manufacturing is recommended.

Conclusions: The application of Quality by Design tools, such as DoE, is crucial for integrating product and process understanding to ensure product quality from the beginning, including during the formulation development stage. This approach helps define the optimal Design Space for DP, ensuring product quality, regulatory compliance, and patient safety. It also establishes specifications that enable efficient commercial production minimizing waste of product and money. Furthermore, collaborative efforts in optimizing formulation, production, and lyophilization processes at the laboratory scale highlight the importance of cross-functional teamwork in driving innovation and achieving efficient commercialization.

Reference: Grillo, A., Kane, M., Penn, N. & Perkins, M. (2010). *Characterizing the Formulation Design Space*. BioPharm International. 23. 30-39.
Campisi, B., Chicco, D., Vojnovic, D., & Phan-Tan-Luu, R. (1998). *Experimental design for a pharmaceutical formulation: optimisation and robustness*. J Pharm Biomed Anal. 1998;18(1-2):57-65.

22. OVERCOMING HURDLES FOR THE MANUFACTURING OF SYNTHETIC MULTYPEPTIDE VACCINES: A CASE STUDY

Corinna Galli¹, Sergio Marchiandi¹, Giulia Galli¹, Giuseppina Salzano¹

¹ Formulation and Analytical Development Laboratory at Patheon,
part of Thermo Fisher Scientific, Monza, Italy

Introduction. Manufacturing a synthetic multipeptide vaccine could be a non-trivial task when the Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) exhibit the following characteristics:

- Hygroscopic, fluffy nature of each peptide coupled with limited chemical and physical stability (degradation by hydrolysis, oxidation, and aggregation¹) and high toxicity while handling.
- Requirement for a co-solvent formulation (water/organic solvent or water/oil mixture) to solubilize and co-administer all peptides.²
- Potential interactions of the drug product (DP) with 'standard' gamma-irradiated manufacturing assembly materials.
- Restricted physico-chemical stability of the DP.

The present case study highlights the strategy implemented by the R&D Formulation and Analytical Development Laboratory (FD lab) to overcome the above-mentioned challenges.

Methods. Compatibility assessment was performed by manufacturing and incubating the DP with selected materials. Peptides adsorption and stability were evaluated at various timepoints by high-performance liquid chromatography (HPLC). The scale-up investigations involved manufacturing a pilot-scale batch to mimic the large-scale manufacturing process.

Results. The following actions were successfully adopted to transition the DP formulation to industrial scale Clinical Trial Manufacturing (CTM) production:

- To ensure operator safety and DP quality, APIs dispensing and compounding were performed under controlled environmental conditions in an isolator glove box present at both R&D and industrial scale.
- Peptides concentrations were monitored throughout various manufacturing phases, from compounding step to sterilizing filtration, to ensure that all APIs were at target concentrations in the final DP. The FD Lab's analytical instruments enabled real-time analysis, providing instantaneous results.
- Product-part compatibility assessments revealed significant peptides adsorption on polyvinylidene fluoride (PVDF) filter assembly, leading to the adoption of a polyethersulfone (PES) membrane. Holding times were defined for each material envisaged for the CTM production.
- Stability studies identified frozen conditions as optimal for temperature-sensitive peptides.
- To achieve a scalable process, the manufacturing operations conducted in the FD Lab simulated perfectly GMP procedures using representative equipment (e.g., peristaltic pump, compounding vessel, mixing type) and the same disposable assemblies (e.g., compounding/storage bag, filtration assemblies, transfer tubes, filling assembly).

Conclusions and Future Directions. Thermo Fisher Monza PDS FD Lab effectively addressed the complexities in developing synthetic multipeptide vaccines, enabling large-scale production. PDS FD Lab relies on Formulation and Analytical Scientists who are experts in developing and tailoring robust injectable formulations in liquid, frozen, and lyophilized states, from early research to late-phase development for different platforms (small molecules, biotech, and RNA-based), effectively managing and stabilizing often inherently unstable molecules. This case study demonstrates how our comprehensive capabilities and strong know-how enable successful process scale-up studies before committing to sterile Good Manufacturing Practice (GMP) production.

References.

¹Nugrahi et al., *Pharmaceutics*, 2023, 15, 935.

²Beebe et al., *Human Vaccines*, 2008, 4, 210.

23. ASSESSING IMMINENT PATENT INFRINGEMENT FOR MEDICINAL PRODUCTS UNDER THE UPC FRAMEWORK: INSIGHTS FROM THE DÜSSELDORF DECISION UPC_CFI_165/2024

Claudio Germinario*; **Paolo di Giovine***; **Patrizia Rampinelli****;
Chiara Triunfo; **Gian Maria Rossi****; **Fede-rica Bigucci****

* Società Italiana Brevetti S.p.A., Piazza di Pietra 39, 00186 Roma, Italy

**Department of Pharmacy and Biotechnology, University of Bologna, Via San Donato 15, 40127 Bologna, Italy

On 6 September 2024, the **Local Division of the Unified Patent Court (UPC) in Düsseldorf** issued a significant decision concerning the concept of **"imminent infringement"** in the pharmaceutical sector, particularly in relation to biosimilar and generic medicines.

The legal framework under the Unified Patent Court Agreement (UPCA) allows patent holders to request relief in two main situations: where a direct act of infringement has already taken place (such as manufacturing, offering, or placing a product on the market, under Article 25 UPCA), or where *infringement is about to occur*, meaning there is a clear risk based on concrete preparatory actions (as provided in Article 62(1) UPCA). The Düsseldorf Court decision focused on the latter scenario and assessed the legal threshold for when an infringement can be considered imminent.

The case involved a **biosimilar monoclonal antibody**. The company accused of infringement *had already obtained a marketing authorization (MA)* for the product in question and had started promoting it during a specialist medical conference. It had also initiated negotiations with health authorities in several EU Member States for pricing and reimbursement, and had offered product samples for evaluation to potential customers. However, it had not yet finalized these negotiations, nor had it communicated a specific date for the product's commercial launch.

While the first requirement of imminent infringement—that the biosimilar product be identical to the patented original—was satisfied, **the Court ruled that the second requirement was not**. According to the decision, preparatory steps such as applying for and obtaining a marketing authorization, promoting the product, or beginning price negotiations **are not sufficient**, on their own, to constitute imminent infringement. The Court emphasized that only when all regulatory and commercial conditions are met and the company is effectively in a position to enter the market and supply the product promptly, **can an infringement be considered imminent**.

The Court highlighted that a risk of infringement **must be real and immediate**. There must be tangible evidence that the alleged infringer has completed **all steps necessary for commercialization**, including final pricing, reimbursement decisions, and availability of the product for sale. In this case, since such conditions had not yet been fulfilled, the infringement remained only hypothetical, and therefore, the request for provisional measures was denied.

This decision aligns with existing national case law in several EU countries, including Italy, *where it is well established that merely obtaining a marketing authorization does not amount to patent infringement*. The judgment reinforces the view that even when combined with other public or commercial activities, **the presence of an MA and promotional efforts are not, in themselves, sufficient to demonstrate imminent infringement under the UPC framework**.

The ruling sets an **important precedent** for future pharmaceutical patent disputes before the UPC. It clarifies that in order to obtain interim relief based on imminent infringement, patent holders must demonstrate that the allegedly infringing product is not only authorized and promoted but also effectively **ready for immediate launch**. Without this level of commercial and regulatory readiness, the claim of imminent infringement is unlikely to succeed.

Bibliography: Düsseldorf Local Division Order, UPC_CFI_165/2024; Unified Patent Court Agreement (UPCA); Further clarification on imminent infringement of a medicinal product in Unified Patent Court law – C. Germinario.

24. OLTRE L'EMERGENZA: L'ASSISTENZA DOMICILIARE COME LEVA PER LA DECENTRALIZZAZIONE DEGLI STUDI CLINICI IN ITALIA

Silvia Pozzi, Alessandra Cannarozzi, Tiziana Trombetti, Silvia Michelagnoli

Sanofi

Negli ultimi anni, il panorama della ricerca clinica ha assistito ad un'evoluzione significativa verso modelli più flessibili e centrati sul paziente. In questo contesto, l'assistenza infermieristica domiciliare si è affermata come uno strumento strategico per la decentralizzazione degli studi clinici, superando il ruolo emergenziale che aveva assunto durante la pandemia.

L'esperienza maturata da Sanofi in Italia rappresenta un esempio concreto di come tale servizio possa essere integrato stabilmente nella conduzione degli studi, in linea con le più recenti indicazioni normative.

Le linee guida dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) pubblicate nel dicembre 2022 hanno formalmente riconosciuto il valore dei Decentralized Clinical Trials (DCT), promuovendo l'adozione di soluzioni domiciliari per migliorare l'accessibilità e la retention dei pazienti. A livello nazionale, la Determina AIFA dell'8 agosto 2024 ha recepito queste indicazioni, semplificando l'attivazione dei servizi domiciliari e favorendone l'integrazione nella pratica sperimentale.

Nel biennio 2024–2025, Sanofi ha attivato il servizio di assistenza domiciliare in 6 studi clinici, coinvolgendo 32 pazienti distribuiti su oltre 12 centri. Sono state effettuate complessivamente 275 visite domiciliari, di cui 220 nel 2024 e 55 nel primo trimestre del 2025. L'analisi delle percentuali di accettazione del servizio da parte dei pazienti arruolati nei diversi centri sperimentali, calcolate sul numero totale di pazienti arruolati per centro e studio, ha evidenziato una media di accettazione del 63% e una mediana del 57%, con punte del 100% in centri che logisticamente servono un bacino di pazienti esteso sul territorio.

Il riscontro qualitativo raccolto tramite una survey rivolta ai medici e agli *"study coordinator"* dei centri che hanno utilizzato il servizio domiciliare ha confermato l'elevato gradimento del servizio: su un campione di 15 rispondenti, il 100% dei rispondenti si è dichiarato soddisfatto o molto soddisfatto, e il 93% ha riportato un miglioramento nella gestione dello studio. Anche il punto di vista dei pazienti riferito dai medici e study coordinator è stato estremamente positivo: tutti i centri hanno riferito un alto livello di soddisfazione da parte dei partecipanti, con il 93% che ha osservato un miglioramento dell'esperienza complessiva di partecipazione allo studio.

Questi risultati evidenziano come l'assistenza domiciliare non solo rappresenti un'opportunità per migliorare la qualità della ricerca clinica, ma costituisca anche un elemento chiave per rendere gli studi più inclusivi, sostenibili e orientati al benessere del paziente. L'esperienza di Sanofi dimostra che è possibile strutturare e consolidare questo modello al di fuori dell'emergenza, contribuendo a una trasformazione culturale e operativa della sperimentazione clinica in Italia.

25. SFIDE NORMATIVE PER LA CERTIFICAZIONE MDR DI UN DISPOSITIVO MEDICO IMPIANTABILE

Laura Bonino, Cristina Curatolo

SIFI SpA

La cataratta è una condizione medica in cui il cristallino dell'occhio diventa progressivamente opaco, con conseguente visione offuscata. Per risolvere questa comune condizione medica, sono state sviluppate lenti intraoculari (IOL) come dispositivi medici impiantabili, con l'obiettivo di ripristinare la funzione visiva. Questi dispositivi medici (MD) vengono impiantati nella camera posteriore, più precisamente nel sacco capsulare, per sostituire il cristallino naturale e correggere chirurgicamente l'afachia e la presbiopia nei pazienti adulti. Si prevede che questi MD rimangano impiantati per tutta la vita dei pazienti. La IOL SIFI è un dispositivo medico di classe IIb e la strategia normativa per ottenere il marchio CE ai sensi del regolamento MDR è stata progettata tenendo conto della necessità di fornire dati clinici sufficienti per la valutazione clinica.

Sono state utilizzate diverse soluzioni: ricerca bibliografica annuale, pianificazione ed esecuzione di uno studio clinico di follow-up post-marketing con un follow-up di 2 anni per ottenere maggiori dati su sicurezza e prestazioni e invio ai chirurghi di una survey specifica per raccogliere dati sulla sicurezza nell'arco di 10 anni. Considerando che il follow-up a 1 anno può essere considerato rappresentativo della sicurezza e delle prestazioni a lungo termine, il sondaggio verrà sottoposto ad almeno 10 chirurghi nell'arco di 10 anni per raccogliere eventuali eventi avversi verificatisi nei pazienti durante il periodo considerato. Questa strategia ha confermato la sicurezza e le prestazioni del dispositivo medico e gli ha conferito il marchio MDR CE.

26. NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENTS (NaDES) COME PLASTIFICANTI GREEN DI FILM POLIMERICI

**E. De Renzis^a, S. Bertoni^a, D. R. Perinelli^b,
B. Albertini^a, N. Passerini^a**

^a Università di Bologna, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, via S. Donato 19/2, 40127, Bologna

^b Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, via Madonna delle Carceri, 62032, Camerino (MC)

I film polimerici sono ampiamente impiegati nel settore farmaceutico per il rivestimento di forme farmaceutiche solide (*film coating*) e per applicazioni cutanee o mucosali. Trovano inoltre applicazione nel confezionamento di prodotti farmaceutici, alimentari e biomedicali.

Per ottenere film con adeguate proprietà chimico-fisiche e meccaniche, è essenziale l'aggiunta di uno o più plastificanti, che abbassando la temperatura di transizione vetrosa (T_g) del polimero, ne migliorano la flessibilità e la lavorazione¹.

I plastificanti devono soddisfare numerosi requisiti: elevata compatibilità con la matrice polimerica, bassa volatilità, stabilità termica e fotochimica, atossicità, inerzia chimica, assenza di colore e odore, e non devono interagire negativamente con gli altri componenti della formulazione.

Attualmente, la maggior parte dei plastificanti utilizzati (esteri dell'acido citrico e ftalico, dibutil sebacato, polietilenglicole²) è di origine sintetica. L'attenzione crescente verso la sostenibilità ha indirizzato la ricerca verso plastificanti di origine naturale, che abbiano un minore impatto ambientale e profili tossicologici più favorevoli mantenendo ottime performance.

In questo contesto, il presente studio valuta l'impiego dei NaDES – *Natural Deep Eutectic Solvents* come plastificanti *green* per film polimerici.

I NaDES sono miscele eutettiche costituite da due o più componenti naturali (acidi organici, zuccheri e aminoacidi), che agiscono come donatori e accettori di legami idrogeno³.

Recenti pubblicazioni⁴⁻⁵ hanno evidenziato l'effetto plastificante dei NaDES in film destinati al food coating e al packaging, suggerendone potenziali applicazioni anche in ambito farmaceutico e nutraceutico.

In questo studio sono stati selezionati due polimeri molto utilizzati per il *coating* di compresse e pellets: l'idrossipropilmetilcellulosa (HPMC-Methocel) e l'etilcellulosa (EC-Ethocel). I film sono stati prodotti mediante *solvent casting* con l'aggiunta di diversi NaDES a varie concentrazioni e contenuto d'acqua. La caratterizzazione dei film è stata effettuata mediante tecniche microscopiche (microscopia ottica a luce polarizzata e microscopia elettronica a scansione), analisi termiche (Analisi termogravimetrica o TGA e Calorimetria a scansione differenziale o DSC), meccaniche e chimico-fisiche (Analisi meccanica dinamica o DMA e prove di trazione e analisi FT-IR). Le proprietà termiche, meccaniche e la velocità di permeabilità al vapore acqueo dei film contenenti i NaDES sono state confrontate con quelle di film ottenuti con i plastificanti convenzionali, come il Polietilenglicole 400 per l'HPMC e il trietilcitrate per l'Ethocel.

I risultati mostrano che i NaDES hanno un effetto plastificante dei film polimerici studiati, confermandone il potenziale come alternative sostenibili ai plastificanti sintetici.

Riferimenti:

1. Wypych G. *Handbook of Plasticizers*; ChemTec Publishing, 2004.
2. Khatri P. *et al.* Role of Plasticizer in Membrane Coated Extended Release Oral Drug Delivery System. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2018, **44**, 231–243.
3. Villa C. *et al.* NaDES Application in Cosmetic and Pharmaceutical Fields: An Overview. *Gels* 2024, **10** (2), 107.
4. Wei L. *et al.* Characterization of Zein-Based Films Plasticized with Deep Eutectic Solvents and Their Use in the Preservation of Harvested Mango Fruit. *Food Hydrocoll.*, 2024, **157**, 110406.
5. Rolińska K. *et al.* Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents as Plasticizer and Active Agent in Chitosan Films. *Food Chem.* 2024, **444**, 138375.

27. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF LIPID NANOPARTICLE FORMULATIONS FOR siRNA DELIVERY BY A MICROFLUIDIC APPROACH

E. Calarco^{1,3*}, D. Segalerba^{1*}, C. Reggio^{1*}, E. Ciampi¹, M. Ardito¹, M. Ponzoni¹, G. Zuccari^{1,2,†}, P. Perri^{1†}

¹ Laboratory of Experimental Therapies in Oncology, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy

² Department of Pharmacy, University of Genoa, Italy

³ Struttura Complessa di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASL 1, Imperia, Italy

* Contributed equally to this work

† Share the last authorship

The marketing authorizations of vaccines against SARS-Cov-2 have speed up the application of Lipid Nanoparticles (LNPs) to nucleic acid delivery for the treatment of rare diseases, diabetes, and cancer. In comparison to non-viral vehicles, LNPs provide a safer and more effective tool with no immunogenic responses. Meanwhile, LNPs are able to encapsulate different genetic materials as small interfering RNA (siRNA), messenger RNA (mRNA), or plasmids and are extremely tuneable to changes in the formulation composition and chemical modification.

Herein, LNPs encapsulating siRNA were manufactured through a microfluidic system, starting from a mixture of ionizable amino lipid DLin-MC3-DMA, DSPC, cholesterol, PEG-DMG in a molar ratio of 50:10:38.5:1.5, respectively, with a final total lipid concentration of 12.5 mM [1, 2]. The organic phase of lipids dissolved in ethanol and the aqueous phase containing siRNA in acetate buffer (pH 4) were combined at a 1:3 volume with a final flow rate of 12 mL/min. After testing different N/P (Nitrogen/nucleic acid Phosphate) charge ratios, the 3:1 proportion was selected as the best balance for formulating siRNA-loaded LNPs. The resultant siRNA-LNPs were then dialyzed against phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4) using GeBaFlex dialysis membranes (14 kDa MWCO) for 3 h at 4 °C to remove ethanol, and subsequently filtered through a 0.2 µm filters. Specifically, two different non-specific negative-control si-RNAs were employed leading to siRNA-NC1-LNPs and siRNA-NC2-LNPs. The two formulations, prepared under nuclease free conditions, showed comparable features with a mean particle size of about 50 nm, a polydispersity index of 0.127 and a near neutral surface charge at physiological pH of 7.4. Both the colloidal suspensions were stable up to 30 days during storage at 4 °C. Lipid concentration was determined by the measurement of cholesterol content using an enzymatic colorimetric method. To minimize the waste of expensive materials (i.e. RNA) and thus optimize the process in view of a manufacturing development, the encapsulation efficiency (EE%) was calculated taken into consideration the amount of RNA added in the preparative mixture (input RNA) rather than the total RNA amount measured after the processing steps, as traditionally reported [3]. RNA encapsulation efficiency (EE%) was calculated upon measurement by Quant-iT Ribogreen RNA assay of the whole LNPs (unencapsulated RNA) and the LNPs lysed with 0.1% Tryton (encapsulated RNA). EE% was calculated by taking the ratio of encapsulated RNA to the input RNA. The siRNA-NC1-LNP and siRNA-NC2-LNP formulations provided an EE% of about 90%.

At selected time points (0-7-15-21-30 days) physical and chemical features of LNPs as well as a possible leakage of RNA from LNPs (unencapsulated RNA) were measured confirming a great stability of LNPs over time and siRNA retention.

In conclusion, we demonstrated that for better guiding the design of future RNA therapeutics, an in-depth analysis of the synthesis parameters can provide a useful insight for process optimization to reduce RNA loss and the associated cost.

[1] Leung AK et al. J Phys Chem B. 2015, PMID: 26087393

[2] Kulkarni JA et al. ACS Nano. 2018, PMID: 29614232

[3] Schober GB et al. Sci Rep. 2024, PMID: 38287070

28. THE EFFECT OF POLYETHYLENEIMINE MOLECULAR WEIGHT AND ARCHITECTURE ON DNA TRASFECTION EFFICIENCY OF LIPOPOLY- PLEXES

Riccardo Zucchi, Giulia Anderluzzi, Silvia Franzé, Francesco Cilurzo

University of Milan, Department of Pharmaceutical Sciences, via G. Colombo 71, 20133 Milan (Italy)

Lipopolyplexes (LPP), i.e. ternary complexes of a cationic polymer, a nucleic acid and a liposome, represent a second-generation nonviral gene vector aiming to enhance gene delivery compared to the first-generation binary complexes (polyplexes - PP - and lipopolyplexes - LP). Although their efficacy was proved *in vitro* and *in vivo*^{1,2}, these ternary complexes are poorly studied primarily due to the poor scalability of their manufacturing methods. Recently, we developed a microfluidic system for the preparation of LPP using different types of polymers (i.e. chitosan, poly-lysine and polyethyleneimine) identifying those containing polyethyleneimine (PEI) as the most effective *in vitro*. This work aimed to further understand the impact of PEI structure and molecular weight on nucleic acid complexation and transfection efficiency. To address this issue, here, we prepared four different types of LPP respectively composed of linear low molecular weight polyethyleneimine (l-PEI low), linear high molecular weight polyethyleneimine (l-PEI high), branched low molecular weight polyethyleneimine (b-PEI low), or branched high molecular weight polyethyleneimine b-PEI-high as cationic polymers, a plasmid DNA coding for green fluorescent protein (pDNA-EGFP) and neutral liposomes based on 1,2-dihexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC). Using microfluidics, PP were formed by mixing pDNA-EGFP and polymers at different Nitrogen-to-Phosphate weight ratios (N/P), while to prepare LPP, PP were further complexed with neutral liposomes at different liposomes concentrations. For PP, the N/P tested were in the 2-14 w/w range. Total Flow Rate (TFR) of 3ml/min and Flow Rate Ratio (FRR) 40% were maintained as previously optimized. For the preparation of l-PEI LPP, optimized PP were mixed with various liposome concentrations such as 1.1, 1.6, 1.8 or 2 mM. TFR 3 ml/min and FRR 30% were maintained as previously optimized; the resulting LPP were subsequently analysed for size, PDI, z-potential, cytotoxicity, and *in vitro* transfection efficiency.

The obtained results show that, regardless of molecular weight, the optimal N/P resulted 3 w/w and 6 w/w for l-PEI PP and b-PEI PP. LPP with suitable physico-chemical features (size around 100-120 nm and PDI<0.3) were obtained by addition of 1.8 mM or 1.1 mM liposomes to l-PEI PP and to b-PEI PP, respectively.

In vitro tests on HeLa cells showed that generally l-PEI LPP were significantly less toxic than PEI-high LPP regardless of polymer ramifications. However, b-PEI high LPP transfected a higher number of cells (37± 2 % EGFP+ cells) than the other candidates (< 5%). Further, analyzing the mean fluorescence intensity (MFI), the MFI of cells incubated with b-PEI high LPP was more than 14000-folds higher than that of cells incubated with the other candidates and similar to those incubated with the gold standard lipofectamine3000 (LF3000) LP, indicating that b-PEI high LPP transfected a high number of cells expressing similar protein content than those transfected by LF3000 LP. In conclusion, this study demonstrates that increasing both the molecular weight and degree of branching of polyethyleneimine enhances the *in vitro* transfection efficiency of lipopolyplexes. Hence high molecular weight branched PEI-based LPPs represent a promising platform for pDNA delivery.

Acknowledgment

This research was supported by EU funding within the MUR PNRR "National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology" (Project no. CN00000041, CN3 - Spoke #8 "Platform for DNA/RNA delivery").

References

- [1] Paris JL, et al. *Molecules* 2020, 25, 3277
- [2] Perche F et al. *Molecular therapy. Nucleic acids* 2019, 17, 767-775

29. DEVELOPMENT OF AN IN VITRO METHOD TO ASSESS THE RESIDENCE TIME OF LIPOSOMES ON THE ESOPHAGEAL MUCOSA

Nicola Rovati, Elisa Vettorato, Silvia Franzè, Francesco Cilurzo

University of Milan, Department of Pharmaceutical Sciences, via G. Colombo 71, 20133 Milan (Italy)

Current treatments for esophageal conditions, such as infections, esophagitis, and gastroesophageal reflux disease (GERD), typically rely on systemic approaches. However, these methods face significant limitations due to the esophagus's poor blood circulation. Local drug delivery would be highly beneficial and desirable, but it is challenged by the esophagus's physiology, which results in short transit and residence times, as well as the penetrability of the epithelium, which is covered by a thin, superficial mucus layer [1]. To address these challenges, mucoadhesive gels are commonly designed. Recently, it was shown for the first time that liposomes can be used to deliver drugs to the esophageal mucosa, remaining in the organ for at least 30 minutes after oral administration in mice. This study aims to advance the current understanding by investigating how the composition of liposomes affects mucosal penetration, through the development of a suitable *in vitro* method to study the formulation's residence time on the esophageal mucosa.

To address this issue, herein we prepared different liposome formulations varying in the surface charge, membrane flexibility and functionalization of the liposome surface with polyethylene glycol. Liposomes were prepared by lipid film hydration method and loaded with curcumin (1 mg/mL). The formulations were purified by size exclusion chromatography and incubated for 1 hour with the DiI fluorescent probe to allow their tracking. To assess the interaction with mucin, fluorescent preparations were incubated with a mucin dispersion and the decrease of fluorescence (due to the binding with mucin) was monitored over time (2). The experimental setup for the mucoadhesion model was prepared using freshly excised porcine esophageal mucosa placed on a 30° inclined plane. A solution of saline buffer (PBS pH 6.8) was trickled over the mucosa by means of a peristaltic pump at a flow rate of 1 mL/min. Fractions of 1 ml were collected until the end of the experiment (30 minutes) and then analyzed at the NTA for the particles' concentration. At the end of the test, the mucous membranes were treated by tape-stripping, and the stripped tissue was weighed, extracted into 0.5 mL DMSO, and analyzed at TECAN for the DiI quantification by fluorescence emission. Microscope images were also taken to verify the presence of fluorescence in the tape stripped mucosa sample.

The formulations had an average diameter in the 80-100 nm range, and an average concentration of about 6×10^{13} particles/mL. *In vitro* residence time on the esophageal mucosa resulted in all cases longer than 30 min. This is in line with our previous studies demonstrating a long residence time of the liposomes *in vivo* and a significant accumulation of fluorescent liposomes in the inner part of the esophageal epithelium. This accumulation was higher for pegylated liposomes compared to non-pegylated formulations. Accordingly, after incubation with mucin, the fluorescence intensity of non-pegylated liposomes did not undergo any significant variation, suggesting that raw liposomes do not interact with mucus. In contrast, for pegylated liposomes, a progressive decrease in fluorescence intensity was registered with increasing incubation time with mucin, confirming that PEG moieties can interact with mucins.

In conclusion, this work presents a novel approach capable of predicting the behavior of mucoadhesive liposomes in contact with the esophageal mucosa, thereby providing a potential reliable model for IVIV correlation.

References

1. Wei et al. (2023) Drug delivery, 30 (1)
2. Franzè et al. International Journal of Pharmaceutics 661 (2024)

30. NANOPARTICELLE LIPIDICHE PER LA VEICOLAZIONE DI RNA: UN'INDAGINE MOLECOLARE SUI MECCANISMI DI INCAPSULAMENTO

Vincenzo Massotti, Antonio Buffo, Roberto Pisano

Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia, Politecnico di Torino

Negli ultimi anni, i farmaci a mRNA hanno suscitato un notevole interesse per il trattamento di malattie infettive, genetiche e oncologiche. Il filamento di mRNA istruisce le cellule umane a sintetizzare una proteina che svolge un'azione terapeutica per il trattamento o la prevenzione di una specifica malattia. A causa della sua instabilità sia *in vitro* che *in vivo* e della bassa affinità con le membrane cellulari, l'mRNA necessita di un sistema di veicolazione, tipicamente costituito da nanoparticelle lipidiche (NPL). L'incapsulamento dell'mRNA avviene grazie alla presenza di un lipide ionizzabile, che in ambiente acido acquisisce una carica positiva, favorendo l'interazione con quella negativa dell'mRNA. Le NPL vengono stabilizzate con l'aggiunta di un lipide neutro, che tende a organizzarsi in doppi strati, e del colesterolo, che regola la fluidità della membrana. Infine, un lipide PEG-ilato regola la dimensione e la polidispersità delle particelle.

Le NPL contenenti mRNA possono essere sintetizzate all'interno di dispositivi microfluidici, che garantiscono la sintesi di particelle di dimensione controllata, bassa polidispersità ed elevata efficienza di incapsulamento. All'interno di questi dispositivi, una soluzione acquosa acida contenente mRNA viene miscelata con una soluzione organica in cui è dissolta la miscela di lipidi. Durante il processo, le forze intermolecolari agenti tra l'mRNA e i lipidi portano alla formazione spontanea di NLP che inglobano l'mRNA.

Le simulazioni di dinamica molecolare (DM) rappresentano uno strumento utile per l'indagine dei meccanismi di interazione tra mRNA e lipidi, offrendo una visione dettagliata a livello atomico del processo di formazione delle NPL. A questo scopo, l'mRNA e la miscela di lipidi sono stati distribuiti casualmente all'interno della box di simulazione contenente una miscela di acqua ed etanolo. Nei primi step delle simulazioni, i lipidi tendono a formare piccoli aggregati per via della loro insolubilità in acqua, riducendo gradualmente la superficie esposta al solvente. Le code apolari tendono a spostarsi nel cuore degli aggregati, mentre le teste polari sono esposte all'interfaccia con il solvente. Per via delle interazioni elettrostatiche e/o idrofiliche, gli aggregati lipidici interagiscono con l'mRNA, depositandosi gradualmente sulla sua superficie fino a ricoprirlo completamente. Alla fine delle simulazioni, i lipidi tendono a formare un singolo aggregato di forma sferica, con l'mRNA contenuto in cavità delimitate dai lipidi in disposizione a micella inversa. Nonostante gli aggregati iniziali siano caratterizzati da una composizione casuale, i lipidi tendono ad occupare posizioni specifiche nella configurazione finale della particella. Il lipide ionizzabile è il componente più abbondante ed è distribuito in tutta la particella. Il lipide neutro e quello PEG-ilato tendono a disporsi sulla superficie esterna della particella e, in tracce, possono trovarsi all'interfaccia delle cavità contenenti l'mRNA. Infine, il colesterolo è confinato tra le code dei lipidi per via della sua idrofobicità, formando aggregati cristallini a causa della scarsa solubilità nelle specie lipidiche.

L'mRNA contenuto nelle NPL tende a formare degli aggregati, prevalentemente per accoppiamento fra le basi spaiate contenute nella catena. Nonostante l'interazione elettrostatica tra mRNA e lipide ionizzabile, le due specie interagiscono in maniera simile anche tramite legami a idrogeno tra le porzioni polari del lipide e i residui spaiati dell'mRNA. Questo tipo di interazione potrebbe persistere anche quando il lipide ionizzabile è in forma neutra, favorendo la ritenzione dell'mRNA durante la conservazione.

Le simulazioni di DM offrono una visione dettagliata del meccanismo di self-assembling delle NPL contenenti RNA, evidenziando le interazioni preferenziali tra le varie specie presenti. La conoscenza dei fenomeni coinvolti può facilitare il design di nuove specie lipidiche, permettendo di ottimizzarne la formulazione e adattarla alla veicolazione di qualsiasi tipo di principio attivo.

31. INTERAZIONI TERMICHE TRA FLACONI DURANTE IL CONGELAMENTO: IMPLICAZIONI SULLA MORFOLOGIA DEI PRODOTTI LIOFILIZZATI

Vincenzo Massotti, Fiora Artusio, Antonello A. Barresi, Roberto Pisano

Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia, Politecnico di Torino

La liofilizzazione dei biofarmaci è un'operazione fondamentale per garantirne la stabilità e aumentarne la shelf-life. La soluzione contenente il principio attivo è generalmente liofilizzata in flaconi posizionati su un ripiano a temperatura controllata. Durante il congelamento, la temperatura viene ridotta gradualmente fino alla completa solidificazione del prodotto. Il congelamento è innescato da un fenomeno stocastico chiamato nucleazione, che consiste nella formazione dei primi nuclei di ghiaccio stabili. Questi nuclei danno origine ai cristalli di ghiaccio, che crescono fino a congelare l'intera soluzione. La morfologia dei cristalli di ghiaccio, e di conseguenza quella del prodotto essiccato, è fortemente influenzata dalla storia termica del prodotto durante il congelamento. In particolare, a temperature di nucleazione più basse, e/o a velocità di congelamento elevate, si osservano cristalli di piccole dimensioni. Viceversa, alte temperature di nucleazione e/o basse velocità di congelamento favoriscono la formazione di cristalli di dimensioni maggiori.

A causa della stocasticità della nucleazione e dell'interazione termica tra flaconi adiacenti, ogni flacone è caratterizzato da una storia termica differente. Di conseguenza, anche all'interno dello stesso lotto, la morfologia del prodotto essiccato non è uniforme. Per approfondire gli effetti delle interazioni sul profilo termico di ciascun flacone, sono stati effettuati cicli di liofilizzazione in condizioni di carico differenti: una configurazione interagente, in cui le interazioni tra i flaconi sono favorite da un elevato impaccamento, e una non-interagente, in cui i flaconi sono distanziati per eliminare le interazioni. I tempi di nucleazione registrati da due videocamere e i coefficienti di scambio relativi ai vari meccanismi di trasporto di calore sono stati utilizzati come input in un modello matematico. Questo ha permesso di valutare l'evoluzione delle storie termiche, la morfologia del prodotto e i tempi di essiccamento di un intero lotto di flaconi, riducendo il numero di esperimenti necessari e ottimizzando i tempi di sviluppo del processo.

La presenza di interazioni tra flaconi influenza significativamente la distribuzione dei tempi di nucleazione. Nella configurazione non interagente, la distribuzione è monomodale, indicando che la nucleazione avviene in tempi comparabili in tutti i flaconi. Al contrario, in presenza di interazioni, la distribuzione assume un andamento bimodale, suggerendo che la nucleazione dei flaconi associati al primo picco ritarda l'innescio della nucleazione nei flaconi corrispondenti al secondo picco. Questo fenomeno influenza la distribuzione delle temperature di nucleazione, che risulta più ampia e centrata su valori inferiori. A causa del contributo termico aggiuntivo introdotto dalle interazioni, il congelamento nella configurazione interagente avviene a velocità più elevate, e con una maggiore variabilità dovuta alla perturbazione generata dalle interazioni stesse. Le differenze nell'andamento di queste variabili si riflettono direttamente sulla distribuzione dei pori nel prodotto essiccato, determinando strutture con caratteristiche morfologiche differenti. Nel caso non-interagente, il congelamento avviene in condizioni che favoriscono la formazione di pori di dimensioni maggiori, caratterizzati da un'elevata uniformità. Nel caso interagente, invece, il diametro medio dei pori risulta inferiore e maggiormente variabile nel lotto. La morfologia del prodotto influisce direttamente sulla durata dell'essiccamento primario: pori più piccoli e irregolari, come nel caso interagente, comportano tempi di essiccamento più lunghi.

Il modello descrive adeguatamente la dinamica del congelamento, mostrando un buon accordo con i dati sperimentali. I risultati evidenziano l'importanza di considerare le interazioni tra flaconi nella progettazione e ottimizzazione del processo di liofilizzazione, al fine di garantire la qualità e l'omogeneità del prodotto finale.

32. DESIGN AND DEVELOPMENT OF HYBRID PLGA NANOPARTICLES FOR THE CO-DELIVERY OF TRIMETAZIDINE AND PALMITOYLETHANOLAMIDE FOR THE TREATMENT OF SARCOPENIA

Eleonora Maretta¹, Cecilia Rustichelli¹, Susanna Molinari¹, Beatrice Recchia¹, Arianna Votta², Elisabetta Ferraro² and Eliana Leo^{1*}

¹ University of Modena and Reggio Emilia, Department of Life Sciences, Via Campi, 103 Modena;

² University of Pisa, Unit of Cell and Developmental Biology, Department of Biology, S.S. 12 Abetone e Brennero 4, 56127, Pisa.

The progressive aging of the population has led to a growing prevalence of sarcopenia, a complex and multifactorial syndrome characterized by the gradual decline of skeletal muscle mass, strength, and function. Despite its clinical significance, no specific pharmacological treatment has yet been approved. This work investigates the combined therapeutic potential of Trimetazidine (TMZ), an anti-anginal agent that improves glucose oxidation and energy efficiency in muscle tissue, and Palmitoylethanolamide (PEA), an endogenous fatty acid amide with documented anti-inflammatory and neuroprotective properties. Their synergistic action may represent a promising strategy to counteract muscle degeneration in sarcopenia. To improve the bioavailability and targeted delivery of both compounds, a nanotechnological approach was adopted.

Hybrid nanoparticles based on poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) were developed for the co-delivery of TMZ (hydrophilic) and PEA (lipophilic), addressing the formulation challenge of encapsulating molecules with contrasting solubility profiles. Formulation strategies, including single and double emulsion techniques, excipient selection, temperature, and emulsification parameters (type, intensity, duration, and timing), were extensively optimized. These variables significantly influenced the physicochemical characteristics of the nanoparticles, including particle size distribution, polydispersity index (PDI), colloidal stability, and surface morphology.

The solid-state properties and potential interactions among drug and matrix components were studied using differential scanning calorimetry (DSC). Encapsulation efficiency (EE%) and drug loading (DL%) were evaluated by HPLC for PEA and UV-visible spectrophotometry for TMZ. To enhance systemic circulation time and reduce clearance, nanoparticles were PEGylated and their *in vitro* release kinetics were analyzed under physiological conditions, comparing PEGylated and non-PEGylated formulations.

Preliminary *in vivo* biodistribution studies in murine models indicated substantial hepatic and splenic accumulation of non-PEGylated nanoparticles, whereas PEGylated nanoparticles demonstrated reduced organ accumulation. Notably, minimal nanoparticle presence was observed in muscle tissues; however, PEGylated nanoparticles exhibited a detectable presence due to extended circulation times.

Future studies will focus on nanoparticle surface functionalization for active muscle targeting and comprehensive evaluation of therapeutic efficacy in aged murine models. This innovative approach holds significant potential for developing effective pharmacological treatments for sarcopenia.

33. PLGA-BASED ROS-RESPONSIVE NANOPLATFORM FOR PRECISE DELIVERY OF VERTEPORFIN TO C-MET OVEREXPRESSING CANCER CELLS

Alessia Giglio, Enrica Chiesa, Luisa Iamele, Hugo De Jorge, Ida Genta

Department of Drug Sciences, University of Pavia, Viale Taramelli 12, 27100 Pavia, Italy

Lung cancer is the most common cancer worldwide, with 2.5 million new cases and 1.8 million deaths registered in 2022 (1). Conventional chemotherapeutics face some limitations, primarily their inability to precisely deliver therapeutic agents to the disease site. As a result, higher drug dosages are required to achieve an effective concentration in the tumour, often leading to severe toxicity. Over the past decade, nanotechnology has emerged as an approach for the targeted delivery of chemotherapeutics, which can minimize harmful side-effects and increase the fraction of the drug that accumulates in the diseased area (2).

In this study, a polymer-based ROS-responsive nanoplatform with the ability to target cMET-overexpressing cells was developed with the purpose of obtaining a precise delivery of anticancer drugs. Exploiting carbodiimide chemistry, two functional polymers were synthesized. For the first one, PLGA was modified with maleimide functionalities which can covalently bind a targeting moiety. For the other, PLGA was modified with a ROS-responsive molecule which is essential for the controlled release of the anticancer drug. Then, NPs were synthesized using the microfluidic platform NanoAssemblr® Benchtop and characterized in terms of size, PDI, morphology and ability to bind the targeting moiety. Two cMET targeting moieties, namely a single chain Fragment variable (scFv) and a peptide, were exploited. The NPs uptake was studied both on cMET⁻ cell (normal human dermal fibroblasts, NHDF) and cMET⁺ cells (adenocarcinoma of the lung cells, A549), in order to investigate if the scFv and peptide have an impact the NPs behavior towards cells. Results show that there is a significant difference between the NPs uptake in cMET⁺ and cMET⁻ cells, proving that both the peptide and the scFV functionalization can improve the selectivity of the drug treatment towards cancer cells. The interaction of the engineered NPs with artificial mucus (AM) and simulated interstitial lung fluid (SILF) was investigated. In particular, the diffusion of NPs through AM was followed. Results revealed that only the NPs surface modification with the scFv was able to significantly speed the mucopenetration process.

NPs were then loaded with Verteporfin, an inhibitor of the YAP pathway, which is essential for reducing tumor growth and extracellular matrix stiffness. *In vitro* release studies were conducted both with and without the addition of hydrogen peroxide, in order to simulate the high ROS level present in the tumor microenvironment. Results revealed that in the ROS-rich simulated environment, the release profile of the drug showed a significant initial burst release, which was not observed in the absence of H₂O₂.

In conclusion, the engineered stimuli-responsive nanoplatform revealed potentially exploitable for targeting cancer cells and tumor microenvironment.

References

- (1) Lung cancer statistics; <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/cancer-statistics/lung-cancer-statistics>
- (2) Y. Wei and L. Zhao. Pharm Dev Technol. doi: 10.3109/10837450.2012.757782.

34. MICROFLUIDIC PRODUCTION OF CHOLESTEROL NANOPARTICLES: SETTING THE STAGE FOR INDUSTRIAL APPLICATIONS AND GENE DELIVERY

**Alessio Marzoppini¹, Riccardo Caraffi^{1,2}, Giovanni Tosi¹,
Maria Angela Vandelli¹, Barbara Ruozi¹, and Ilaria Ottonelli¹**

¹ Nanotech Lab, Te.Far.T.I., Department of Life Sciences, Via Campi 103, 41125 Modena, University of Modena and Reggio Emilia

² Clinical and Experimental Medicine PhD Program, Department of Biomedical, Metabolic, and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Via Giuseppe Campi 287, 41125 Modena, Italy

Although several nanoparticle (NP) therapies have recently been approved, scaling up their production to meet industrial requests still remains a significant challenge. In this study, we addressed the issue by employing the microfluidic mixing technique - compatible with industrial-scale manufacturing, to formulate engineered NPs for the treatment of Huntington's Disease (HD). HD is a genetic, neurodegenerative disorder caused by the production of a mutant form of the huntingtin protein (HTT). Moreover, recent studies also addressed a reduced cholesterol (CHOL) synthesis in the brain as a contributing factor to neuronal degeneration. Delivering CHOL directly to the brain via CHOL-loaded NPs was proven to be beneficial, granting partial recovery of both cognitive and motor functions in HD models. Despite that, the formulation still suffers from scalability issues.

To overcome this obstacle, we designed and optimized a microfluidic approach to produce CHOL NPs to achieve a scalable protocol. In addition to this, we also set the stage for the production of a new generation of CHOL NPs for the delivery of siRNA to achieve a dual therapeutic approach: while the siRNA silences the production of mutant HTT, while the NP composition helps restore physiological CHOL levels in affected neurons. An initial screening was performed using a dual channel syringe pump for a quick optimization of technical parameters such as flow rate ratios, CHOL concentrations, and surfactant content. Subsequently, we aimed at maximizing CHOL amount in the final product employing minimum surfactant to enhance CHOL delivery to the brain and maximize protocol's efficiency.

To enhance siRNA encapsulation, we integrated a synthetic, cationic CHOL derivative (DC-CHOL) into the composition, and a model, non-therapeutic siRNA was initially used to confirm method suitability. The most promising formulations were then advanced to an Automated NanoParticle system, compatible with industrial-scale processing, for further optimization and scalability evaluation.

All NPs were characterized for size (< 300 nm), polydispersity index (Pdl < 0.3), zeta potential, storage stability at 4°C and -20°C (with and without cryoprotectants), CHOL recovery, morphology, and siRNA encapsulation efficiency across both production methods.

This work aims at demonstrating the potential of microfluidic mixing for scalable NP production in gene therapy applications. Future efforts will focus on *in vitro* and *in vivo* studies using therapeutic siRNA to evaluate biological efficiency, aiming to bridge the gap between laboratory research and industrial-scale manufacturing for an effective HD treatment.

35. IMPATTO DELLA NUOVA LINEA GUIDA AIFA SUL PROCESSO E SUI TEMPI AUTORIZZATIVI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI IN ITALIA RISPETTO AGLI ATRI PAESI EUROPEI: UN'ANALISI PRELIMINARE DOPO 6 MESI

Sylvie Fernandez Manager Clinical Operations

Barbara Roncari Manager Clinical Operations

Alessandra Ori Associate Director, Clinical Operations & Office Manager

IQVIA Solutions Italy

Negli ultimi anni, le agenzie regolatorie dei farmaci sono sempre più aperte a considerare gli studi di ricerca osservazionale e le evidenze del mondo reale (RWE) basate su dati raccolti nell'ambito della normale pratica clinica (RWD), per valutare l'efficacia in pratica clinica, la sicurezza e l'impatto di un intervento o di un trattamento. Recentemente, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha pubblicato un "reflection paper" sottolineando il valore degli studi non interventistici per la generazione di dati a fini registrativi. Nonostante i limiti intrinseci legati alla metodologia osservazionale utilizzata, che include bias e confondenti difficili da eliminare completamente, uno degli ostacoli principali degli studi osservazionali è rappresentato da un quadro normativo eterogeneo tra i paesi dell'Unione Europea, che costituisce una sfida per i promotori, per i ricercatori e per le Contract Research Organizations (CRO).

Nell'ultimo biennio, l'Italia ha aggiornato il suo quadro normativo tramite la pubblicazione di Decreti del Ministero della Salute del 07 febbraio 2023 sulla conduzione degli studi clinici sui prodotti per uso umano e la successiva pubblicazione dello scorso 20 agosto 2024 da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di una nuova linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

Questo lavoro presenta un'analisi preliminare a sei mesi dall'entrata in vigore della nuova linea guida AIFA sugli studi osservazionali, per valutare l'impatto sui processi e sui tempi autorizzativi. Inoltre, i risultati sono stati confrontati con i risultati provenienti da studi svolti in nove paesi Europei per valutare l'impatto dei diversi approcci normativi. Sono stati inclusi 119 centri in studi osservazionali con vari disegni (prospettici e retrospettivi), sia farmacologici che non, a livello internazionale e locale.

Per ciascuno di essi, sono stati valutati i tempi di approvazione, il numero di sospensioni e l'accettazione dei documenti sottomessi.

I risultati mostrano una disparità significativa tra i paesi Europei con dei tempi medi approvativi di circa 33 giorni in Danimarca fino a un massimo di 105 giorni per la Svizzera. L'Italia si posiziona in quinta posizione nella classifica con un tempo medio approvativo di 52 giorni. Inoltre, è stata effettuata una ulteriore stratificazione che ha messo in evidenza come per gli studi osservazionali farmacologici i tempi approvativi si riducono e presentano un tempo medio di 46 giorni, mentre i tempi si allungano ad un tempo medio approvativo di 64 giorni per gli studi non sul farmaco.

In conclusione, l'entrata in vigore dei Decreti del 7 febbraio 2023 e della linea guida AIFA dell'8 agosto 2024 ha determinato un significativo miglioramento nei tempi di approvazione degli studi osservazionali in Italia da parte dei Comitati di Etica, allineandoli ai tempi medi che si osservano in Danimarca, Regno Unito e Germania. Laddove invece non si applica a pieno la nuova linea guida AIFA, i tempi medi registrati portano l'Italia a classificarsi in fondo alla graduatoria, sopra Spagna e Svizzera.

Inoltre l'esperienza registrata in questi primi sei mesi evidenzia una marcata eterogeneità nell'approccio adottato per i processi approvativi degli studi osservazionali non farmacologici, che risentono maggiormente della mancanza di armonizzazione.

Questo scenario mette in evidenza le sfide ancora irrisolte nel panorama legislativo italiano in confronto ad alcune realtà europee, sottolineando la necessità di un ulteriore affinamento delle direttive per garantire maggiore coerenza e prevedibilità nei processi approvativi.

36. NUOVE NANOPARTICELLE LIPIDICHE PER LO SVILUPPO DI TERAPIE COMBinate A BASE DI RNA PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Valeria Nele¹, Valentina Tedeschi², Valeria Valsecchi², Serenella Anzilotti³, Antonio Vinciguerra⁴, Laura Zucaro^{5,6}, Alessia Angelillo¹, Camilla Lo Gatto¹, Virginia Campani⁷, Maria José Sisalli⁸, Chiara Cassiano¹, Nunzia De Iesu⁹, Giuseppe Pignataro², Lorella Maria Teresa Canzoniero³, Anna Pannaccione², Agnese Secondo⁴, Giuseppe De Rosa¹

¹ Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Farmacia, Via D. Montesano 49, Napoli 80131 (IT)

² Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Via S. Pansini 5, Napoli 80131 (IT)

³ Università degli Studi del Sannio di Benevento, Dipartimento di Scienze e Tecnologie (DST), Via Port'Arsa 11, Benevento 82100 (IT)

⁴ Università "Politecnica Delle Marche", Dipartimento di Scienze Biomediche e della Salute Pubblica, Via Tronto 10/A, Ancona 60126 (IT)

⁵ Biogem Scarl, Istituto di Ricerche Genetiche, Contrada Camporeale, Ariano Irpino 83031 (IT)

⁶ Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento di Scienze Mediche Trasazionali, Via Leonardo Bianchi c/o Ospedale Monaldi, Napoli 80131 (IT)

⁷ Università degli studi Link Campus University, Dipartimento di Scienze della Vita, della Salute e delle Professioni Sanitarie, Via del Casale di San Pio V 44, Roma 00165 (IT)

⁸ Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Scienze Mediche Trasazionali, Via S. Pansini 5, Napoli 80131 (IT)

⁹ IRCCS SYNLAB SDN S.p.A., Napoli 80143 (IT)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa che porta ad una progressiva degenerazione dei motoneuroni con conseguente progressiva paralisi muscolare fino alla morte del paziente. Attualmente non esiste una cura per la SLA e i trattamenti disponibili sono solo palliativi¹. I processi neurodegenerativi associati alla SLA² sono stati correlati alla ridotta attività nei neuroni dei canali lisosomiali del calcio e allo stress ossidativo. Numerosi studi hanno proposto approcci terapeutici volti a ripristinare l'omeostasi del calcio intracellulare e a prevenire lo stress ossidativo. Un'ulteriore sfida è rappresentata dalla necessità di somministrare potenziali farmaci al sistema nervoso centrale superando la barriera emato-encefalica. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente sviluppato nanoparticelle lipidiche autoassemblanti (SANP) costituite con un nucleo di fosfato di calcio (CaP) racchiuso da un doppio strato lipidico in grado di veicolare RNA al sistema nervoso centrale³. In questo studio, le SANP sono state modificate per includere componenti lipidici bioattivi, che abbiamo poi combinato con RNA. In particolare, abbiamo arricchito la formulazione SANP con un derivato lipidico del fosfatidilinositolo (PIP), che ripristina l'omeostasi del calcio lisosomiale e il flusso di autofagia, e un microRNA antisense (anti-miRNA) in grado di prevenire la progressione del danno neurodegenerativo nella SLA. Le formulazioni SANP sono state caratterizzate in termini di proprietà colloidali, tasso di incapsulazione di RNA e PIP e stabilità colloidale in fluidi complessi. Abbiamo eseguito saggi *in vitro* su motoneuroni per studiare l'effetto delle formulazioni di PIP-SANP sull'efflusso di calcio dai canali lisosomiali e abbiamo osservato un effetto sinergico di riduzione dell'espressione di un marcatore proteico della SLA in presenza di SANP contenenti PIP e anti-miRNA. Studi *in vivo* in un modello murino di SLA hanno dimostrato che le formulazioni PIP-SANP sono in grado di migliorare la sopravvivenza complessiva dei topi, che hanno anche mantenuto parte delle loro capacità motorie. In conclusioni, la nuova formulazione bioattiva sviluppata si è dimostrata in grado di ripristinare l'omeostasi del calcio intracellulare, di ridurre l'espressione dei marcatori della SLA e di migliorare la sopravvivenza e le capacità motorie dei topi affetti da SLA. Questa piattaforma di nanoparticelle, oggetto di un brevetto, può rappresentare un promettente approccio terapeutico per il trattamento combinato della SLA.

Bibliografia

1. Hardiman, O., Al-Chalabi, A., van den Berg, L., Amyotrophic Lateral Sclerosis. Nature Review Disease Primers 3, 17071 (2017).
2. Eisen, A. Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. Muscle and Nerve 18: 741-752 (1995).
3. Campani, V., Zappavigna, S., De Rosa, G., Hybrid lipid self-assembling nanoparticles for brain delivery of microRNA. International Journal of Pharmaceutics Volume 588. 119693 (2020).

37. SUBCUTANEOUS BIORELEVANT MEDIA TO SCREEN THE IN VITRO DRUG RELEASE OF LONG-ACT-ING INJECTABLES

G. Frigerio¹, K. Gridley², R. J. Mrsny², G. Cappelletti³, F. Cilurzo¹, N. Fotaki², F. Selmin¹

¹ University of Milan, Department of Pharmaceutical Sciences, G. Colombo 71 – Milan, 20133, Italy

² University of Bath, Department of Life Sciences, Claverton Down - Bath BA2 7AY, United Kingdom

³ University of Milan, Department of Chemistry, Via Golgi 19 – Milan, 20133, Italy

Poly(lactide-co-glycolide) microspheres (MS) have been extensively developed to control the drug release after subcutaneous (SubQ) administration. A key challenge in their development relates to the in vitro assessment of drug release. Indeed, the lack of regulatory guidelines on how to carry out the test leads to the use of oversimplified media and conditions which do not take into consideration the complexity of the SubQ tissue. Therefore, this study aims to understand the role of macromolecules and hydrodynamics in SubQ tissue on drug release from MS by using setups of varying complexity and exploring media with different compositions. Two types of PLGA differing in lactic/glycolic acid ratios (50:50 or 75:25) were used to prepare 50 μ m-MS loaded with flurbiprofen (FLU). Based on literature data on human SubQ composition, four release media were developed: Level 0 consists of an isotonic buffer at pH=7.4, Level 1 includes albumin, Level 2 adds lipids, and Level 3 includes hyaluronic acid. Release tests were performed through (i) the Sample and Separate Method (SSM) and (ii) the Subcutaneous Injection Site Simulator (SCISSOR, Pion, UK) with the inner cartridge filled with simulated extracellular matrix containing hyaluronic acid (HA-XR) with or without collagen.

Regarding the SSM, MS50 showed a three-phasic pattern in L0: an initial burst release followed by a short lag phase until day 5; thereafter, data fitted the Higuchi model ($K_{MS50} = 0.50$, $R^2 > 0.98$) indicating a diffusion-controlled release, completed by day 14. In L1-L3 media, MS50 presented a biphasic pattern with lower K_{MS50} values. A comparable trend was observed for MS75, even if the diffusion phase extended to day 12 and drug release was completed in 3 weeks. These differences among media were attributed to albumin which may adsorb to the MS surface decreasing the drug release; and hyaluronic acid which increased the medium viscosity. Lipids appeared to have no significant effect on drug release. The test using the SCISSOR was carried out over a 7-day period. MS50 showed a similar profile in both cartridges (HA-XR: 21.3%; HA-XR collagen: 19.7%); MS75 exhibited slower release in HA-XR compared to HA-XR collagen (4.4% vs. 15.6%). Therefore, it can be assumed that collagen's influence on the drug release is polymer-dependent. In conclusion, these findings contribute to improve our understanding of the environment's effect on drug release from polymeric MS and to develop a robust in vitro release method supporting the advancement of SubQ formulations.

38. THE IMPORTANCE OF SITE MANAGEMENT IN OBSERVATIONAL STUDIES

Linda Valmorri Site Support Specialist

Usha Singh Site Support Specialist

Francesca Trevisan Manager Site Management

Alessandra Ori Associate Director, Clinical Operations & Office Manager

IQVIA Solutions Italy

INTRODUCTION: Optimizing the management of clinical research sites is a key factor in ensuring the integrity and accuracy of collected data, as well as maintaining high standards of scientific quality in study results. Unlike interventional clinical trials, observational studies focus on the systematic collection of data generated during routine clinical practice, without altering patients' therapeutic pathways. These studies typically require less intensive oversight, with fewer audits and inspections.

OBJECTIVE: To analyze the main operational challenges faced by clinical research sites, such as limited availability of resources and technology, and the strategies implemented to maintain high-quality standards and ensure the accuracy of data collected in observational studies.

METHODS: To assess the operational efficiency of sites involved in observational research, we examined ethics and regulatory approval processes in compliance with current regulations, resource allocation strategies and data collection workflows. Particular attention was given to the integration of technology into daily clinical practice, including the availability and use of electronic health records (EHRs). The analysis also focused on monitoring specific key performance indicators such as patient enrollment rates, data entry timelines and the consistency and completeness of collected information.

RESULTS: The organizational and operational dynamics of clinical research sites involve coordinated efforts among the Principal Investigator, study coordinators and support personnel, each fulfilling specific roles and responsibilities. Key challenges include limited availability of both human and technological resources, as well as restricted time that research teams can allocate to patient recruitment and data collection, activities often deprioritized in favor of routine clinical care. Experience in managing observational studies highlights the importance of adopting a flexible, context-sensitive approach that aligns with the constraints and variability of real-world clinical settings.

CONCLUSIONS: Effective site management in observational research hinges on the collection and analysis of data generated within real-world clinical settings, employing robust statistical methodologies to identify anomalies, discrepancies and potential errors. Enhancing investigator engagement requires moving beyond a purely administrative approach by promoting targeted budget allocation, comprehensive staff training and recognition of each team member's strategic role. In-depth support activities, coupled with clear and structured communication among sponsors, investigators and patients, are essential to improving operational quality. The integration of innovative technologies, such as electronic informed consent and electronic patient-reported outcome (ePRO) systems for direct patient data capture, combined with early and meaningful patient involvement in the study design phase, represent key drivers for streamlining processes, mitigating risks, promoting a culture of continuous improvement and ensuring overall success of clinical research.

39. STIMULI-RESPONSIVE SCAFFOLDS FOR TISSUE REGENERATION

Eleonora Bianchi, Marco Ruggeri, Simone Marsani, Amedeo Ungolo, Marta Pollini, Elisabetta Maffioli, Carmela Tommasino, Edoardo Scaglione Silvia Rossi, Giuseppina Sandri

Dipartimento di Scienze dl Farmaco, Università di Pavia, Via Taramelli 12, 27100, Pavia (PV), Italy

Abstract.

Stimuli-responsive materials are characterized by their ability to undergo reversible changes in properties in response to external stimuli such as light, temperature, pH, and mechanical forces. These materials have gained significant attention due to their diverse applications across various fields, including optoelectronics, biomedical engineering, and drug delivery. In fact, many stimuli-responsive materials can return to their original state after the stimulus is removed, making them suitable for dynamic applications. Moreover, their high sensitivity to specific stimuli allows for precise control over their responses [1].

Given these premises, the aim of this work was the development of therapeutic platforms based on various polymers (thermoplastic polyurethane (PU), polyhydroxybutyrate (PHB) and polycaprolactone (PCL)) enriched with functional components able to respond to external stimuli. Specifically, magnetic stimulation, and electric stimulation were explored.

In a first part of the work, fibrous scaffolds based on PHB doped with magnetic iron oxide nanoparticles (Fe_3O_4 NPs) and coated with gelatin (Gel) were developed. These were designed to mimic the hierarchical structure of the tendon and to improve the tissue healing potential, mechanically stimulating tendon cells [2,3]. The scaffolds were developed by means of a centrifugal spinning apparatus, which allowed to obtain an aligned fibrous structure. The scaffold was characterized by a superparamagnetic behavior, which allowed a remote control over its functions. The application of the magnetic fields led to a significant increase in cell proliferation and alignment onto the systems loaded with magnetite, mimicking the tendon fascicles. Moreover, stem cells were able to produce collagen-like matrix. Finally, the scaffold combined with the external magnetic stimulation was able to repair the tendon lesion after 1 week of treatment *in vivo*. On the contrary, the lesion was still visible in the tendons treated with classic suture.

In a second part of the work, fibrous scaffolds based on PCL and collagen (COL), doped with graphene (Gr), were developed to promote skin wound healing [4]. Results on scaffolds conductivity were obtained by evaluating electrical resistance, which decreased with the increase of Gr concentration into the scaffolds, indicating a progressively higher conductivity. Nanofibers loaded with Gr were biocompatible. Moreover, cell adhesion and proliferation with and without electrical stimulation are ongoing to confirm in-vitro efficacy. In conclusion, stimuli-responsive materials in tissue engineering represent an interesting tool to be explored to enhance tissues regeneration.

References.

1. Gong W., et al. in Optical and Optoelectronic Polymers 2024:38.
2. Urie R., et al.; Annu Rev Biomed Eng. 2018:353-374.
3. Sheng R., et al.; Stem Cells Int. 2020:8824783.
4. Shariati A., et al.; Biomed Pharmacother. 2023:158, 114184.

40. STUDY OF DRUG-CYCLODEXTRIN INTERACTION: FORMULATION OF A PEDIATRIC GALENIC EYE DROP BASED ON CYCLOSPORINE A

E.Nencioni¹, F.Aretini², F.Coriglione², C.Vannucchi¹, F.Maestrelli¹

¹ Università Degli Studi Di Firenze,

² Farmacia Coriglione

Cyclosporin A (CsA) is an immunosuppressive drug widely used to prevent rejection in organ transplant patients. It also covers the management of ophthalmological conditions, such as Vernal Keratoconjunctivitis (VKC). This is a severe and recurrent form of allergic conjunctivitis, which mainly affects children and adolescents. Despite its effectiveness, the use of systemic CsA is strongly limited by serious side effects mainly found in liver and kidney. For eye diseases, local treatment that involves the preparation of ophthalmic formulations is the most preferred method, but there are considerable technical difficulties, mainly linked to its high lipophilicity, which makes it poorly soluble in aqueous solvents.

Currently, CsA-based ophthalmic treatments include:

- Alcohol-based eye drops, which cause a strong burning sensation at the time of instillation.
- Oil-based ophthalmic ointments, which cause transient visual blurring.

The aim of our study was to formulate and create an alcohol-free eye drop, containing 1% cyclosporine as the active ingredient. The optimized formulation was the following:

- Cyclosporine 1%; Kolliphor ELP with solubilizing function.
- Polyvinylpyrrolidone (PVP) with thickening function.
- Benzalkonium Chloride (BAC) with preservative function.
- Water for injections.

The eye drops were prepared in a clean room and sterilized by filtration. Sterility tests have demonstrated the efficacy of sterile preparation. Stability studies were conducted at various temperatures with both closed and open containers and analysed up to 60 days. The tests have demonstrated the loss of about 50% of the active ingredient after 15 days in a climatic chamber at temperatures of 40°C and relative humidity of 75% due to the system's flocculation.

We were focusing on the use of cyclodextrins (CDs), to improve stability, solubility and bioavailability of CsA. Phase solubility studies were carried out according to Jóhannsdóttir et al. [1] studies, both with RAMEB, random methylated cyclodextrin, which shows a greater complexation of the drug with the CD, and HPBCD which is widely used in the ophthalmic field for its ability to penetrate through the ocular tissue.

Following the setting of eyedrops, stability studies were carried out, to investigate the role of CDs in the formulation; these oligosaccharides act as surfactants, together with CsA which itself promotes the formation of micelles, an effect confirmed also by TEM analysis. RAMEB allows for better results regarding stability and solubility of the drug, while HPBCD, besides being safer according to Chaudari et al. [2], may potentially allow for greater drug permeation, an effect that will need to be investigated through studies of drug permeation and release, preferably on biological tissue, given the complexity of the ocular tissue.

In conclusion, the inclusion of CDs in the formulation could have beneficial effects on the formation of micelles containing the drug, thus improving the stability of the formulation.

[1]S.Jóhannsdóttir, P.Jansook, E.Stefánsson, e T.Loftsson "Development of a cyclodextrin-based aqueous cyclosporin A eye drop formulations", Int. J. Pharm., vol.493, fasc. 1-2, pp.86-95, set.2015, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.07.040.

[2]P.Chaudari, V.M.Ghate, e S.A.Lewis "Supramolecular cyclodextrin complex: diversity, safety, and applications in ocular therapeutics", Exp.Eye Res., vol.189, p.107829,dic.2019, doi:10.1016/j.exer.2019.107829.

41. COATING OF 5-ASA GRANULES FOR MANUFACTURING OF HIGH-DOSE TABLETS WITH IMPROVED MECHANICAL AND DISINTEGRATION PROPERTIES

Luca Palugan, Francesca Saporiti, Saliha Moutaharrik, Alessandra Buscarini, Anastasia Foppoli, Matteo Cerea, Andrea Gazzaniga, Alessandra Maroni

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche "M.E. Sangalli", Università degli Studi di Milano

Inflammatory Bowel Disease (IBD), including ulcerative colitis and Crohn's disease, represents a group of chronic disorders that affect an increasing portion of the world population (Ng et al, 2017). A widely used active ingredient for their treatment is 5-aminosalicylic acid (5-ASA, mesalamine), administered orally in daily doses of grams to ensure therapeutic efficacy (Veloso et al, 2021). In this regard, it is necessary to design high-dose tablets with limited space intended for excipients, aiming to maximize the active pharmaceutical ingredient (API) content. Moreover, to prevent the absorption of the drug in the upper sections of the digestive tract, a dosage form that enables targeted release to the colon is required. For this reason, a functional coating is needed, which may occupy a considerable portion of the formulation space. Based on the challenges to be addressed, the aim of the present work was to identify feasible strategies for the formulation and manufacturing of highly 5-ASA-loaded tablet cores. Because poor flow and compaction ability of the powder was observed, a granulation process was first undertaken. Although the granules obtained by wet granulation using polyvinylpyrrolidone (PVP; 7.5 % w/w aqueous solution up to final 3 % w/w content) as the binder were proved suitable for manufacturing of tablets in the 1350-1400 mg weight range (oblong concave punches, 22x10 mm, rotary tablet press AM8S, Officine Meccaniche Ronchi, IT), the latter exhibited not fully satisfactory mechanical properties and sticking problems. Therefore, to further improve the compaction properties of 5-ASA, the application of a polyethylene glycol 1500 (PEG 1500, Polyglykol 1500, Clariant, DE) coating onto the granules was explored (Moutaharrik 2024). This involved finding a well-tuned balance of mechanical properties of tablets, their disintegration time and the formulation space available for 5-ASA. The granules were coated with PEG 1500 to various weight gains (wg) levels (i.e., 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, and 15% w/w) using a Wurster bottom-spray fluid bed system (GPCG 1.1, Glatt, DE). After setting the aqueous coating formula (40% w/w PEG 1500 aqueous solution) and operating conditions no major processing issues were encountered, and the resulting coated granules were subjected to tableting as mentioned above. It was observed that the presence of the coating progressively improved the compaction properties of granules as a function of the amount of PEG 1500 applied up to a wg of 5-7.5%, beyond which no further benefits were observed. As expected, the coating also increased the tablet disintegration time (DT3, Sotax, CH), showing a synergistic effect with the applied compaction force. When the compaction force did not exceed 15 kN, disintegration time remained within the compendial limit (<15 min). To achieve a faster disintegration performance, in view of the relatively small volume of aqueous fluid available in the distal intestine, a superdisintegrant, Explotab CLV (JRS Pharma, DE), was either added into the granule formulation (4% w/w) or mixed with the coated granules (2% w/w). However, only slight improvements were found compared to the initial formulation. In conclusion, the application of a PEG 1500 layer through a specially developed spray-coating process to fit-for-purpose 5-ASA granules was proved to be an effective strategy for manufacturing tablets with good mechanical resistance and disintegration properties, capable of loading a high amount of 5-ASA, over 90%, w/w. In the next research steps, the coating and granule formulations will more extensively be investigated to further improve the overall characteristics of the resulting 5-ASA tablets, particularly in terms of disintegration time.

Ng et al, (2017) *The Lancet*, 390 (10114) 2769-2778
Veloso et al, (2021), *Eur J Pharm Biopharm*, 167, 89-103
Moutaharrik et al, (2024) *Int J Pharm* 653, 123874

42. CARRIERS LIPIDICI NANOSTRUTTURATI CONTENENTI ACIDO ROSMARINICO PER SOMMINISTRAZIONE ORALE: STUDI IN VITRO

Sara Vita Asmundo, Francesca Ferrara, Rita Cortesi, Maddalena Sguizzato

DoCPAS, Università di Ferrara, Ferrara, Italy

L'acido rosmarinico (AR) è un composto polifenolico naturale, isolato da *Rosmarinus Officinalis* (Lamiaceae), che ha suscitato notevole interesse per le sue proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, ma anche per le sue attività antidiabetiche, antitumorali, antimicrobiche e antivirali. Tuttavia, il suo uso farmaceutico è gravemente ostacolato dalla sua scarsa solubilità in acqua, che ne limita la biodisponibilità orale. Inoltre, la degradazione nel tratto gastrointestinale, il rapido metabolismo, i processi di distribuzione ed eliminazione ne riducono ulteriormente l'assorbimento e la permanenza nell'organismo. Considerando queste criticità, questo studio propone la formulazione di carrier lipidici nanostrutturati (NLC) per migliorarne la biodisponibilità orale, la protezione gastrica e promuoverne un rilascio intestinale prolungato, ottimizzando così l'efficacia terapeutica.

Lo studio preformulativo, basato sull'efficienza di incapsulamento e sulla capacità di carico dell'AR e sulla distribuzione dimensionale, ha permesso di selezionare le formulazioni TM-AR1 e TV-AR1 (1 mg/ml di AR), che sono state poi sottoposte ad analisi di caratterizzazione morfologica e di carica mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM), misurazione del potenziale zeta e studi in vitro.

TM-AR1 e TV-ARA sono rimasti stabili fino a 90 giorni dopo la produzione in termini di AR incapsulato (80%) e dimensioni, senza variazioni significative nella distribuzione dimensionale e nella polidispersità. L'attività antiossidante delle formulazioni contenenti AR è stata valutata mediante fotochemiluminescenza (PCL) e non è risultata influenzata quando il principio attivo era incapsulato nelle nanoparticelle, rispetto alla soluzione di riferimento.

Lo studio di rilascio in vitro mediante dialisi all'equilibrio delle formulazioni TM-AR1 e TV-AR1 ha mostrato un rilascio di AR dalle nanoparticelle più controllato nel tempo rispetto al principio attivo in soluzione. L'analisi matematica ha evidenziato una cinetica di rilascio di secondo ordine, in linea con il modello di Higuchi.

I test di permeabilità effettuati utilizzando la barriera biomimetica PermeaPad® Plate hanno confermato che le nanoparticelle riducono il flusso del principio attivo attraverso la membrana di cinque volte rispetto alla sospensione acquosa, garantendo un rilascio più graduale.

Infine, le formulazioni sottoposte a digestione statica in vitro hanno dimostrato di proteggere l'AR dalla degradazione gastrica, raggiungendo l'intestino in forma pressoché intatta, favorendone così il rilascio e il successivo assorbimento nel tratto intestinale.

43. DEVELOPMENT OF A DEXTRAN-BASED CATIONIC COPOLYMER FOR RNA DELIVERY IN GENE THERAPY

Marco Dattilo*, Giuseppe Scopelliti, Ortensia I. Parisi, Rocco Malivindi, Antonella Leggio, Francesco Puoci

University of Calabria, Ponte Pietro Bucci, Rende (87036)

Gene therapy represents an innovative and continuously evolving strategy for the treatment of genetic and acquired diseases through the introduction, modification, or silencing of specific genes in target cells. However, one of the main obstacles to its clinical application is the development of delivery systems for genetic material that are both safe and effective. In this work, the synthesis and characterization of a new cationic copolymer, p(DEX-DMAEMA), is reported. This copolymer was obtained from a dextran backbone functionalized with 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate (DMAEMA) units through an eco-friendly polymerization initiated by a redox system. Dextran was chosen for its excellent biocompatibility, biodegradability, and chemical versatility, which allow for controlled modification and stable interaction with negatively charged nucleic acids.

The synthesized copolymer was extensively characterized in terms of structure, RNA complexation capacity, polyplex size distribution, and zeta potential under various pH conditions and nitrogen-to-phosphate (N/P) ratios. The enzymatic biodegradation of the copolymer was evaluated by exposure to dextranase, highlighting its potential for specific degradation in tissues such as the colon, lungs, and spleen.

Polyplex formation was achieved through simple mixing with plasmid RNA, generating nanoscale complexes with tunable physicochemical properties. The biological evaluation included an in vitro cytotoxicity analysis using the MTT assay on Balb/3T3 fibroblast cells, demonstrating low toxicity across a wide range of concentrations. Moreover, the transfection efficiency of the polymer-RNA complexes was analyzed by flow cytometry, monitoring the expression of GFP protein and confirming good transfection levels under non-viral conditions.

Overall, the results highlight the potential of p(DEX-DMAEMA) as a biodegradable and versatile platform for non-viral nucleic acid delivery, paving the way for future developments in safe and targeted gene therapies.

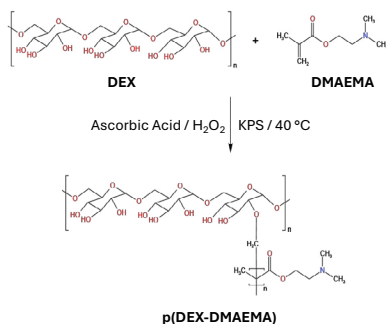


Figure 1. Synthetic steps for the preparation of p(DEX-DMAEMA)

44. ASSESSING THE IMPACT OF COMPOSITION AND PREPARATION METHODS ON LNP CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES

Marta Madeo¹, Silvia Franzé¹, Anna Maria Mazzetta², Tommaso Tedeschini³, Umberto M. Musazzi¹, Stefania Sganga³, Nicola Tirelli³, Paolo Caliceti², Francesco Cilurzo¹, Elena del Favero⁴, Paola Minghetti¹

¹ University of Milan, via G. Colombo 71, 20133 Milan-Italy;

² University of Padua, via F. Marzolo 5, 35131 Padua;

³ Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), via Morego, 30 - 16163, Genova;

⁴ University of Milan, V.le F.lli Cervi 93, 20054, Segrate (MI)

Lipid nanoparticles (LNPs) represent the most effective non-viral vectors, playing a crucial role in advancing the clinical application of mRNA-based therapeutics. To date, there are three approved medicinal products on the market. Significant progresses have been made in understanding lipid nanoparticles (LNPs), nevertheless the influence of lipid composition and preparation method on their structure—and consequently, their biological performances—remains scantily investigated. To assess this, three laboratories with expertise in the preparation and characterization of LNPs prepared 21 formulations with varying qualitative and quantitative compositions. The preparation protocol was standardized; however, each laboratory was equipped with a different microfluidic apparatus. A personalized design of experiment was applied to determine which formulation to prepare, selecting as variables: the type (Dlin-MC3-DMA or SM102) and concentration of ionizable lipids (30-50%), and the type (DSPC or DOPE) and concentration (10-30%) of helper lipid. DLS (size and ζ -potential) and NTA (size and concentration) analysis were performed in all three laboratories, regardless of the preparation site and the equipment used. RNA loading and protection efficiency were also tested. Furthermore, LNPs structure was examined using aF4, SAXS and TEM, while cell uptake and transfection efficiency were studied in HepG2 cell lines. In general, LNPs resulted to be monodispersed with great interlaboratory repeatability (CV% < 10%). LNP internal structure is influenced by lipid composition and, mainly by preparation method. Interestingly, LNP *in vitro* biological performance is influenced by their structure (Fig. 1). Results indicated that higher shape factor (R_G/R_H greater than 0.8) correlates with increased *in vitro* efficiency. The sole exception is B3 LNP, which exhibits a well-ordered hexagonal inner structure. This increased internal order, as indicated by SAXS, may be responsible for dense nucleic acid packing, impeding RNA release from endosomes, and ultimately reducing transfection efficiency. Overall, this work highlighted both the significant impact of LNP preparation method on their quality attributes, and that structure dictates their biological performance. Consequently, a combination of techniques should be used to gain more insightful data about structural properties of LNPs, which result crucial also during the process validation.

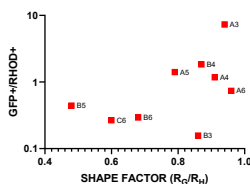


Fig. 1- Biological efficiency of LNPs (expressed as the ratio between MFI of GFP-expressing cells and rhodamine positive cells) as a function of shape factor. Labels: A, B, C indicate the preparation method whereas the number indicates the composition.

Acknowledgement: European Union — NextGenerationEU (PNRR M4C2-Investimento 1.4-CN00000041)

45. MICROFLUIDIC DEVELOPMENT OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY NANOPLATFORM FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM DELIVERY

Alessandro Anderlini¹, Sabrina Cuoghi^{1,2}, Vito Antonio Baldassaro³, Maura Cescatti⁴, Laura Calzà⁵, Barbara Ruozzi¹, Giovanni Tosi¹, Jason Thomas Duskey¹

- 1 NanotechLab, Te.Far.T.I., Department of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; alessandro.anderlini@unimore.it
- 2 Health Innovative Products and Technologies (HIP-TECH) PhD Program, Department of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy;
- 3 University of Bologna, Department of Medical Veterinary Sciences (DIMEVET), Ozzano dell'Emilia, Bologna, Italy;
- 4 IRET Foundation, Ozzano dell'Emilia, Bologna, Italy;
- 5 Department of Pharmacy and Biotechnology (FaBit), University of Bologna, Bologna, Italy;

Enzyme replacement therapy (ERT) shows promise for treating rare diseases like lysosomal storage disorders (LSD), with 17 FDA-approved therapies to date. A key challenge is crossing the blood-brain barrier (BBB) with recombinant enzymes. For example, Lamzede®¹ (Velmanase alfa), approved for peripheral alpha-mannosidosis, cannot address brain complications and requires weekly intravenous administration, limiting efficacy due to high immunogenicity, enzyme sensitivity and low patient compliance. Nanomedicine offers a solution by enabling central nervous system (CNS) targeting, controlled release, enzyme protection, and reduced immunogenicity, dosage, and frequency. High costs of Lamzede® make standard bench-top methods impractical for industrial translation, but microfluidics (MF) provides scalable, cost-efficient alternatives. This study used FDA-approved poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles (NPs), modified with a BBB-selective ligand, to load Lamzede®, formulating a tunable and scalable ERT nanoplatform for improved therapeutic outcomes.

The MF protocol was firstly optimized with a lab-scale syringe pump, using β -glucosidase as model enzyme (similar MW and charge of Lamzede®), obtaining monodisperse PLGA NPs of ~250 nm and a Z-potential of ~-20 mV. The protocol was further optimized for Lamzede® encapsulation requiring minor modifications to form equivalent NPs. Given the low encapsulation efficiency (EE), BSA² was used to increase the EE by 14-fold. Enzymatic activity assays assessed the maintenance of the activity after formulation. Moreover, NPs proved to be stable up to 1 month at +4°C, -20°C and after lyophilization. The NP production was then translated to an industrial-scale automated nanoparticle system (ANP, now Sunshine® by Unchained labs) with minor adaptations in the MF protocol, showing consistency in term of size, PDI, Z-potential and EE, compared to the previous formulations. The NPs were then modified with a BBB-crossing selective ligand (pre-modification) and formulated using the ANP system. The implementation of the surface ligand did not significantly alter the physical-chemical and storage stability properties of the obtained NPs. Preliminary ongoing *in vitro* studies showed maintained enzyme activity, cellular uptake and lysosomal co-localization in aMAN fibroblasts.

Our results support the potential of BBB-targeted, enzyme-loaded nanoplatforms for addressing CNS manifestations. This nanoplatform, developed using a versatile and tunable MF formulative protocol, enables efficient nanoparticle production with minimal reagent waste and high throughput. Additionally, its scalability to industrial production through the ANP system, with the possibility of GMP-certified processes, positions it as a promising therapeutic solution for rare neurometabolic disorders and other challenging diseases requiring CNS targeting.

1. Information for healthcare professionals | Lamzede® (velmanase alfa-tycv). <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000055921>
2. Duskey JT et al., Enzyme Stability in Nanoparticle Preparations Part 1: Bovine Serum Albumin Improves Enzyme Function. *Molecules*. 25(20):4593 (2020).

46. FUNCTIONALIZED SUGAR-BASED PLATFORMS FOR RNA DELIVERY VIA LIPID NANOPARTICLES

Giuseppe Scopelliti*, Marco Dattilo, Ortensia Ilaria Parisi, Francesca Giordano, Antonella Leggio, Francesco Puoci

University of Calabria, Ponte Pietro Bucci, Rende (87036)

The present project focuses on the development of innovative sugar-derived delivery systems for RNA transport in gene therapy. The strategy involves the chemical functionalization of glucosamine and chitosan oligosaccharides to generate amphiphilic and antioxidant-active molecules, capable of stabilizing RNA and enhancing intracellular delivery through lipid-based nanocarriers.

In a first approach, the primary amine group of glucosamine was alkylated using iodomethane, introducing methyl groups to improve cationic interaction with nucleic acids. Characterization by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) confirmed the alkylation, while zeta potential measurements highlighted the enhanced electrostatic interactions relevant for RNA complexation. Building upon this, the hydroxyl group of methylated glucosamine was esterified with stearic acid to obtain a lipid-mimetic structure. The resulting amphiphilic molecules were further analyzed by Differential Scanning Calorimetry (DSC) to evaluate their thermal behavior and compatibility with lipid-based systems. These analyses confirmed successful esterification and provided key insights into the structural and physicochemical properties of the modified glucosamine derivatives.

In a second parallel strategy, antioxidant functionality was introduced by grafting α -tocopherol (vitamin E) onto chitosan oligosaccharides through a redox-mediated radical mechanism using ascorbic acid and hydrogen peroxide. The resulting conjugates were characterized by FT-IR and UV-Vis spectroscopy (peak at ~292 nm), and their antioxidant capacity was validated through DPPH radical scavenging assays. Such vitamin E-functionalized systems are promising tools to protect RNA from oxidative stress and degradation during delivery.

All synthesized molecules demonstrated good stability and interaction profiles, laying the groundwork for their inclusion in lipid nanoparticles. These sugar-based amphiphilic and antioxidant vectors are expected to increase RNA bioavailability and protect genetic material throughout the delivery process. Further work will focus on fatty acid conjugation at the hydroxyl site (for other sugar scaffolds) and the in vitro assessment of biological performance.

This platform integrates the natural biocompatibility of sugars with tailored structural modifications to meet the complex requirements of RNA delivery, contributing to the development of next-generation vectors for gene therapy applications.

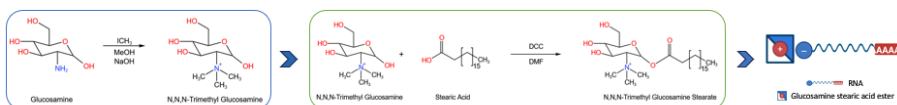


Figure 1. Synthetic steps for the preparation of sugar-based lipid nanoparticles Glucosamine stearic ester

47. EVALUATION OF A FIBROIN-BASED SYRUP USING NON-ANIMAL METHODS: STUDY DESIGN FOR THE ASSESSMENT OF MECHANISM OF ACTION

D. Colombo, S. Zanardello, S. Stoilova, A. Zerboni, M. Mori

1MED SA via Campagna, 13 CH-6982 Agno Switzerland

AIM: In alignment with the 3Rs principles and ISO 10993-2 animal welfare guidelines, a comprehensive preclinical strategy was developed to evaluate a fibroin-based medical device (MD) intended for mucosal protection, using exclusively in vitro methods.

METHODS: The study includes the assessment of biocompatibility (cytotoxicity, irritation, sensitization, and local toxicity) and functional characterization of the MD. Mucoadhesive properties are investigated through rheological testing in the presence of mucin at different pH values (3 and 7), allowing the evaluation of pH-dependent interactions. Rheological behaviour was characterized using a modular compact rheometer with rotor-stator geometry, employed to determine viscosity parameters and synergism with mucin. Barrier-forming capacity is explored using reconstructed human epithelial tissue models.

The study design includes the evaluation of film-forming potential via caffeine permeability assay and tissue integrity using Lucifer Yellow and transepithelial electrical resistance (TEER) measurements.

Additionally, the MD's protective and reparative effects are assessed under inflammatory conditions by exposing tissue models to pro-inflammatory agents before or after application of the device. Key endpoints include TEER, IL-6 (ELISA), LDH release, and histological evaluation with H&E and Alcian blue staining.

A two-phase interventional clinical investigation is being conducted in patients with non-erosive reflux disease (NERD) to evaluate safety, tolerability, and performance in reducing GERD-related symptoms.

This integrated, non-animal-based approach aims to support the scientific rationale and clinical relevance of fibroin-based barrier therapies.

RESULTS: Biocompatibility tests confirmed the device is non-cytotoxic, non-sensitizing, non-irritating, and does not induce local toxicity. Rheological analysis showed shear-thinning behaviour across a range of shear rates ($1\text{--}300\text{ s}^{-1}$) at 37°C , both in mucin-containing and buffer-only solutions, at pH 3 and 7. A film-forming assay using caffeine as a tracer demonstrated significantly reduced permeation, indicating effective barrier-forming properties. Lucifer Yellow and TEER measurements confirmed low paracellular permeability and preserved tissue integrity. Protective and recovery assays (pre- and post-inflammatory stimulus) showed maintained barrier function (TEER), low inflammation (IL-6), and minimal cytotoxicity (LDH). Histology (H&E and Alcian Blue) demonstrated tissue preservation and mucin production, supporting the product's protective function.

Clinical Data (Interim): A two-stage clinical study is ongoing to evaluate safety and efficacy in NERD patients. Interim results from the first 10 participants show good safety and tolerability. 17 adverse events (AEs) occurred in 6 subjects; only 2 possibly related (flatulence and constipation in the same patient). No serious or severe AEs, treatment discontinuations, or device deficiencies reported.

Preliminary efficacy data suggest significant symptom improvement and high patient satisfaction.

CONCLUSIONS: This study demonstrates a novel, animal-free preclinical approach for evaluating a fibroin-based medical device designed for mucosal protection. These findings confirm the product's ability to preserve tissue integrity and modulate inflammation in physiologically relevant in vitro models.

Interim clinical data further support its good safety profile and promising efficacy in alleviating GERD symptoms in NERD patients. Final clinical outcomes will be reported upon completion of the second study phase.

This study was sponsored by **Rose Pharma SA**

48. REGULATORY-COMPLIANT Q1/Q2/Q3 DEVELOPMENT OF A GENERIC SEMISOLID TOPICAL PRODUCT IN ACCORDANCE WITH EMA GUIDELINE (EMA/CHMP/QWP/708282/2018 REV.1) ON QUALITY AND EQUIVALENCE OF LOCALLY APPLIED, LOCALLY ACTING CUTANEOUS PRODUCTS

M. Ghisolfi, F. Ronchi, C. Gaffuri, C. Ronchi

DELIM Cosmetics & Pharma s.r.l. – Via Achille Grandi 29, Vimodrone (MI), Italy

The development of a generic semisolid topical product was carried out accordingly with the EMA Guideline (EMA/CHMP/QWP/708282/2018 Rev.1). The objective was to formulate a Q1/Q2/Q3 equivalent emulgel containing a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), based on the corresponding Reference Listed Drug (RLD).

Therapeutic equivalence means that the efficacy and safety profile of the test and RLD is sufficiently comparable so that a clinically relevant difference between products can be reliably excluded.

Pharmaceutical equivalence means that the products under comparison have the same qualitative (Q1) and similar quantitative (Q2) composition, and that physicochemical and structural characterisation (Q3) is the same or at least sufficiently similar. The quali-quantitative formulation of the RLD is in the official document of Argentine Ministry of Health and of Russian Ministry of Health, publicly available.

In order to demonstrate Q3 similarity, a Quality by Design (QbD) framework was adopted, including a comprehensive risk assessment and a Design of Experiments (DoE) approach to identify and optimize critical material attributes (CMAs) and critical process parameters (CPPs). Statistical evaluation of DoE outcomes enabled the definition of a robust design, supporting the optimization of critical quality attributes (CQAs) such as viscosity, droplet size distribution, pH, density, rheological and in vitro release behaviour.

Statistical analysis was applied for inter-batch comparability assessments during manufacturing process.

For Q1, Q2, Q3 similar products, EMA guideline addresses a stepwise approach for testing based on *decisional tree 1* and distinguishing among simple and complex cutaneous products. For the purpose of this guideline, simple formulations refer to a single-phase base (matrix or vehicle) in which the active substance is in solution or suspension and don't contain excipients that are intended to enhance drug permeation or are difficult to characterise. Complex formulations are intended multiphase systems, which are difficult to characterise structurally or formulations with excipients that are difficult to characterise, and formulations containing excipients that are intended to enhance drug permeation. Developed product is considered to be a complex formulation as a multiphase system (emulsion) and consequently, *decision tree 1* reported in guideline schemes, led to a specific approach. Following this, an in vitro release test (IVRT) method was developed using Franz diffusion cells with synthetic membranes, in line with EMA requirements. The method has been designed in terms of choice of membrane, receptor medium, sampling time, experimental conditions, pH study, discriminative power and sensitivity to formulation changes. IVRT results has been used to support Q3 characterization and comparability with the RLD.

In complex formulations that are Q1, Q2, Q3 compliant and exhibit a similar IVRT, therapeutic equivalence may be concluded if its permeation kinetic is shown to be equivalent. Selected drug has no quantifiable systemic exposure but diffuses through the skin to permit quantification in the receptor cell. Based on this considerations, the conclusive step was an in vitro permeation test (IVPT), in accordance with the *decision*

49. REGULATORY-COMPLIANT IVRT DEVELOPMENT FOR Q3 EQUIVALENCE OF A GENERIC TOPICAL NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG EMULGEL ACCORDING TO EMA GUIDELINE EMA/CHMP/QWP/708282/2018 REV.1

M. Ghisolfi, F. Ronchi, C. Gaffuri, C. Ronchi

DELIM Cosmetics & Pharma s.r.l. – Via Achille Grandi 29, Vimodrone (MI), Italy

The development of a generic semisolid topical product containing a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) was carried out in accordance with EMA Guideline EMA/CHMP/QWP/708282/2018 Rev.1, aiming to demonstrate Q1/Q2/Q3 equivalence to the Reference Listed Drug (RLD). Given the complex, multiphase nature of the emulgel formulation, in vitro release testing (IVRT) was a key requirement to establish Q3 similarity and support therapeutic equivalence.

An IVRT method was developed using vertical Franz diffusion cells with synthetic membranes, selecting conditions to ensure regulatory compliance and method sensitivity. Parameters such as membrane type, receptor medium composition, sampling times, temperature control, and rotation speed were optimized. Sink conditions were evaluated by ensuring that the concentration of the API in the receptor medium remained below its saturation solubility throughout the duration of the test.

Membrane compatibility was assessed to ensure that the selected synthetic membranes did not retain or adsorb the active pharmaceutical ingredient, thus avoiding underestimation of the drug release. Method development included a pH stability study and evaluation of discriminative power through formulation variants with deliberate changes in drug concentration.

To demonstrate discriminatory capability, formulations containing 50%, 100%, and 150% of the target API concentration were evaluated under constant process conditions. A direct correlation ($R^2 > 0.90$) between API concentration and release rate confirmed the method's sensitivity to formulation changes. In parallel, drug release from an API solution was also tested to confirm method suitability.

In order to evaluate the performance of the final emulgel formulation, release profiles were generated by plotting cumulative API release per unit area ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) against the square root of time ($\sqrt{t}$). The linear portion of the curve was used to determine the drug release rate (R , $\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{0.5}$) and the cumulative amount released at the final time point (A). Comparative IVRT studies across three confirmation batches and three RLD batches demonstrated that the 90% confidence intervals for the Test/Reference ratios of both R and A fell within the 90.00–111.11% acceptance range. Lag time was within $\pm 10\%$ between Test and Reference, as per Annex I.

The validated IVRT method provided a scientifically robust basis for Q3 comparability and guided formulation selection for subsequent In Vitro Permeation Testing (IVPT), as per EMA Decision Tree 1. This targeted, regulatory-aligned IVRT strategy strengthens the therapeutic equivalence justification for complex, non-systemically acting topical generics.

50. PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF A GENERIC TOPICAL EMULGEL USING A QUALITY BY DESIGN APPROACH

F. Ronchi, M. Ghisolfi, C. Gaffuri, C. Ronchi

DELIM Cosmetics & Pharma s.r.l. – via Achille Grandi 29, Vimodrone (MI), Italy

This study illustrates the application of the Quality by Design (QbD) approach to the development of a generic topical emulgel formulation of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), intended to be therapeutically equivalent to the Reference Listed Drug (RLD).

The emulgel contains a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that is indicated for symptomatic treatment of: post-traumatic inflammation of the tendons, ligaments, muscles and joints, localised forms of soft tissue rheumatism (tenosynovitis, shoulder-hand syndrome, bursitis and periarthropathy) or of degenerative rheumatism (osteoarthritis of the peripheral joints and of the vertebral column). Mechanistically, it inhibits prostaglandin biosynthesis. Studies in human patients provided clinical evidence that in inflammation of traumatic or rheumatic origin, this NSAID relieves pain, decreases swelling, and shortens the time to return to normal function.

Initially, the Quality Target Product Profile (QTPP) for the emulgel has been defined based on the properties of the drug substance, the characterization of the RLD, and the consideration of the RLD label. The identification of Critical Quality Attributes (CQAs) was based on the physicochemical properties of the RLD. Risk assessment was used throughout development to identify Critical Material Attributes (CMA), Critical Process Parameters (CPP), and their link to CQAs. This step was fundamental to determine which studies were necessary to achieve product and process understanding and therefore to ensure product quality.

Our investigation during pharmaceutical development focused on those CQAs that could be affected by a feasible change of the drug product manufacturing process. For the emulgel, those CQAs included the elastic modulus G' , the viscous modulus G'' , the phase angle δ , the viscosity η , *in-vitro* release, pH, density, and the particle size distribution (PSD).

The manufacturing process is divided in four different phases and its development was conducted through a Design of Experiment (DoE). The chosen full factorial DoE, consisting of 2^4 runs and 5 central points, investigates the identified CMA and CPPs. After that, the manufacturing process has been fine-tuned according to the knowledge gained and a Design Space (DS) has been defined around acceptable ranges of the selected CQAs, determined by the characterization of the RLD.

A control strategy was ultimately defined, incorporating the CMAs and CPPs identified through the risk assessment. This strategy also includes in-process controls and final product specifications.

51. NEXT-GEN PHARMACY AND DIGITAL TECHNOLOGY: A REAL SOLUTION OR JUST A DREAM AGAINST THE RISE OF CHRONIC DISEASES?

**Nicole Crocia^b, Paolo Bertozzi^b, Alessandra Maroni^a,
Andrea Parachini^b, Enrico Piroddi^b**

^a Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche "M.E. Sangalli", Università degli Studi di Milano

^b TradeLaB S.p.A., Milano

After Covid-19 pandemic, Italian national healthcare problems have become more evident. These are further intensified by population aging, which is associated with a rise in chronic conditions. In such an evolving scenario, the potential of community pharmacy and digital health technologies remains underexploited [1]. Through the GenNext project, TradeLab, a firm specialized in consultancy, analytical services, and professional training for the pharmaceutical industry, aims to explore the needs and future outlook of the new generation pharmacies and the use of digital tools in chronic patient care. To this end, young pharmacists (under 35 years old), medical doctors and citizens were interviewed. Specifically, pharmacists and physicians, participated in workshops, whereas citizens' opinions were gathered through C.A.W.I. interviews. Other two workshops involving young physicians, divided into general practitioners and specialists, were structured around a predefined discussion guide, developed from a pre-task questionnaire, previous pharmacists' workshops and a citizen survey. The survey conducted on over 1000 pharmacists revealed innovation, personalized care, community well-being, and digitalization as key pillars of next-generation pharmacies [2]. Expected developments include clinical referrals, diagnostic support and screening. Desired digital implementations encompass apps and websites for purchasing and service access, as well as AI for customer assistance and technologies for patient support and monitoring. Despite this promising outlook, lack of funding, limited collaboration with other healthcare professionals and insufficient training remain significant challenges. The citizen survey found that over 90% of respondents expressed support for increased collaboration between pharmacists and physicians, with a strong interest in enhanced involvement of pharmacists in booking medical exams, monitoring chronic conditions, and facilitating clinical referrals. Digital tools such as shared access to the Electronic Health Record (EHR), digital monitoring and automated reminders for appointments and medication adherence were seen as valuable strategies to improve healthcare management. Expanding pharmacists' roles to include prescription renewal was also viewed as beneficial in patient care. Relationships between medical doctors and pharmacies are often poorly structured and may even be conflictual. However, the support of pharmacists in information and education about the correct use of drug products and medical devices as well as in remote monitoring of patients on medication are perceived as potential areas for collaboration in chronic care management, as long as they remain within professional boundaries. In an effort to enhance collaboration between pharmacists and physician, several practical proposals have been expressed. Specialist suggest expanding the role of pharmacists—following appropriate training—to include the renewal of prescriptions for chronic therapies and broader involvement in vaccine administration. At the same time, general practitioners advocate for increased administrative support in areas such as, certificate renewals and exemption processing in order to reduce their bureaucratic burden.

[1] 'A Vision for Community Pharmacy in Europe', Apr. 2019, Position Paper, Pharmaceutical Group of European Union (PGEU).

[2] 'I farmacisti del futuro e il futuro della farmacia – prospettive, attese e richieste dei giovani (e meno giovani) farmacisti tra aziende e professione in una società che cambia', Comunicazione a evento 20 Set 2024, Milan

52. SISTEMA GASTRO-RITENTIVO PER IL RILASCIO PROLUNGATO DI METFORMINA

M. Cirilli, A. Buscarini, M. E. Coldani, S. Moutaharrik, A. Maroni, L. Palugan, A. Foppoli, A. Gazzaniga, M. Cerea

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche "M.E. Sangalli", GazzaLaB

La metformina è un farmaco antidiabetico orale ampiamente prescritto per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 [1]. Riduce la glicemia e l'emoglobina glicata diminuendo la resistenza all'insulina, e aiuta a prevenire eventi cardiovascolari e a perdere peso in eccesso. Tuttavia, le formulazioni a rilascio immediato di metformina presentano effetti collaterali gastrointestinali e bassa biodisponibilità, richiedendo somministrazioni multiple giornaliere in dosi elevate che possono portare a scarsa aderenza del paziente e risultati terapeutici limitati. Sono stati quindi sviluppati sistemi di somministrazione gastroritentivi (GRDDS) per migliorare la biodisponibilità e l'efficacia terapeutica delle forme di dosaggio orali di metformina [2]. Tra le varie strategie proposte in letteratura per prolungare la permanenza nello stomaco rientrano i dispositivi ORODS (Organ-Retentive Osmotically Driven System) [3]. Tali sistemi sono costituiti da un'unità osmotica ottenuta da membrane per dialisi tubulari riempite con un agente osmotico e da una o più unità di rilascio caricate con il farmaco d'interesse. Queste proprietà permettono loro di aumentare di volume grazie all'afflusso osmotico di fluidi e, in seguito alla graduale cessione dell'agente osmoattivo, l'ingombro spaziale e la resistenza meccanica si riducono consentendone lo svuotamento fisiologico. I sistemi ORODS sono realizzati con materiali biocompatibili, presentano una superficie liscia e, nella configurazione espansa, sono privi di spigoli vivi, opponendo comunque sufficiente resistenza meccanica alle contrazioni muscolari. La cinetica di rilascio del farmaco e la durata della ritenzione intra-organo possono essere modulate indipendentemente, fornendo versatilità di applicazione. In questo studio, sono state investigati diverse membrane per dialisi e diversi tipi e quantità di agente osmotico. In particolare, le unità osmotiche sono state realizzate utilizzando membrane con *cutoff* di 3,5-5 e 12-14 kD, e cloruro di sodio o mannitolo all'interno del compartimento. Parallelamente, le unità contenenti il farmaco sono state progettate sotto forma di matrici idrofile utilizzando un grado di idrossipropil metilcellulosa (HPMC) ad alta viscosità. Data l'elevata solubilità della metformina e la necessità di somministrare una dose relativamente alta, sono state inoltre implementate strategie come la granulazione a umido con un legante insolubile in acqua e la limitazione della superficie esposta della matrice. Le unità osmotiche e le matrici di rilascio fabbricate sono state valutate separatamente. L'impatto delle variabili introdotte sull'aumento di volume, la perdita di agente osmotico e la resistenza meccanica delle unità osmotiche nel tempo è stato studiato immergendo le stesse in HCl a pH 1,2. Le unità contenenti una più elevata quantità di agente osmotico hanno mostrato maggiore rigidità per le membrane con il *cutoff* più elevato. Inoltre, tali unità hanno subito una riduzione di volume che, dopo 24 ore, ha portato a una minore resistenza meccanica. D'altro canto, gli approcci formulativi messi in atto hanno permesso di rallentare efficacemente la cessione del farmaco dalle matrici idrofile e di ottenere un'ampia gamma di profili di rilascio *in vitro*. Infine, sono stati assemblati, e poi caricati in capsule di gelatina dura formato 00 per la somministrazione orale, prototipi ORODS gastroritentivi di forma anulare con diverse configurazioni. I prototipi allestiti si sono espansi rapidamente nel mezzo a pH 1,2, raggiungendo il loro volume massimo in 2-3 ore, e hanno mantenuto la rigidità desiderata per circa 18 ore, come dimostrato mediante forzatura attraverso l'orifizio di un una tramoggia (*funnel test*). Le unità matriciali hanno rilasciato lentamente il farmaco e si sono infine dissolte/erose, mentre le unità osmotiche si sono ridotte in volume e infine disassemblate, come idealmente necessario per lo svuotamento fisiologico del dispositivo dallo stomaco e l'eliminazione intestinale dopo il completamento del rilascio del farmaco.

[1] Sansome, et al. 2020. *Diabetes Obes Metab.* <https://doi.org/10.1111/dom.13869>

[2] Choiri, et al. 2020. *Drug Dev Ind Pharm* 46, 146–158. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1711387>

[3] Cirilli, et al. 2023. *Int J Pharm* 644, 123295. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.123295>

53. IL VALORE ECONOMICO DEGLI STUDI CLINICI SPONSORIZZATI: APPLICAZIONE DEL MODELLO VALOR NELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI ALESSANDRIA

Giorgia Piceni¹, Giorgia Bo², Laura Savi², Serena Penpa¹, Antonio Maconi¹, Marta Betti¹

¹ Clinical Trial Center, Dipartimento Attività integrate Ricerca Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria (AOU AL)

² SC Farmacia ospedaliera gestione dispositivi e farmaci, Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria (AOU AL)

INTRODUZIONE: Gli studi clinici promossi dalle aziende farmaceutiche offrono benefici economici diretti al Sistema Sanitario Nazionale (SSN), perché gli sponsor forniscono a titolo gratuito farmaci sperimentali e di controllo, nonché il riconoscimento dei costi delle prestazioni diagnostiche e laboratoriali, visite mediche e follow-up o ricoveri necessari ai pazienti arruolati, costi che altrimenti graverebbero sul servizio pubblico.

Attualmente, non esistono modelli standardizzati per misurare il valore economico degli studi clinici a livello ospedaliero. In questo contesto, sono stati proposti metodi per stimare il loro valore economico, tenendo conto dei costi evitati derivanti dal trattamento dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni, tra cui il modello "Valorization Of clinical Research" (ValOR). Questo approccio, che valuta il rapporto tra i costi evitati e i compensi ricevuti dagli sponsor (noto come "effetto leva"), si basa sull'ipotesi che il valore economico di uno studio clinico derivi sia dal finanziamento ricevuto dal centro clinico da parte dello sponsor dello studio, sia dal costo evitato dal Centro con il trattamento dei pazienti nell'ambito dello studio.

MATERIALI e METODI: il modello ValOR è stato applicato a 28 studi clinici interventistici sponsorizzati, attivati dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria "SS Antonio e Biagio e C. Arrigo" di Alessandria nel periodo 2019-2023, nelle aree terapeutiche dei tumori solidi e dei tumori del sangue, con arruolamento attivo a partire dal 2019 e chiuso entro il 31 dicembre 2023. Oltre all'area terapeutica e al periodo di arruolamento, per ciascuno studio sono state raccolte informazioni relative al numero di pazienti arruolati, ai bracci di trattamento, ai ricavi generati (ottenuti considerando le fatture emesse e incassate nel periodo di interesse) nonché ai costi evitati, stimati in funzione del costo dei farmaci che i pazienti avrebbero altrimenti sostenuto al di fuori della sperimentazione clinica.

RISULTATI: l'analisi ha messo in evidenza un effetto leva pari a 4,8, indicando un significativo effetto moltiplicatore dei benefici per il SSN, derivante dagli studi clinici analizzati. In altri termini, per ogni euro investito nelle sperimentazioni cliniche da parte delle aziende sponsor e destinato alle strutture sanitarie, il SSN ottiene un risparmio di quasi cinque euro.. Nel caso specifico, l'insieme dei 28 studi clinici ha generato ricavi complessivi per 778.866 €, rappresentando l'ammontare delle risorse effettivamente trasferite alle strutture sanitarie da parte delle aziende sponsor. Parallelamente, il risparmio ottenuto in termini di costi evitati per i farmaci, ovvero il valore dei trattamenti che i pazienti avrebbero ricevuto al di fuori del contesto sperimentale è stato pari a 2.951.476 €. La somma di questi due elementi consente di calcolare un impatto economico totale sul SSN pari a 3.730.342 €.

CONCLUSIONI: I risultati ottenuti evidenziano l'importanza di considerare gli studi clinici come una risorsa strategica per il risparmio del SSN e la sostenibilità economica dei centri ospedalieri. Questo modello, inoltre, potrebbe risultare utile per migliorare l'efficienza gestionale dei trial e favorire decisioni più informate e sostenibili a livello sanitario, contribuendo in modo significativo a ridurre i costi a carico del SSN, liberando risorse da reinvestire in altri ambiti dell'assistenza.

54. SOFT MATTER STARTS SMALL: SYNTHESIS OF BUILDING BLOCKS FOR MODULAR ELASTOMERS

Mariella Rosalia¹, Davide Rubes¹, Massimo Serra¹, Maddalena Patrini², Rossella Dorati¹, Ida Genta¹, Bice Conti¹

¹ Department of Drug Sciences, Pharmaceutical Chemistry section, University of Pavia, Italy

² Department of Physics, University of Pavia, Italy

Bioelastomers are gaining interest in tissue engineering and drug delivery for their mechanical compatibility with soft tissues. Among them, polyglycerol sebacate (PGS), a biodegradable polyester from sebacic acid and glycerol, offers tunable mechanics and biocompatibility. However, as a thermoset, PGS becomes infusible and unprocessable after crosslinking (1). The DEMPOSE project ("Design of modular polyglycerol sebacate-based elastomers for biomedical applications") addresses this by designing modular PGS-based copolymers (PGS-X) functionalized with photoreactive and self-assembling pendant groups (SAMs).

In this work, PGS-X-SAMs building blocks are synthesised and characterised, combining microwave-assisted and conventional solution-phase synthetic approaches (2, 3). A Biotage Initiator+ 4.0 microwave reactor was used to produce oligomers via polyesterification of sebacic acid and various polydiols. A Response Surface Design of Experiment (RS-DOE) was employed to optimize synthesis, using reaction temperature, time, monomer ratio, and polydiol type as Critical Process Parameters (CPPs), and molecular weight (MW) and polydispersity index (PDI) as Critical Quality Attributes (CQAs). Gel permeation chromatography (GPC) was performed in THF with an Agilent Infinity chromatographic system (C18 precolumn; four chromatographic columns, pore size 300, 500, 10³ and 10⁴ Å; RI detector). Photoreactive building blocks were obtained by conventional solution-phase esterification of cinnamoyl chloride (Cin) with secondary hydroxyl groups on PGS oligomers (*oligo*-PGS). H-NMR analyses (Bruker Avance III 400 MHz instrument) and FT-IR analyses (Shimadzu IRAffinity-1S FTIR instrument) were performed to determine functionalisation degree of *oligo*-PGS-Cin and to assess successful crosslinking among Cin pendant groups after UV-A irradiation. The CCPs were studied on three levels: temperature (120/150/180 °C), reaction time (10/35/60 min), polydiol:sebacic acid molar ratio (0.5/0.75/1.0), and polydiol type (PEG, PTMEG, and PEG-PPG-PEG). GPC analyses showed polydisperse products with residual unreacted monomers, indicating incomplete conversion. The quadratic model fit the data well (MW R² = 97.7%; PDI R² = 99.3%), highlighting temperature and polydiol type as key positive factors on CQAs. Interaction terms involving temperature with time, molar ratio, and polydiol type were statistically significant, emphasizing the need for a multivariate optimization strategy. Optimal synthesis was achieved at 180 °C, 35 min, a 0.75 molar ratio, and using PEG-PPG-PEG, whose amphiphilic block structure likely enhances reactivity and compatibility. Synthesis of *oligo*-PGS-Cin building blocks was confirmed by H-NMR (substitution degree: 51.1%) and FTIR, which showed a decrease in the C=C stretching signal at 1637 cm⁻¹, since the double bond is involved in the [2+2] cycloaddition photocrosslinking reaction. This study demonstrates a robust strategy for producing PGS-based building blocks via microwave-assisted synthesis and targeted derivatization. PEG-PPG-PEG emerged as a promising chain extender, and cinnamate groups enabled efficient photochemical crosslinking, supporting the future development of processable and biodegradable elastomers for biomedical applications.

Acknowledgement

This work is supported by the "Premio di ricerca in memoria del Prof. Alessandro Rigamonti" 2025 Edition, awarded by AFI – Associazione Farmaceutici Industria.

References

- (1) Rosalia et al., 2024 <https://doi.org/10.3390/polym16101405>
- (2) Ayidin et al., 2013 <https://doi.org/10.1039/c3bm00157a>
- (3) Zhu et al., 2013 <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.041>

55. OTTIMIZZAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DI ADESIVI TISSUTALI FOTOPOLIMERIZZABILI PER NEURORIPARAZIONE

**S. Baldassari¹, G. Ailuno¹, D. Donghia¹, A. Spallarossa¹,
G. Taccola², G. Caviglioli^{1,3}**

¹ Dipartimento di Farmacia, Università di Genova, Genova

² Area di Neuroscienze, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati di Trieste, Trieste

³ IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Gli adesivi tissutali sono ampiamente impiegati per la riparazione di tessuti danneggiati, anche in associazione alle suture chirurgiche. L'adesività di tali materiali è il risultato di interazioni fisiche o chimiche con i tessuti biologici, ed è in genere realizzata attraverso l'incorporazione di materiali polimerici in grado di dare luogo alla formazione di network tridimensionali. Tuttavia, gli adesivi tissutali attualmente in uso, sia a base di polimeri di derivazione biologica (proteici o polisaccaridici), sia a base di polimeri sintetici, presentano limiti quali la scarsa adesività su superfici umide, il rilascio di monomeri potenzialmente nocivi o la limitata biocompatibilità.

La nostra ricerca è focalizzata sulla ottimizzazione della formulazione di materiali bioadesivi innovativi, che potrebbero trovare applicazione nella riparazione, oltre che di lesioni tissutali, anche di nervi danneggiati, dopo averli addizionati di componenti in grado di ripristinare la conducibilità del segnale elettrico.

Gli adesivi derivano dalla reazione radicalica di due polimeri poliacrilici/metacrilici indotta da irraggiamento UV. Uno dei componenti polimerici dell'adesivo si può ottenere mediante poliaddizione di Michael di un composto politiolico su un derivato acrilico/metacrilico in ambiente basico in solvente organico. Questa reazione, già descritta in Letteratura [1], è stata ottimizzata sostituendo il solvente e modificando temperatura e tempo di reazione in modo da evitare fenomeni di gelificazione. L'identità del prodotto, opportunamente purificato dai reagenti, è confermata mediante analisi spettroscopiche IR e ¹H-NMR.

I composti politiolati risultanti vengono poi miscelati con un polimero dimetacrilico e un fotoiniziatore. Diversi rapporti tra le masse dei due componenti polimerici sono stati testati, ottimizzando la quantità di iniziatore radicalico e il tempo di curing, effettuato a lunghezza d'onda di 365 nm. Tutte le formulazioni allestite sono state caratterizzate per adesività, proprietà meccaniche e profilo termico dei film ottenuti dopo irraggiamento, rigonfiamento ed erosione in mezzo acquoso, e saranno sottoposte a studi di citotossicità in vitro.

Dopo aver completato la caratterizzazione, la formulazione migliore in termini di adesività, resistenza all'erosione e biocompatibilità verrà testata su tessuto biologico e ne sarà valutata la compatibilità con materiali conduttori per ottenere un adesivo per lesioni dei nervi adeguatamente funzionale.

Riferimenti bibliografici

1. Zhang, Y.; Li, X.; Zhu, Q.; Wei, W. and Liu, X. Photocurable Hyperbranched Polymer Medical Glue for Water-Resistant Bonding. *Biomacromolecules*, 21, 5222-5232 (2020).

Questa ricerca è finanziata dall'Unione europea- Next Generation EU, PRIN 2022, codice progetto 2022EM9P43, CUP D53D23011750006.

56. STRATEGIE FORMULATIVE PER UN IMPIEGO FARMACEUTICO DEL POLIMERO PNIPAM

Debora Mondini, Maddalena Sguizzato, Francesca Ferrara, Rita Cortesi

DoCPAS, Università di Ferrara, Ferrara, Italy

La poli-N-isopropilacrilammide (pNIPAM) è un polimero sintetico termoresponsivo, in grado di subire una transizione di fase reversibile da uno stato rigonfio (swollen) a uno stato collassato (globule), al superamento della temperatura critica inferiore (LCST), intorno a 32–33 °C. Questa proprietà lo rende un candidato promettente per la somministrazione topica a rilascio controllato.

Purtroppo, la sua scarsa capacità di incapsulamento rende necessario lo sviluppo di nuove strategie con cui ovviare a questo inconveniente. Nel presente studio, il microgel di pNIPAM è stato valutato come veicolo per l'acido caffeico (AC), selezionato come molecola modello per via della sua struttura relativamente semplice.

Sono state prese in considerazione tre possibilità:

1. Microgel ibrido pNIPAM-cheratina: La cheratina è una proteina selezionata in quanto biocompatibile con l'utilizzo topico. La cheratina riesce a ridurre la dimensione delle particelle di polimero senza però interferire con la termoresponsività del polimero. La formazione del polimero ibrido con la cheratina ha incrementato la resa di incapsulamento dell'AC passando dal 28% al 98%.
2. Utilizzo di β -ciclodestrine veicolate nel microgel pNIPAM: Le β -ciclodestrine sono capaci di formare dei complessi di inclusione con l'AC aumentandone la solubilità in acqua (l'AC risulta scarsamente solubile per via del suo LogP di 1,2). Tali complessi vengono veicolati nel pNIPAM per sfruttare la termoresponsività del polimero.
3. Formulazione di liposomi nel microgel pNIPAM: I liposomi, costituiti da fosfatidilcolina e colesterolo in rapporto molare 2:1, vengono utilizzati per aumentare l'incapsulamento di AC e vengono veicolati nel microgel per sfruttare la termoresponsività del polimero.

Le formulazioni sono state caratterizzate in termini di morfologia, dimensione e carica. Successivamente sono stati condotti degli studi di stabilità dimensionale e di titolo delle preparazioni. Infine, sono stati effettuati degli studi di diffusione *in vitro* dell'AC utilizzando le celle di Franz, impiegando membrane di cellulosa funzionalizzate con lipidi atte a simulare la barriera cutanea.

I risultati ottenuti confermano che l'utilizzo combinato di pNIPAM con cheratina, ciclodestrine o liposomi comporta un aumento dell'incapsulamento dell'AC e può rappresentare una strategia promettente per il rilascio controllato di attivi ad uso topico.

57. EXPLORING D-MANNITOL POLYMORPHISMS IN FREEZE-DRIED PRODUCTS

**Viola Bertolotti¹, Francesca Selmin¹, Stefano Giovagnoli²,
Riccardo Vivani², Marco Adami¹, Francesco Cilurzo¹**

¹ University of Milan, Department of Pharmaceutical Sciences, via G. Colombo, 71 – Milan, 20133, Italy

² University of Perugia, Department of Pharmaceutical Sciences, via del Liceo, 1 – Perugia, 06123, Italy

D-mannitol (D-Man) is a key excipient in lyophilized formulations as bulking agent thanks to its ability to stabilize the structure of the lyophilized cake, preventing collapse. Moreover, the high eutectic temperature of mannitol-water system enables primary drying at elevated temperatures, optimizing the process while maintaining the stability of active compounds [1].

D-Man can crystallize in three anhydrous polymorphs (i.e., α , β , and δ), or in a hemihydrate form depending on the process conditions and formulation components. Both amorphous and crystalline forms can coexist and interconvert. An amorphous excipient helps stabilize proteins upon lyophilization; at the same time, a crystalline structure is important to ensure mechanical strength of the cake [2,3]. In case of D-Man, the amorphous form can undergo spontaneous and uncontrolled crystallization during primary drying leading to internal stress within the cake, potentially affecting the overall integrity of glass vials. An annealing step can be introduced during the freezing phase to promote controlled and uniform crystallization of D-Man before drying. Moreover, since each polymorphic form have a specific impact on product performance, uncontrolled transitions can compromise product stability over time. A comprehensive understanding of the factors that lead to polymorphic changes is therefore essential to develop robust lyophilized products.

This study explored the solid-state behavior of D-Man in protein-based lyophilized formulations using a Design of Experiments approach. Both formulation variables (i.e., D-Man concentration, citrate buffer, and polysorbate 20) and process parameters (i.e., freezing rate and annealing) were systematically investigated. Lyophilized products were characterized in terms of strength to compression, reconstitution time, and residual moisture content. Due to the physical similarity among D-Man polymorphs, their characterization required multiple analytical techniques, including differential scanning calorimetry (DSC), Raman spectroscopy, and X-ray powder diffraction (XRPD).

All freeze-dried products exhibited an acceptable appearance, with compressive strength values ranging from 0.02 to 0.09 MPa. DSC analysis revealed that D-Man, both before and after lyophilization, existed as a mixture of the α and β polymorphs, while the inclusion of polysorbate 20 and citrate buffer favored the formation of the δ polymorph. The optimal formulation - comprising 5% D-Man, 50 mM citrate buffer, and 0.1 mg/mL polysorbate 20 - was processed under the following conditions: freezing at -45 °C for 6 hours, primary drying at -25 °C for 27 hours, secondary drying at +35 °C for 7 hours, constant pressure of 0.09 mBar, and a freezing rate of 0.5 °C/min without annealing. These conditions were applied to lyophilize β -galactosidase formulations at increasing concentrations (1, 5, 20 mg/mL).

Raman spectroscopy and XRPD confirmed a predominant presence of the δ polymorph, with 100% conversion observed at 20 mg/mL β -galactosidase. Additionally, β -galactosidase increased the non-crystalline fraction of D-Man from 15% to 25% in a dose-dependent manner, likely due to hydrogen bonding interactions that stabilize the enzyme. Notably, enzymatic activity remained high ($\geq 96\%$) across all tested formulations. In conclusion, the findings of this study highlight how both formulation components and processing conditions influence the polymorphic behavior of D-mannitol. Understanding this complex interplay is essential to achieve consistent quality across batches.

References:

- [1] Thakral, Seema et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 112, Issue 1, 19 – 35 doi:10.1016/j.xphs.2022.08.029
- [2] Hawe A, Friess W., *Eur J Pharm Biopharm.* 2006 Nov;64(3):316-25. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.06.002
- [3] Liao X, Krishnamurthy R, Suryanarayanan R. *Pharm Res* **22**, 1978–1985 (2005). doi: 10.1007/s11095-005-7625-x.

58. ANALISI DELLE CRITICITÀ INCONTRATE NELLO SVILUPPO DI UN TOOL INFORMATICO PER LA SOSTITUIBILITÀ DI MEDICINALI CARENTI E POSSIBILI SOLUZIONI

G. Caviglioli^{1,2}, G. Drava¹, L. Pivetta³, G. Ailuno¹, S. Baldassari¹, E. Livoti⁴, D. Di Giorgio⁵, B. Rebesco⁴

¹ Dipartimento di Farmacia, Università di Genova, Genova, Italia

² IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

³ Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Genova, Genova, Italia

⁴ Sistema Sanitario Regione Liguria (A.Li.Sa.), Genova, Italia

⁵ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma, Italia

Il problema delle carenze dei medicinali (MP) affligge i sistemi sanitari mondiali. Le cause sono numerose: tra queste, le difficoltà di approvvigionamento, la dismissione di produzioni conseguente all'eccessivo contenimento dei prezzi di vendita, distorsioni del mercato legate alla ricerca di mercati maggiormente remunerativi o anche ostacoli legati ai requisiti di qualità non omogenei tra i diversi Paesi. Le carenze hanno un considerevole impatto negativo sulla salute del paziente, sulla gestione economica dei sistemi sanitari e, non ultimo, anche sulla percezione che la popolazione ha del fenomeno e delle responsabilità politiche/istituzionali.

Varie iniziative, più o meno efficaci, sono state messe in atto dalle agenzie regolatorie allo scopo di mitigare gli effetti delle carenze, ad esempio l'applicazione di restrizioni alle esportazioni o l'autorizzazione all'importazione da mercati esteri, ma non sono stati ancora resi disponibili strumenti informatici per la sostituibilità con alternativi farmaceutici presenti sul mercato. Recentemente abbiamo sviluppato e proposto un algoritmo (1) in grado di identificare possibili equivalenti o alternativi di un MP presente sul mercato, qualificando ogni potenziale sostituzione con un indice di sostituibilità (DS), al fine di sostenere la decisione clinica attraverso l'assegnazione di un punteggio che stima le differenze rispetto al medicinale non disponibile sul mercato.

L'algoritmo utilizza un codice alfanumerico finalizzato alla descrizione del MP, che riporta il principio attivo contenuto nel MP e le principali caratteristiche della forma farmaceutica. Questo codice, gestibile in termini informatici, deriva dall'assemblaggio del ben noto codice ATC (2) con alcuni Standard Terms (ST) elaborati da EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) (3) e dal numero di dosi definite giornaliere (DDD) contenute nel MP. Gli ST coinvolti descrivono la tipologia di forma farmaceutica, le caratteristiche del rilascio, il sito, il modo di somministrazione e l'eventuale trasformazione necessaria alla somministrazione.

L'algoritmo sviluppato può essere impiegato come uno strumento razionale per affiancare gli operatori del settore salute nella scelta di prodotti medicinali che possano sostituire efficacemente un medicinale carente. Il codice informatico di identificazione del MP e l'algoritmo che lo utilizza, inoltre, possono essere usati anche nell'ambito di studi di farmacoeconomia e farmacoutilizzazione.

Scopo di questa comunicazione è quello di analizzare e discutere alcune criticità emerse nello sviluppo dell'algoritmo, proponendo eventuali soluzioni o modifiche, o sue nuove implementazioni.

1. Caviglioli, G., Drava, G., et al. Medicine Shortages: An Algorithm for Evaluating the Substitution with Equivalent or Alternative Products, *Healthcare* 2025, 13(10), 1139; <https://doi.org/10.3390/healthcare13101139>.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2024. Oslo, Norway, 2023. Available online: https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2024_guidelines_final_web.pdf.
3. EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Standard Terms Database. Available online: <https://www.edqm.eu/en/standard-terms-database>.

59. CBD – CLAY COMPOSITE FOR TOPICAL DELIVERY: EVALUATION OF THE EFFECT ON THE RELEASE PROFILE

**A. Casiraghi¹, F. Selmin¹, S. Pellegrino¹, F. García-Villén²,
C. Viseras², P. Minghetti¹**

¹ Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, Via G. Colombo 71, 20133 Milan, Italy

² Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, University of Granada, Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain

Recently the application of clay minerals in the pharmaceutical field has been increasing since the interaction between clays and active substances allows to tune-up the biopharmaceutical performances, i.e. drug solubility and stability as well as the control of drug release. This interaction is generally related to morphological organization of the clays: layered clays, such as montmorillonite, or fibrous clay minerals with long nanochannels, such as sepiolite and palygorskite, appears of interest to adsorb and retain a wide variety of substances with different physico-chemical properties.

One of the low soluble compounds which could be taken advantage of being included in clays is cannabidiol (CBD). Growing evidence suggests that CBD revealed photoprotective, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms at the cutaneous level and may be efficacious for some skin disorders, such as eczema, psoriasis and pruritis. However, the use of CBD in products for topical application is limited due to the poor penetration, since it is a highly lipophilic compound, and light-induced instability. Based on these considerations, the present work aims to investigate adsorption and release of CBD in three different clays, namely montmorillonite (VHS, Veegum® HS grade), sepiolite (PS9) and palygorskite (G30). The drug-clay interaction products were prepared at the 1:10 ratio and characterized in terms of drug recovery, FTIR and DSC. The CBD release was studied using the Franz diffusion cell system over a period of 7 h. CBD was almost completely recovered in the case of PS9 and VHS composite (> 80%). On the contrary, in case of G30 the CBD recovery ranged from 36 to 54%. FTIR spectra of G30, PS9 and VHS showed the characteristic intense bands of the clays, while CBD spectrum has two distinct peaks observed at 1579 cm⁻¹ and 1624 cm⁻¹. The spectra of the physical mixtures result in the overlapping of characteristic bands of clay and CBD and the variation of intensity was attributed to the relative ratio of component in the physical mixture. Regarding the complexes when VHS or PS9 were used, the characteristic bands of CBD or those of the clays were detectable, respectively. In case of G30 based complex, no CBD characteristic peaks were detected. From thermal analysis it was evidenced that CBD is a crystalline drug with a melting point at about 68 °C and an enthalpy of 46 J/g. Both layered and fibrous clays presented a broad endothermic peak at temperature lower than 100 °C which was attributed to the adsorbed water. In the DSC traces of the composites, only the thermogram of CBD:G30 and raw clay overlapped, meanwhile in case of composite based on VHS and PS9 an endothermic peak was detected at 64 °C and 41 °C, respectively. These results would suggest that CBD was dispersed at molecular level in presence of G30. The release profiles of CBD intercalated with G30 and PS9 were measured and compared to that of the pure CBD. The experiments clearly evidenced that CBD release is strongly improved in the case of the composites, and after 7 h it was even better in the case of G30 (~23 µg/cm²) with respect to PS9 (~13 µg/cm²) while pure CBD was only ~5 µg/cm². All release profiles were characterized by a high variability, maybe due to the complexity of the CBD intercalation in the clays.

All together, these findings evidenced that the performances of the nanocomposite materials based on mineral clays and CBD strongly depend on the nature of clays: fibrous clays may form stronger interactions with respect to layered one. Among them, the CBD release is more efficient when G30 is used.

60. DEVELOPMENT OF A MULTI-COMPONENT DIETARY SUPPLEMENT FOR FIBROMYALGIA: *IN VITRO* EVIDENCE OF NEUROPROTECTIVE, ANTIOXIDANT, AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES

**Marilisa Pia Dimmito¹, Lisa Marinelli^{1,2}, Luca Martelli³,
Valentina Belfiglio¹, Giada Baccari¹, Giovanni Corfiati¹,
Martina Appignani¹, Ivana Cacciatore^{1,2}, Antonio Di Stefano^{1,2}**

¹ Department of Pharmacy, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Via dei Vestini 31, 66100, Chieti, Italy;

² Algo Biotechnologies Srl, Via dei Vestini 1, 66100, Chieti, Italy;

³ Ryvi Pharma S.r.l., Strada vicinale Torretta 14, 65128, Pescara, Italy

Fibromyalgia is a chronic pain disorder with multifactorial pathophysiology involving neuroinflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. These mechanisms contribute to central sensitization, impaired energy metabolism, and symptom severity, including fatigue and musculoskeletal pain [1]. Based on a structured screening process conducted through intelligent automated evaluation of early-stage projects within the nutraceutical sectors, we developed a novel three-phase dietary supplement. The formulation was selected for its high probability of success in reaching the market. Designed to support individuals with fibromyalgia, the supplement combines plant-derived bioactives and micronutrients in a synergistic, time-sequenced protocol. Key ingredients were chosen based on their documented roles in modulating pain, controlling inflammation, and restoring redox balance and manage the main conditions related to the pathology [2]. The rationale behind developing three different formulations is to target the three distinct stages of fibromyalgia. Specifically, F1 includes ingredients aimed at reducing anxiety and inflammation, F2 is based on pain-relieving substances, and F3 is designed to enhance antioxidant effects. The three formulations intended for sequential monthly intake, were evaluated *in vitro* on the SH-SY5Y human neuroblastoma cell line. Results demonstrated significant neuroprotective activity against H₂O₂-induced cytotoxicity, modeled after previously published protocols [3], with all three formulations restoring cell viability at 80–160 µg/mL. A marked reduction in reactive oxygen species (ROS) production was also observed under oxidative stress conditions induced by hydrogen peroxide and menadione [4], particularly with F1 and F2. Importantly, the formulations significantly downregulated LPS-induced expression of key pro-inflammatory mediators (COX-2, IL-1β, IL-6), with F1 showing the strongest anti-inflammatory profile (>90% inhibition). Moreover, F1 and F2 also reduced the expression of the purinergic receptor P2RX7, a marker of neuroinflammation, suggesting a potential disease-modifying effect. The supplement is undergoing final stability and compliance tests and is expected to enter the market by the end of 2025. These preclinical findings support its potential as a safe and scientifically grounded integrative strategy in fibromyalgia management.

References

- [1] Badaeva A.; Danilov A.; Kosareva A.; Lepshina M.; Novikov V.; Vorobyeva Y.; et al. Neuronutritional approach to fibromyalgia management: a narrative review. *Pain Ther* 2024, 13, 1047–1061.
- [2] Nopparat C.; Chantadol V.; Permpoonputtana K.; Govitrapong P. The anti-inflammatory effect of melatonin in SH-SY5Y neuroblastoma cells exposed to sublethal dose of hydrogen peroxide. *Mech Ageing Dev* 2017, 164, 49–60.
- [3] Cacciatore I.; Fornasari E.; Baldassarre L.; Cornacchia C.; Fulle S.; Di Filippo E.S.; Pietrangelo T.; Pinnen F. A potent (R)-alpha-bis-lipoyl derivative containing 8-hydroxyquinoline scaffold: synthesis and biological evaluation of its neuroprotective capabilities in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Pharmaceuticals* 2013, 6, 54–69.
- [4] Loor G.; Kondapalli J.; Schriewer J.M.; Chandel N.S.; Vanden Hoek T.L.; Schumacker P.T. Menadione triggers cell death through ROS-dependent mechanisms involving PARP activation without requiring apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010, 49, 1925–1936.

61. PEMBROLIZUMAB PLUS DENDRITIC CELL VACCINE (DCVAX): AN EXAMPLE OF A DRUG SYNERGY FOR THE TREATMENT OF ADVANCED PLEURAL AND PERITONEAL MESOTHELIOMA

M. Petrini, Delmonte, F. De Rosa¹, I. Azzali², G. Gentili³, E. Pancisi¹, A.M. Granato¹, J. Bulgarelli, M. Tazzari, M. Garaffoni, M. Stefanelli, S. Pignatta, S. Carloni, C. Doglioni, F. Stella, M. Guidoboni, L. Ridolfi

IRST - Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRCCS S.r.l.

Mesothelioma is a rare malignancy with limited therapeutic options. Immunotherapy has shown preliminary signs of activity in this setting. In a previous study, we demonstrated that treatment with dendritic cells (DCs) induces PD-L1 expression on tumor cells and enhances CD8+ T-cell tumor infiltration. This provides the rationale for a therapeutic synergy between DCs and anti-PD-1 monoclonal antibodies. The addition of DCvax to pembrolizumab may sensitize patients to PD-1 blockade.

A Phase 1b study was conducted to evaluate the safety of pembrolizumab in combination with an autologous dendritic cell vaccine in previously treated patients with metastatic mesothelioma. The primary endpoint was safety; secondary endpoints included changes in PD-L1 expression as assessed by immunohistochemistry (IHC), as well as efficacy measures such as objective response rate (ORR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).

Patients received pembrolizumab 200 mg and autologous DCvax every three weeks for the first six cycles, followed by pembrolizumab monotherapy (200 mg every three weeks) until confirmed disease progression or for up to two years. Following each vaccine administration, patients were treated with subcutaneous IL-2 at 3 million units daily from Day +2 to Day +6.

Dendritic cells (DCs) were generated from peripheral blood monocytes through a 9-day culture protocol in the presence of interleukin-4 (IL-4) and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). On day 6, a minimum of 90% of the immature DC population was pulsed with autologous tumor homogenate, while the remaining cells were pulsed with Immucothel®, serving as an immunological control. Following overnight incubation and medium replacement, the pulsed DCs underwent a 48-hour maturation phase in the presence of a cytokine cocktail comprising interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and prostaglandin E2 (PGE2). On day 9, mature dendritic cells were harvested and formulated for administration.

As of December 31, 2024, nine patients had been treated and were evaluable for safety and efficacy. The median age was 67 years; all patients were male and one with an ECOG performance status of 0/1. All patients had epithelioid mesothelioma.

Treatment-related adverse events (TRAEs) of any grade occurred in all patients (100%). The most common TRAEs were injection site reactions (7 patients, 78%), asthenia (7 patients, 78%), and fever (5 patients, 55.5%). No grade 3–4 TRAEs was observed.

Regarding treatment, six patients (67%) completed six cycles of P + DCvax, and five patients continued with P maintenance therapy.

In a preliminary analysis of tumor response, the best overall responses included 3 partial responses (PR), 2 cases of stable disease (SD), and 4 cases of progressive disease (PD).

The combination of P + DCvax was well tolerated, with a favorable safety profile and no grade 3–4 adverse events reported. Although the data are preliminary and based on a small cohort, early signs of clinical activity are evident, with a disease control rate (PR + SD) of 56%. Further data and extended follow-up are needed to confirm the therapeutic efficacy and assess its correlation with PD-L1 expression.

62. MINICOMPRESSE RIVESTITE CON HPMC PER IL RILASCIO RITARDATO (PULSATILE RELEASE) DI FARMACI: VALUTAZIONE DELLO SPESSORE DEL RIVESTIMENTO MEDIANTE TECNICHE DIVERSE

**Anastasia Foppoli¹, Jonathan Scotti¹, Andrea Gelain²,
Giuseppe Buratti², Andrea Raffa³, Luca Palugan¹,
Saliha Moutaharrik¹, Alessandra Maroni¹,
Andrea Gazzaniga¹, Matteo Cerea¹**

¹ Università degli Studi di Milano, Dip. Scienze Farmaceutiche, GazzaLab,
via G. Colombo 71, 20133 Milano

² FREUND Inc., Via E. Mattei, 2, 20852 Villasanta, (MB)

³ Soitra S.p.A., Via Carlo Torre 22, 20143 Milano

La produzione di forme solide orali rivestite prevede la deposizione di diversi materiali sul nucleo di partenza, con l'obiettivo di migliorare le loro caratteristiche estetiche e organolettiche, garantendo protezione e stabilità chimica e/o fisica o modificando il profilo di rilascio del farmaco. Per alcuni di questi razionali, lo spessore del film di rivestimento è estremamente importante e la sua caratterizzazione può essere effettuata utilizzando tecniche differenti. Tradizionalmente, quando lo strato di rivestimento applicato è sufficientemente spesso si ricorre alla determinazione mediante misure al calibro delle unità prima e dopo rivestimento. Attraverso immagini ottenute con la microscopia elettronica a scansione (SEM) della sezione delle unità si possono acquisire informazioni sull'uniformità di spessore, mentre tecniche come l'analisi spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR) e, più recentemente, la tomografia a coerenza ottica (OCT), considerando la loro possibile integrazione con sistemi di analisi *in-line* e *real-time*, permettono l'acquisizione di una elevata quantità di informazioni in modo automatizzato. Scopo del presente lavoro è stato valutare comparativamente le sopracitate tecniche nella determinazione dello spessore di un rivestimento a base di idrossipropilmetil cellulosa (HPMC) a bassa viscosità, applicato su nuclei di piccole dimensioni (minicompresse Ø 2,5mm) mediante *solution coating* in sistema a letto fluido *bottom spray* in quantità variabili dal 10 al 50% di incremento ponderale. Le diverse tecniche hanno prodotto risultati paragonabili in termini di spessore medio misurato, ma presentano differenze in termini di complessità operativa, tempi di analisi e significatività statistica. La determinazione mediante misure al calibro e al SEM, essendo eseguita su un numero limitato di unità e con tempi di acquisizione piuttosto lunghi, risulta poco applicabile al routinario controllo di qualità. Tali misure sono state necessarie per la costruzione del modello predittivo per la determinazione degli spessori mediante analisi al NIR. Poiché il rivestimento a base di HPMC è privo di opacizzanti o particelle in grado di dare *scattering*, condizione che rappresenta ad oggi una possibile limitazione tecnica ad un più esteso uso della metodica che si basa sull'interferenza del campione con la radiazione luminosa, l'OCT si è rivelato uno strumento adatto per il monitoraggio del processo di rivestimento.

63. HOW TO USE REAL-WORLD DATA FOR REGULATORY PURPOSES

**Sara Antonia Sconziano¹, Alessandra Ori¹, Lucia Simoni¹,
Rosalba Domanico¹, Amanda Chierico¹**

¹IQVIA Solutions Italy s.r.l.

BACKGROUND

The EMA "Reflection paper on the use of Real-World Data in Non-Interventional Studies to Generate Real-World Evidence for Regulatory Purposes" provides essential guidance on methodological approach to ensure the generation of reliable Real-World Evidence (RWE) supporting all stakeholders involved in the planning, conduct and analysis of non-interventional studies (NIS) using Real-World Data (RWD).

Additionally, the draft version of annex 2 of ICH GCP – Good Clinical Practice E6 R3 introduces, for the first time, specific considerations for clinical trials incorporating RWD. It emphasizes the importance of Quality by Design (QbD), particularly the identification of critical-to-quality factors to generate fit-for-purpose evidence that supports regulatory decision-making.

METHODOLOGY

Systematic review of recent regulatory guidelines integrated with over 20 years of experience as service provider in the design and management of more than 175 NIS. These studies involved primary and secondary data collection and analysis of RWD from over 385,151 patients, in collaboration with 4,594 investigational sites across 28 countries, with a highly diverse regulatory landscape.

RESULTS

Key considerations for designing non-interventional studies that generate regulatory-grade RWE include:

1. Clearly define regulatory objectives and address gaps in knowledge or uncertainties about a product's safety and effectiveness.
2. Design methodologically sound studies aligned with these objectives.
3. Select appropriate data sources by evaluating their reliability and relevance.
4. Assess study feasibility through preliminary analyses to inform protocol development
5. Mitigate bias and confounding by ensuring accurate measurement of key variables and identify and applying appropriate adjustment methods.
6. Evaluate data reliability in terms of completeness, trustworthiness, and credibility.
7. Ensure governance and transparency by adhering to ethical standards, complying with data protection regulations, registering studies and data sources, and making protocols and results publicly accessible.
8. Apply rigorous statistical methodologies including clear specification of assumptions, model structures, sensitivity analyses, and appropriate handling of missing data.

CONCLUSIONS

The value of RWE is increasingly recognized by regulatory authorities. Stakeholders involved in NIS are now supported by clear regulatory expectations. To ensure the quality, compliance, and reliability of RWE, the design and execution of NIS must incorporate all the above considerations, thereby enhancing their impact on regulatory decision-making.

64. NOVEL HYALURONIC ACID-CARVACROL FORMULATIONS FOR ENHANCED INFECTION THERAPY

**Ivana Cacciatore¹, Lisa Marinelli¹, Marilisa Pia Dimmito¹,
Andrea Giacometti², Oscar Cirioni², Dezemona Petrelli³,
Anna Maria Giuliodori⁴, Antonio Di Stefano¹**

¹ Department of Pharmacy, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Via dei Vestini 31, 66100, Chieti, Italy;

² Department of Biomedical Sciences and Public Health, Polytechnic University of Marche, via Tronto 10/A, 60020 Ancona, Italy;

³ School of Biosciences and Veterinary Medicine, University of Camerino, Via Gentile III da Varano, 62032 Camerino, Italy;

⁴ Laboratory of Genetics of Microorganisms and Microbial Biotechnology, School of Biosciences and Veterinary Medicine, University of Camerino, 62032 Camerino, Italy.

The repair of damaged skin tissue is a dynamic and tightly regulated process involving multiple stages, such as coagulation, immune activation, epithelial regrowth, and tissue remodeling. However, the increasing prevalence of antibiotic resistance, the invasiveness of some treatments, prolonged healing times, and financial burden often complicate wound management [1]. Carvacrol (CAR), a natural compound predominantly found in *Lamiaceae* plant species, is known for its broad-spectrum antimicrobial and antifungal activity. Despite its promising biological effects, its practical application is limited by unfavorable characteristics, including poor water solubility, chemical instability, and high volatility. To enhance its pharmacological potential three hydrophilic prodrugs of carvacrol (WSCP1-3) were synthesized, displaying improved solubility profiles. These derivatives maintained antimicrobial potency comparable to the parent compound and showed no cytotoxicity in HaCaT cell lines, but a rapid breakdown in simulated body fluids and plasma limited their use [2]. To enhance their stability and therapeutic performance, these prodrugs were incorporated into formulations with hyaluronic acid (HA), a naturally occurring polysaccharide that supports cellular migration and tissue regeneration in the wound microenvironment [3]. The biological activity of these WSCP-HA systems was assessed using an *in vitro* model of wound closure with keratinocyte monolayers and through the analysis of inflammatory signaling influenced by macrophage-derived conditioned media. The formulations accelerated wound closure compared to the single constituents: WSCP1-HA achieved full closure within 18 hours, while WSCP2-HA reached this endpoint by 24 hours. These outcomes were linked to changes in the expression of key molecular factors involved in repair and inflammation, including matrix metalloproteinases (MMPs), transforming growth factor beta (TGF- β), and cyclooxygenase-2 (COX-2). Among the tested systems, WSCP2-HA demonstrated the strongest effects over time on both reparative and inflammatory mediators.

Overall, these findings highlight the potential of HA-based delivery vehicles for carvacrol derivatives as advanced wound care solutions that not only support tissue healing but also modulate the inflammatory environment in a promising way.

Supported by PRIN2022, Project title: "Identification of new terpenoids and development of novel hyaluronic acid-monoterpenoid conjugates for the treatment and tissue regeneration of skin infections caused by antibiotic-resistant bacteria". CUP: D53C2400458006.

References

- [1] Dimmito, M.P., Marinelli, L., Cacciatore, I., Toto, E.C., Albertini, B., Fontana, A., Pilato, S., Reale, M., Costantini, E., Pesce, C., Di Stefano, A., Caliceti, P. (2024). From self-assembly to healing: Engineering ultra-small peptides into supramolecular hydrogels for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 663, 124562.
- [2] Marinelli, L., Fornasari, E., Eusepi, P., Ciulla, M., Genovese, S., Epifano, F., Fiorito, S., Turkez, H., Örtücü, S., Mingoa, M., Simoni, S., Pugnali, A., Di Stefano, A., Cacciatore, I. (2019). Carvacrol prodrugs as novel antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15, 515–529.
- [3] Marinelli, L., Cacciatore, I., Eusepi, P., Di Biase, G., Morroni, G., Cirioni, O., Giacometti, A., Di Stefano, A. (2020). Viscoelastic behaviour of hyaluronic acid formulations containing carvacrol prodrugs with antibacterial properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 582, 119306.

65. PROGETTAZIONE DI PACKAGING EDIBILE E SOSTENIBILE: SINERGIA TRA GIOVANI E RICERCA UNIVERSITARIA

Teresa Cerchiara¹, Barbara Luppi¹, Concettina Cappadone¹, Elisa Uliassi¹, Michele Protti¹, Roberta Budriesi¹, Elisa Corazza¹, Laura Beatrice Mattioli¹, Aurora Gaza¹, Luca Camarda¹, Rita Bagnoli¹, Giorgia Rossetti¹, Guiselle C.M.M. Scarponi^{2,3}, Corrado Manuzzi^{2,3}, Luciana Cino^{2,3}

¹ Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Via San Donato 19/2, 40127 Bologna

² Istituto Tecnico Garibaldi - Da Vinci, Via Savio 2400, 47522 Cesena

³ Azienda Agraria Campolatorre, Via Romea 1791, 47522 Cesena

Il packaging edibile rappresenta una soluzione innovativa nei settori alimentare e farmaceutico, offrendo vantaggi concreti come la riduzione degli sprechi e dell'impatto ambientale. In particolare, la lotta allo spreco alimentare rientra tra gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile dell'Agenda 2030 dell'ONU. Per raggiungere tale obiettivo, gli studenti dell'Istituto Tecnico Garibaldi Da Vinci di Cesena, in collaborazione con il Dipartimento FaBiT dell'Università di Bologna, hanno estratto oli essenziali e acque aromatiche ad attività antimicrobica e antiossidante per lo sviluppo di un packaging multifunzionale edibile. In particolare, gli oli essenziali e le acque aromatiche ottenuti da piante officinali sono incapsulati in sistemi nanovesicolari (liposomi/etosomi) ed incorporati in basi acquose di pectina estratta da scarti di piante locali (mele e/o mele e pere cotogne) dell'azienda agraria. La sospensione è poi applicata su frutta fresca attraverso le tecniche "dipping" e "brushing" al fine di mantenerne le proprietà organolettiche (colore, odore, consistenza). La frutta è coltivata nell'azienda agricola Campolatorre (Cesena), dove gli studenti svolgono parte della loro attività didattica. A completamento del progetto in ottica di economia circolare, le matrici vegetali esauste sono analizzate per l'identificazione di sostanze per lo sviluppo di nutraceutici e composti bioattivi. Questo approccio consente di valorizzare i prodotti naturali esplorandone i benefici per la salute e le potenziali applicazioni in termini di proprietà nutraceutiche e terapeutiche. Può inoltre contribuire a scoprire il valore inesplorato dei prodotti agroalimentari e il loro impatto sulla salute umana, promuovendo la ricerca su alimenti sostenibili e favorevoli alla salute.

In conclusione, il coinvolgimento attivo degli studenti consente loro di acquisire competenze scientifiche e tecnologiche avanzate per lo sviluppo di un prototipo di packaging multifunzionale, edibile, sostenibile e facilmente scalabile.

Ringraziamenti: Il progetto è stato finanziato nell'ambito del programma "ONFOODS: research and innovation network on food and nutrition sustainability, safety and security - working on foods" (CUP J33C22002860001).

66. EXTRACELLULAR VESICLES FROM B7-H3 CAR-T CELLS AS A POTENTIAL THERAPY FOR PANCREATIC CANCER

Lisa Marinelli¹, Rosalba Florio¹, Sara Pagotto^{2,3}, Davide Brocco³, Pasquale Simeone^{2,4}, Anna Piro¹, Francesca D'ascanio^{2,4,5}, Serena Veschi¹, Serena Pilato¹, Laura De Lellis¹, Marilisa Pia Dimmito¹, Ivana Cacciatore¹, Antonio Di Stefano¹, Michela Battistelli⁶, Rosa Visone^{2,3}, Manuela Iezzi^{2,7}, Assunta Pandolfi^{2,3}, Nicola Tinari^{2,3}, Paola Lanuti^{2,4}, Mauro Di Ianni^{2,4}, Alessandro Cama¹

¹ Department of Pharmacy, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italy;

² Center for Advanced Studies and Technology (CAST), G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italy;

³ Department of Medical, Oral and Biotechnological Sciences, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italy;

⁴ Department of Medicine and Aging Sciences, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italy;

⁵ Department of Humanities, Law and Economics, Leonardo da Vinci University, Torrevicchia Teatina, 66010 Italy;

⁶ Department of Earth, Life and Environmental Sciences, University of Urbino Carlo Bo, Urbino, 61029, Italy.

⁷ Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences, G. d'Annunzio University of Chieti-Pescara, Chieti, 66100, Italy.

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most lethal malignancies, in part due to its resistance to standard immunotherapeutic approaches [1]. While chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy has shown promising results in the treatment of hematologic cancers, its application to solid tumors has been hampered by limited efficacy and delivery challenges [2, 3]. In this study, we explored a novel therapeutic approach based on extracellular vesicles (EVs) derived from CAR-T cells engineered to target B7-H3, a surface antigen highly expressed in pancreatic tumors. CAR-T cells directed against B7-H3 and non-modified control T cells were generated and co-cultured with B7-H3-positive pancreatic cancer cells (L3.6pl) to evaluate their cytotoxic potential. EVs were isolated from cell culture supernatants using a patented flow cytometry-based sorting method and extensively characterized through atomic force microscopy (AFM), nanoparticle tracking analysis (NTA), western blotting, transmission electron microscopy (TEM), and flow cytometry. The EVs derived from B7-H3 CAR-T cells exhibited a spherical shape, an average diameter of 140 nm, and expressed typical EV markers (CD63, Flotillin-1), and were negative for cytochrome C.

B7-H3 CAR-T cells mediated a 36% reduction in target cell viability after 24 hours (**p < 0.01), while their derived EVs induced significant time-dependent cytotoxic effects-achieving 10% (p=0.05) and 22% (*p < 0.05) killing at 24 and 48 hours, respectively, following treatment with 150 µg of EVs. MTT assays confirmed the reduction in cancer cell viability in response to EVs treatment.

Preliminary *in vivo* pharmacokinetic studies were conducted using female mice injected intravenously with 12x10⁸ EVs/mL. Plasma samples collected at defined intervals revealed a favourable biodistribution profile. Modelling based on a two-compartment system yielded a plasma half-life of around 15 hours.

These findings support the therapeutic potential of B7-H3-targeted CAR-T-derived EVs as a viable strategy for treating pancreatic cancer and lay the basis for further preclinical investigation.

Supported by European Union—NextGenerationEU, under the National Recovery and Resilience Plan (NRRP), Project Title: "National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology", CUP: D73C22000810006.

References

- [1] Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Fuchs, H. E.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* **2023**, *73* (1), 17–48.
- [2] Newick, K.; O'Brien, S.; Moon, E.; Albelda, S. M. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors. *Annu. Rev. Med.* **2017**, *68*, 139–152.
- [3] Pagotto, S.; Simeone, P.; Brocco, D.; Catitti, G.; De Bellis, D.; Vespa, S.; Di Pietro, N.; Marinelli, L.; Di Stefano, A.; Veschi, S.; et al. CAR-T-Derived Extracellular Vesicles: A Promising Development of CAR-T Anti-Tumor Therapy. *Cancers* **2023**, *15*, 1052.

67. TEMPISTICHE REGOLATORIE DEI MEDICINALI CMA IN ITALIA: ANALISI COMPARATIVA DELLE PROCEDURE DI PREZZO E RIMBORSO

Umberto Maria Musazzi¹, Andrea Marcellusi¹, Sara Manellari¹, Martina Managò¹

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM)

Obiettivo

L'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio (Conditional Marketing Authorization, CMA) è uno strumento regolatorio europeo che consente l'accesso anticipato a farmaci destinati a patologie gravi o rare, pur in presenza di evidenze cliniche limitate al momento dell'approvazione. Tuttavia, proprio la scarsità di dati disponibili può rappresentare una criticità per i processi di valutazione nazionali, come quelli condotti da AIFA, influenzando le tempistiche di negoziazione del prezzo e di definizione del valore del medicinale. Questo studio si propone di analizzare se, in Italia, i farmaci approvati con CMA richiedano tempi più lunghi per completare l'iter di prezzo e rimborso rispetto agli altri farmaci approvati nello stesso periodo.

Metodi

È stato analizzato un campione di 30 farmaci con CMA approvati da EMA per malattie rare e condizioni con bisogni medici insoddisfatti. Per ciascun medicinale, sono stati raccolti dati pubblici dai siti istituzionali di AIFA, EMA e Ministero della Salute. Il tempo procedurale è stato calcolato come l'intervallo tra la data di sottomissione del dossier all'AIFA e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della relativa determinazione di prezzo e rimborso. I risultati sono stati confrontati con quelli di tutti gli altri farmaci approvati da EMA e negoziati in Italia nello stesso periodo.

Risultati

I farmaci con CMA hanno evidenziato tempi medi di completamento delle procedure pari a 555,9 giorni (range: 195–970 giorni), a fronte di una media di 467 giorni (range: 176–918 giorni) per gli altri farmaci. La differenza si conferma anche nell'analisi stratificata per anno, con un incremento medio del 29% nei tempi procedurali per i medicinali CMA rispetto agli altri prodotti.

Conclusioni

I farmaci approvati con CMA sembrano affrontare tempi significativamente più lunghi nelle procedure italiane di negoziazione del prezzo e rimborso. Questo potrebbe riflettere le difficoltà legate alla valutazione di farmaci con un profilo di evidenze cliniche iniziali più incerto. Lo sviluppo di strumenti di valutazione dedicati, in grado di gestire l'incertezza senza penalizzare l'accesso, potrebbe favorire una maggiore efficienza del processo e un accesso più tempestivo per i pazienti.

68. IL DM77 E LE MALATTIE RARE: ANALISI DELLA NORMATIVA REGIONALE IN ITALIA

Andrea Marcellusi¹, Sara Manellari¹, Martina Managò¹

¹ Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM)

Introduzione

Il Decreto Ministeriale 77/2022 ha ridefinito l'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale, promuovendo modelli organizzativi innovativi per la presa in carico dei pazienti, tra cui quelli affetti da malattie rare. Queste condizioni richiedono continuità assistenziale e integrazione multiprofessionale, elementi centrali nell'architettura del DM77.

Metodi

È stata condotta una revisione sistematica della normativa e degli atti di programmazione sanitaria emanati dalle Regioni e Province Autonome italiane nel periodo 2022–2025. La ricerca è stata effettuata mediante una stringa dedicata alle malattie rare e successivamente raffinata per selezionare esclusivamente la normativa regionale. È stato infine applicato un filtro temporale per includere solo i documenti pubblicati a partire dall'entrata in vigore del DM77 fino al 2025. In totale sono state analizzate 679 delibere ufficiali.

Risultati

Sono stati identificati 36 documenti che affrontano congiuntamente il DM77 e le malattie rare. L'analisi ha evidenziato una forte eterogeneità tra Regioni. Alcune hanno sviluppato percorsi assistenziali specifici, integrando le malattie rare nella rete territoriale mediante Case della Comunità, équipe multidisciplinari e servizi domiciliari. Ad esempio, in Campania, sono stati individuati 12 centri/presidi di riferimento per gruppi e/o singole patologie rare e 6 centri di eccellenza (European Reference Network, ERN); sono stati definiti anche gli aspetti organizzativi relativi alla struttura Hub-Spoke-centri satelliti, nonché i percorsi assistenziali per la persona con malattia rara [1]. Un approccio simile è stato adottato anche dalla Regione Piemonte [2].

Altre Regioni, invece, si limitano a riferimenti formali, senza previsione di misure operative concrete. Si segnalano anche esperienze regionali innovative, come modelli sperimentali di presa in carico precoce previsti dalla Regione Lombardia [3]. Questa variabilità riflette approcci divergenti alla programmazione sanitaria e differenti stadi di implementazione territoriale del DM77.

Conclusioni

Questa analisi rappresenta la prima mappatura nazionale dell'integrazione tra DM77 e malattie rare, evidenziando la necessità di un coordinamento interregionale e di un monitoraggio sistematico per garantire equità e qualità dell'assistenza sull'intero territorio nazionale.

[1] Delibera della Giunta regionale 25/01/2024, n. 29 – Campania. Approvazione piano regionale malattie rare 2023-2026 e riordino della rete regionale delle malattie rare.

[2] Delibera della Giunta regionale 18/11/2024, n. 21-380 – Piemonte. Rete regionale malattie rare - aggiornamento indicazioni ai sensi del "Piano Nazionale malattie rare 2023-2026" e del documento per il "Riordino della rete nazionale delle malattie rare".

[3] Delibera n.7592- (DL) attuazione del DM 23 maggio 2022, n. 77 - Documento regionale di programmazione dell'assistenza territoriale

69. BIOENGINEERED POLY(LACTIC ACID)/CHITOSAN-HYDROLYZED COLLAGEN SCAFFOLD FOR ENHANCED PERIPHERAL NERVE REPAIR

Caterina Valentino, Barbara Vigani, Marco Ruggeri, Giuseppina Sandri, Silvia Rossi

University of Pavia, Department of Drug Sciences, via Taramelli 12, 27100, Pavia, Italy

Peripheral nerve injury (PNI) is one of the most debilitating pathologies that severely impairs patients' life¹. Innovative treatments for PNI rely on nerve guide conduit (NGC), namely engineered tubular structures designed with necessary mechanical and biochemical cues for neural regeneration². The aim of the work was to develop an innovative NGC composed by an outer poly(lactic acid) (PLA) thin sheath and an inner Chitosan (Cs)/Hydrolyzed Collagen (HC) channeled matrix.

PLA was dissolved at 10% w/v in acetone under magnetic stirring and then poured into a silicon mold. Glycerol (GLY) was added as plasticizer at 1%, 3% and 5% w/v. PLA, PLAGLY1, PLAGLY3 and PLAGLY5 films were obtained by solvent casting. Morphological analysis and mechanical analyses were performed. HC aqueous solutions were prepared at different concentrations (2, 3, 4, 6 % w/w); medium MW Cs was added to HC solution at different concentrations (2, 3, 4, 6 % w/w) and then glacial acetic acid was added. Six different solutions were obtained, fixing total polymer concentration at 6% w/w (Cs2HC4, Cs4HC2, Cs4HC2) and at 8% (Cs2HC6, Cs4HC4, C63HC2). Viscosity of the CsHC solutions was measured with rotational rheometer. CsHC solutions were poured into 24-well plate and subjected to unidirectional freeze-drying at -196°C. Channeled matrices were obtained and characterized by morphological, mechanical, hydration and viscoelastic properties. As for final scaffold preparation PLAGLY solution was poured into cylinder glass molds. After solvent casting, tubular empty scaffolds were obtained and filled with CsHC solution. PLA/CsHC systems were obtained as for described for CsHC alone. PLAGLY/CsHC scaffolds were characterized by means of morphological, mechanical properties and biocompatibility properties.

Porous films were obtained with pores diameter of 1-20 µm (Fig. 1a). Mechanical characterization showed that GLY increased film plasticity, especially when at 1% w/v. PLAGLY1 was selected for further study. CsHC solutions rheological analysis revealed that viscosity increases with Cs concentration and decreases with HC concentration. CsHC porous scaffolds were characterized by a 3D porous interconnected structure (Fig. 1b), with highly aligned channels of 20-70 µm. Moreover, it was observed that an increase in total polymer concentration can decrease swelling behavior and enhance scaffold mechanical properties. Finally, as for the composite tubular scaffold PLAGLY1/Cs2HC4, both outer film and inner polymeric matrix were maintained (Fig. 1c), and displayed non impaired properties, especially in terms of morphological and mechanical properties. Also, optimum biocompatibility towards Schwann cells was observed.

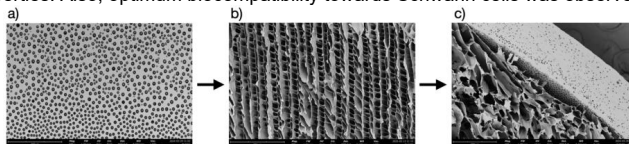


Figure 1. a) PLAGLY1, b) Cs4HC2, c) PLAGLY1/Cs4HC2.

References:

- 1) Vijayavenkataraman, S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater.* 106 54–69 (2020).
- 2) Yi, S. Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction, *Exp. Neurol.* 319, 112761 (2019).



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica



POSTER

ASSOCIAZIONI PAZIENTI

A. THE TRANSITION FROM PEDIATRIC TO ADULT HEALTHCARE: A LEAP INTO THE DARK?

Antonella Celano¹, Matteo Santopietro²

¹ Associazione Nazionale Persone Con Malattie Reumatologiche e Rare – APMARR

Aps Ets, Lecce, Italy

² WeResearch, Milan, Italy

Background:

Rheumatological diseases affect over five and a half million people in Italy and are diversified into more than 200 pathologies. Rheumatological diseases are also frequent in childhood: in fact, on average 10,000 adolescents in Italy are diagnosed with these rheumatological conditions every year, the most common being juvenile idiopathic arthritis. The transition from pediatric to adult healthcare is a critical stage in an adolescent's development.

Objectives:

Gather data from Italian caregiver of patients (14-20 y.o.) affected by a rheumatological disease and rheumatic pathology patients (16-30 y.o.) to understand: on the one hand the transition process in terms of information, on the other hand, the effects of transition on the patients' mental health and well being.

Methods:

A qualitative-quantitative survey was carried out through a questionnaire administered throughout the national territory to a sample of N = 394. The total sample was divided into two groups. Group 1: caregiver (N=308) of rheumatological patients (aged 14-20 .) who had made the transition (45,1%, N=139); caregiver of rheumatological patients (14-20 y.o.) who have not made the transition (54,9%, N=169). Group 2: patients aged 16-30 (N=86) with at least one rheumatic pathology who had made transition (83,7%, N=72) and not made the transition (16,3%, N=14). The questionnaire was made up of 33 questions, of which 30 were closed-ended and 3 were open. For the administration of the questionnaires, the CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing methodology was used. The 394 interviews were carried out from August 1 to 31, 2023.

Results:

Target 1 caregiver: more than 2 out of 10 people (total sample 24.7%, N=76; caregiver of rheumatological patients (14-20 y.o.) who had made the transition 19.4%, N=27; caregiver of rheumatological patients (14-20 y.o.) who have not made the transition 29%, N=49) declared that they did not have complete information on the transition process. **Target 2 patients:** the content analysis identifies three areas of critical issues in reference to the continuity of care: 1) bureaucratic aspects that make the transition process excessively long; 2) insufficient communication and coordination among specialist doctors (pediatricians and adult physicians); 3) emotional, psychological/empathic aspects: *"I sometimes feel like I'm left alone, left to myself".*

Conclusion:

The main obstacles that families and patients face in the transition from pediatric rheumatologist to adult rheumatologist include the lack of clear information about this process, often unstructured communication between the two doctors and the risk of interruptions in therapeutic continuity. In addition, the transition involves psychological and social challenges, such as adaptation to new medical environments and increased responsibility for one's own health. The research highlights two critical areas that make the transition particularly challenging: on the one hand, caregivers report that they often have incomplete information, on the other, people affected by rheumatological diseases in childhood, report some difficulty in dealing with specialists from communicative and empathic point of view.

References:

M Santopietro 1, A Celano 2

[1] WeResearch. Ricerche di marketing

[2] ASSOCIAZIONE NAZIONALE PERSONE CON MALATTIE REUMATOLOGICHE E RARE-APMARR APS ETS

B. DIFFICOLTÀ E BISOGNI DELLE PERSONE CON MALATTIA DI HUNTINGTON E DELLE LORO FAMIGLIE

Dr.ssa Barbara D'Alessio, Dr.ssa Giulia Giancaterino

Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH)

La Fondazione LIRH, a seguito di confronto con le Associazioni LIRH Toscana, LIRH Umbria, LIRH Friuli Venezia Giulia, LIRH Puglia, LIRH Sardegna e NOI Huntington, ha progettato una survey per indagare i principali bisogni di persone a rischio Huntington, persone affette e loro caregiver.

La survey è stata condotta online dal 30 ottobre 2024 al 30 novembre 2024. ed ha raccolto 195 risposte, di cui 20 da persone affette - 76 da persone a rischio - 99 da caregiver.

Le risposte sono pervenute da tutte le Regioni Italiane, ad esclusione di Valle d'Aosta e Liguria. Il 44,2% dei rispondenti vive al Nord - il 20,5% al Centro - il 35,3% al Sud.

I principali bisogni emersi sono legati a:

Assenza di counseling

E' necessario affidarsi a Centri che prevedono esplicitamente un percorso di counseling e rafforzare la cultura del counseling tra i professionisti sanitari che si occupano di malattie rare.

Scarsa conoscenza della malattia di Huntington da parte degli specialisti

Sono ancora troppo alte le segnalazioni di una scarsa conoscenza della malattia di Huntington, delle sue implicazioni e delle opzioni terapeutiche disponibili da parte degli specialisti e degli operatori sanitari.

Alti costi per le famiglie

Per alleviare il peso economico che grava sulle famiglie, è necessario ridurre i costi oppure dare loro maggiori risorse.

Indisponibilità di sostegno psicologico competente nel SSN

Sono carenti nel pubblico la figura dello psicologo con esperienza sulla malattia di Huntington.

Carico eccessivo sui caregiver

E' opportuno velocizzare il percorso di approvazione del disegno di legge sui caregiver familiari.

Sottovalutazione della salute mentale

La sottovalutazione dell'impatto del disturbo mentale legato all'Huntington

Mancato riconoscimento del valore delle reti di sostegno

Va valorizzato il ruolo degli Enti del Terzo Settore che offrono orientamento, informazioni, aggiornamento e sostegno.

C. BRIDGE THE GAP

D. Petruzzelli

La Lampada di Aladino ETS

D. Integlia

ISHEO

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

- **BRIDGE THE GAP** è un network multistakeholder che ha l'obiettivo di analizzare le lacune (GAP) esistenti nella presa in carico dei Pazienti con tumori del sangue in Italia, e costruire nuovi modelli di presa in carico evidence-based (BRIDGE), attraverso il coinvolgimento e collaborazione di medici, associazioni pazienti, manager sanitari e Istituzioni.
- Costruito e avviato nel 2022 da **LA LAMPADA DI ALADINO ETS** – Associazione di pazienti di riferimento su assistenza e supporto ai pazienti oncoematologici in Italia, e da **ISHEO** - Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes - Società di ricerca e consulenza focalizzata sulla misurazione di outcome sanitari e sullo sviluppo di strategie per l'avanzamento degli stessi

OBIETTIVI

Il progetto Bridge the gap ha già realizzato una serie di indagini e ricerche, e promosso dibattiti e incontri istituzionali al fine di sensibilizzare la risposta di Società Scientifiche, Istituzioni e management sanitario a colmare le lacune esistenti nella presa in carico dei pazienti.

I temi oggetto di analisi e di proposte:

- Migliorare l'Assistenza Territoriale del paziente oncoematologico
- Conciliare innovazione e accesso in onco-ematologia
- Misurare il burden amministrativo dei medici onco-ematologi
- Promuovere nuove figure professionali come supporto all'assolvimento delle administrative duties del medico ematologo
- Strutturare il supporto psicologico in ogni dipartimento di ematologia in Italia
- Promuovere la early palliative care nei pazienti con tumori del sangue

RISULTATI

Le proposte oggi avanzate:

- **ATAR** – Assistente tecnico-amministrativo di reparto (con l'obiettivo di ridurre il burden amministrativo del medico oncoematologo)
- Misure ad hoc, e previsione di relativi fondi, per **strutturazione del supporto psicologico** per tutti i pazienti con tumore del sangue
- Promuovere le **best practices** dei modelli di presa in carico territoriale del paziente oncoematologico

VALORIZZAZIONE EDITORIALE E APPUNTAMENTI ISTITUZIONALI

- **Cinque ISHEO NOTES:** documenti divulgativi redatti per Bridge the Gap 2024 con approfondimenti su 5 tematiche chiave selezionate dal Comitato Scientifico.
- **Un incontro istituzionale:** con presenza di Associazioni di Pazienti, istituzioni, medici, professori e rappresentanti di aziende per discutere di "Burden Amministrativo dei medici - Focus onco-ematologia".
- **Convegno Pubblico:** con la partecipazione di ematologi, oncologi, psichiatri e specialisti cure palliative per raccogliere testimonianze in merito alle cinque tematiche principali del progetto.
- **Articolo Sky INSIDER:** "Tumori del sangue, cinque azioni per migliorare l'assistenza dei pazienti in Italia"

<https://tg24.sky.it/salute-e-benessere/2025/02/04/tumori-sangue-trattamento-pazienti-italia>

D. PRO4All



Il valore della voce del paziente

AIOM, FAVO, UNIAMO, componenti del gruppo di Lavoro PRO4All che coinvolge anche **AIOM, FICOG, AIM e SDA Bocconi**

• DESCRIZIONE PROGETTO

Il progetto ha portato avanti uno **studio e analisi del ruolo dei PRO e PROMs** nella valutazione degli enti regolatori **EMA e AIFA**. Per **Patient Reported Outcome –PRO** si intende «qualsiasi dato sulla salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso senza l'interpretazione del clinico o di altre figure». La misurazione dei PRO avviene tramite strumenti, questionari e scale che costituiscono i **Patient Reported Outcome Measures –PROMs**. Nella ricerca clinica l'uso dei PRO e PROMs **non è omogeneo e standardizzato** e questo ne comporta minor adozione, anche quando possono offrire valutazioni aggiuntive su specifici trattamenti.

• OBIETTIVI

- Comprendere l'impatto della «voce del paziente» nella **ricerca clinica** e nei **percorsi regolatori**
- **Armonizzare e standardizzare** l'uso dei PRO e PROMs nella ricerca clinica
- Partecipazione delle **Associazioni di Pazienti ai comitati nazionali e locali** per le decisioni sulla loro assistenza (percorso e trattamento)

• RISULTATI RAGGIUNTI

- Stesura di un **Manifesto a 6 punti** come appello alle Istituzioni per includere la voce del paziente nei lavori regolatori.
- Analisi del ruolo dei PRO nei **rapporti di valutazione EMA** dal 2017 al 2022.
- Analisi della correlazione tra PRO e **classe di rimborsabilità e innovatività del farmaco** assegnate da **AIFA**
- Tra i report relativi a farmaci autorizzati con indicazioni neurologiche o oncologiche, rispettivamente il **57%** o il **51%** ha riportato l'uso di **PROM**.
- Sviluppo di un **archivio completo di PROMs in oncologia** con identificazione dei domini di outcome target

<https://www.aiom.it/manifesto-pro4all-pazienti-protagonisti-per-la-salute-di-tutti/>

PUBBLICAZIONI

- Malandrini F, Meregaglia M, Di Maio M, Pinto C, De Lorenzo F, Ciani O. "The development of an archive of patient-reported outcome measures (PROMs) in oncology: The Italian PRO4All project." Eur J Cancer. 2024 Aug;207:114161. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114161.
- Ciani O, Meregaglia M, Battaglia MA, Brichetto G, Conte A, Gasperini C, Sansone V. "Patient-reported outcome measures in drugs for neurological conditions approved by European Medicines Agency 2017-2022." Neurol Sci. 2023 Aug;44(8):2933-2937. doi: 10.1007/s10072-023-06825-6.
- Ciani O, Meregaglia M, De Lorenzo F, Perrone F, Pinto C. "Patient-Reported Outcome Measures in Oncology Drugs Approved by the European Medicines Agency, 2017-2021." JAMA Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2251564. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.51564.
- Meregaglia M, Malandrini F, Angelini S, Ciani O. "The Assessment of Patient-Reported Outcomes for the Authorisation of Medicines in Europe: A Review of European Public Assessment Reports from 2017 to 2022." Appl Health Econ Health Policy. 2023 Nov;21(6):925-935. doi: 10.1007/s40258-023-00827-3.
- Malandrini F, Borroni C., Meregaglia M., Sarra M., Ciani O. "The role of patient-reported outcomes in reimbursement decisions and drug innovation in Italy Glob Reg Health Technol Assess." 2023 Feb 9;10:12-17. Italian. doi: 10.33393/grhta.2023.2514.

PRESENTAZIONI AI CONGRESSI

- The use of patient-reported outcomes for new drugs approval in Europe: a review of European Public Assessment Reports, 13th European Conference of Health Economics, Oslo, 5-8 July 2022
- Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di approvazione e rimborso dei farmaci, XXVII Conferenza Nazionale Associazione Italiana Economia Sanitaria(AIES), Messina, 8-9 Settembre 2022,
- The Use of Patient-Reported Outcomes for New Drugs Approval in Europe: A Review of European Public Assessment Reports From 2017 to 2021, ISPOR Europe 2022, Wien, 6-9 November 2022
- The development of a comprehensive archive of patient-reported outcomes measures (PROMs) for Clinical Research and Practice in Oncology* AIES, Roma December 2023
- The development of a comprehensive archive of patient-reported outcomes measures (PROMs) for Clinical Research and Practice in Oncology* ISPOR EU, Copenhagen 12-15 November 2023
- Breast-cancer specific comprehensive archive of Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for clinical research and clinical practice in oncology: results from the PRO4All project Type: Abstract Category: Miscellaneous Authors: Anna Amela Valsecchi1, A. Servetto2, C. Benatti3, F. Giovannardi4, F. Malandrini5, M. Meregaglia5, C. Pinto4, M. Di Maio1, O. Ciani5; 1Oncology Department, University of Turin, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Molinette, Turin, Italy, 2Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples, Italy, 3Department of Oncology, Ospedale Santa Maria delle Croci, Ravenna, Italy, 4Oncology Unit, AUSL -Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia, IRCCS, Reggio Emilia, Italy, 5Center for Research on Health and Social Care Management (CERGAS), SDA Bocconi ESMO BREAST Berlin May 2024.

E. PROPlatform



PROplatform - Soluzioni
innovative per la sostenibilità
del Sistema Salute



GRUPPO DI LAVORO: AIOM, FAVO, FICOG e SDA BOCCONI

DESCRIZIONE PROGETTO

- Il gruppo PRO4ALL, costituito sin dal 2021 da rappresentanti di società scientifiche, con l'obiettivo di comprendere il ruolo della **“voce del paziente”** nella ricerca e nei percorsi regolatori, ha identificato la necessità di un'armonizzazione e una standardizzazione dell'utilizzo dei PRO e dei PROM nella ricerca clinica e ha realizzato un archivio* di tali strumenti in oncologia.
- **PROplatform** è un'iniziativa volta a creare una piattaforma online che consenta l'interrogazione e l'utilizzo delle informazioni contenute nell'archivio PRO4ALL rendendolo concretamente uno strumento utile, nei trial clinici, nella pratica clinica e nelle attività regolatorie.

OBIETTIVI

- Guidare ricercatori e professionisti nella selezione dei PROs e delle misure (PROMs) più adatte.
- promuovere un approccio centrato sul paziente nei trial clinici, nella pratica clinica e nelle attività regolatorie

RISULTATI

- Sviluppo della piattaforma user friendly accessibile da parte di clinici interessati alle patologie oncologiche, Società scientifiche e Associazioni di Pazienti.
- Lancio piattaforma tramite link che è stato inserito nei siti ufficiali di AIOM, FAVO, FICOG, SDA Bocconi e Roche.

*“The development of an archive of patient-reported outcome measures (PROMs) in oncology: The Italian PRO4All project” [https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(24\)00817-7/fulltext](https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(24)00817-7/fulltext)

F. VIVERE SENZA STOMACO SI PUÒ? SÌ!

Davide Festi, Claudia Santangelo

Associazione Vivere senza stomaco si può

L'Associazione Vivere senza stomaco si può, unica a livello nazionale, si occupa di chi vive senza stomaco per cause oncologiche.

Nata nel 2013, ha sede legale a Ferrara, è registrata al RUNTS Emilia Romagna e funziona tramite un direttivo e un comitato scientifico.

L'Associazione conta un forum, con oltre 5000 iscritti, gestito da 7 moderatori, luogo nel quale i pazienti hanno l'opportunità di confrontarsi tra pari e sostenersi a vicenda. Dal forum emergono i relativi bisogni dei pazienti che l'associazione porta all'attenzione delle istituzioni e da cui discendono le attività.

L'associazione realizza convegni divulgativi/formativi, promuove progetti di ricerca per migliorare la qualità della vita dei pazienti, promuove campagne di sensibilizzazione.

Sono stati costituiti due gruppi di lavoro, uno sulla nutrizione nel paziente gastrectomizzato e uno sul tumore ereditario/familiare (CDH1).

Sul sito (<https://viveresenzastomaco.org>) è possibile trovare molteplici informazioni ma soprattutto una sezione dedicata alle video ricette, e una sezione dedicata anche alle storie dei pazienti, particolarmente lette.

L'associazione mette a disposizione h 24 una linea telefonica e fornisce, da parte di specialisti esperti consulenze gratuite agli associati.

Vivere senza stomaco si può interagisce con diverse associazioni scientifiche operanti in campo oncologico.

L'associazione sensibilizza e dialoga con le istituzioni per la costituzione dei PDTA al fine di omogeneizzare, su tutto il territorio nazionale, il percorso di cura del paziente che vive senza stomaco.

G. PARENTS' EXPECTATIONS ABOUT SCIENTIFIC RESEARCH ON DRAVET SYNDROME

**Serena Bertoldi¹, Simona Borroni², Serpil Budak³,
Daniel Kiper⁴, Francesca Sofia⁵**

¹ Science Compass, Milan, Italy;

² Gruppo Famiglie Dravet Associazione Onlus, Milan, Italy;

³ Dravet Syndrom e.V., Markkleeberg, Germany;

⁴ Vereinigung Dravet Syndrom Schweiz, Zurich, Switzerland

PURPOSE: A survey was carried out to gather the perspectives of parents and caregivers of people with Dravet syndrome with regard to scientific research. The survey was promoted by Dravet Syndrome (DS), Gruppo Famiglie Dravet (Italy), Vereinigung Dravet Syndrom Schweiz (Switzerland) and Dravet Syndrom e.V. (Germany).

METHOD: The survey which was self-administered through SurveyMonkey, opened in March 2022 and closed on April 10, 2022. It was disseminated through the associations' websites and social media and included the following four sections: 1) interest in DS research, 2) patient involvement in basic research, 3) data sharing for research purposes and 4) clinical research.

RESULTS: 113 responses were collected. Respondents were located primarily in Italy (43%) and Germany (40%). About 27% of DS patients were between 1 and 5 years old.

All respondents stated that they are interested in learning about DS research, and primarily refer to the patient organizations for this information. When asked about what research should prioritize they ranked the following: epilepsy, molecular mechanisms of disease, intellectual disability, and SUDEP. Regarding clinical research, 52% of respondents stated that they would participate in clinical trials, with treatment safety, risks of worsening, and potential benefits identified as the most relevant information needed before agreeing to participate.

Respondents agree that the pace of research depends not only on the availability of adequate funds but also on the extent of collaborations among the various actors in the system. Finally, families are willing to share their data for research purposes, however they feel that it is extremely critical for them to be provided with timely information about the results of the research.

CONCLUSIONS: Although preliminary and partial, the results of this survey show how attentive and sensitive the patient community is to the trends in research. The need for information and transparency regarding the research results, should prompt a reconsideration of how we communicate and collaborate with families.

H. PRO4ALL PAZIENTI PROTAGONISTI PER LA SALUTE DI TUTTI

AIMS, FAVO, UNIAMO, componenti del gruppo di Lavoro **PRO4All** che coinvolge anche **AIOM, FICOG, AIM e SDABocconi ASSOCIAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA APS ETS – AISM**

Il progetto ha portato avanti uno **studio e analisi** del ruolo dei **PRO** e **PROMs** nella valutazione degli **enti regolatori EMA e AIFA**. Per **Patient Reported Outcome – PRO** si intende «qualsiasi dato sulla salute del paziente che proviene direttamente dal paziente stesso senza l'interpretazione del clinico o di altre figure». La misurazione dei PRO avviene tramite strumenti, questionari e scale che costituiscono i **Patient Reported Outcome Measures – PROMs**. Nella ricerca clinica l'uso dei PRO e PROMs **non è omogeneo e standardizzato** e questo ne comporta minor adozione, anche quando possono offrire valutazioni aggiuntive su specifici trattamenti.

OBIETTIVI

- Comprendere l'impatto della «**voce del paziente**» nella **ricerca clinica** e nei **percorsi regolatori**
- **Armonizzare e standardizzare** l'uso dei PRO e PROMs nella ricerca clinica
- Partecipazione delle **Associazioni di Pazienti ai comitati nazionali e locali** per le decisioni sulla loro assistenza (percorso e trattamento)

RISULTATI RAGGIUNTI

- Stesura di un **Manifesto a 6** punti come appello alle Istituzioni per includere la voce del paziente nei lavori regolatori.
- Analisi del ruolo dei PRO nei **rapporti di valutazione EMA** dal 2017 al 2022.
- Analisi della correlazione tra PRO e **classe di rimborsabilità e innovatività del farmaco** assegnate da **AIFA**
- Tra i report relativi a farmaci autorizzati con indicazioni neurologiche o oncologiche, rispettivamente il **57%** o il **51%** ha riportato l'uso di **PROM**.
- Sviluppo di un archivio completo di **PROMs** in oncologia con identificazione dei domini di outcome target

<https://www.aiom.it/manifesto-pro4all-pazienti-protagonisti-per-la-salute-di-tutti/>

I. PATIENT-DRIVEN COLLABORATIVE APPROACH TO ADDRESS THE CHALLENGES THAT HINDER THERAPY DEVELOPMENT IN DRAVET SYNDROME

Serena Bertoldi¹, Simona Borroni², Serpil Budak³, Daniel Kiper⁴, Francesca Sofia¹

¹ Science Compass, Milan, Italy;

² Gruppo Famiglie Dravet Associazione Onlus, Milan, Italy;

³ Dravet Syndrom e.V., Markkleeberg, Germany;

⁴ Vereinigung Dravet Syndrom Schweiz, Zurich, Switzerland

PURPOSE: Dravet syndrome (DS) is a rapidly and promisingly advancing field where, however, many unmet needs remain, for example, the impact of comorbidities on quality of life, the lack of knowledge and standards of care for DS in adulthood, or the lack of outcome measures that reflect the full spectrum of the disease. In such a context, competition, duplication of effort, and lack of consensus on a prioritized list of research questions, pose potential threats to the field and risk delaying time to new and more effective treatments.

We showcase an innovative model to engage a variety of stakeholders in a focused conversation aiming at developing a research roadmap for DS. The initiative was sponsored by Gruppo Famiglie Dravet - Italy, Vereinigung Dravet Syndrom Schweiz – Switzerland, and Dravet Syndrom e.V. – Germany.

METHOD: The work started out with a DS landscape analysis including the state of DS research, therapeutic pipeline, availability of translational research infrastructures, etc. Scientific publications on the subject matters were extracted from both Scopus and PubMed. Insights gathered from interviews with international experts were also included. The ensuing landscape document was then used as a platform to facilitate discussion among several stakeholders which took place in January 2023, during two virtual roundtables with patient's representatives, clinicians, basic investigators, industries and regulatory agencies.

RESULTS: During the two workshops, participating stakeholders reflected together around a number of open questions and arrived at some recommendations that will form the research roadmap

CONCLUSIONS: We describe an innovative model to engage a variety of stakeholders in a focused conversation to optimize research priorities and dynamics. It provides a framework for patients to become effective partners in research.

L. UN FILO PER LA VITA, LA PRIMA ONLUS AL SERVIZIO DEI PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA BENIGNA

Margherita Gregori

Segreteria Nazionale
Un Filo per la Vita Onlus A.N.A.D – IICB

Un Filo per la Vita Onlus è un'associazione che tutela e supporta pazienti con **Insufficienza Intestinale Cronica Benigna (IICB)**, una grave patologia che richiede **nutrizione artificiale parenterale**. Un Filo per la Vita – ANAD IICB è una onlus che tutela pazienti affetti da IICB (Insufficienza Intestinale Cronica Benigna) in nutrizione artificiale (parenterale). Persegue scopi diretti alla solidarietà sociale portando avanti attività di sensibilizzazione verso le istituzioni sui problemi che i pazienti incontrano. Si impegna inoltre a promuovere la conoscenza e l'informazione della IICB, a migliorare la qualità di vita dei pazienti tramite azioni di assistenza in ambito sociale, legale, medico-sanitario e psicologico

La IICB è una grave **insufficienza d'organo** dovuta alla riduzione della funzione intestinale. Per garantire la sopravvivenza è necessario effettuare una **supplementazione via venosa**. La IICB è conseguenza di malattie congenite o acquisite dell'apparato digerente.

L'associazione svolge **attività di assistenza, formazione, divulgazione e advocacy**, organizzando convegni, corsi ECM e campagne di sensibilizzazione. Le sue finalità principali includono il **riconoscimento della IICB come malattia rara**, l'omogeneità dei percorsi di cura, l'accreditamento di centri di riferimento, la tempestività di diagnosi e presa in carico, una maggiore formazione degli operatori, il supporto ai caregiver e la promozione della ricerca.

Dopo tanto impegno della Onlus teso alla concretizzazione del **riconoscimento della patologia nell'elenco delle malattie rare**, finalmente il nuovo aggiornamento dei **Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)**, attualmente in fase di concertazione tra le istituzioni, è contenuto nel DPCM che interviene su numerosi ambiti dell'assistenza sanitaria. Nel testo il Ministero della Salute ha inserito 7 nuove malattie rare che diventano esenti. Tra queste figura l'inserimento della **IICB (codice R10090)**.

L'associazione porta avanti diversi progetti, UFPV riesce a portare avanti il suo impegno grazie alle donazioni e alle collaborazioni con il mondo profit che decidono di sposare uno dei nostri progetti. Tra questi: **Pillole Formative**: Incontri formativi su NPD per pazienti affetti da IICB-SBS per informare, Formare, Sensibilizzare. **Quality Of Life**: percorso multidisciplinare teso al miglioramento fisico, alimentare, mentale e personale dei soggetti affetti da IICB e SBS. **Reti di cura e di sostegno**: supporto alla salute mentale dei pazienti, caregiver e siblings; tutor regionali per le famiglie e formazione sanitaria. **In forma on tour**: lo sport per conoscere e formare su IICB e NPD.

Il **XIV Convegno 2025** si terrà il prossimo **6 dicembre a Genova in collaborazione con l'Istituto Gaslini di Genova** «Presente e futuro nella gestione condivisa della IICB: l'unione fa la forza» e riunirà i maggiori professionisti sanitari specialisti in **IICB, SBS e NPD**.

Sostienici. Tutte le info: www.unfiloperlavita.it

M. ACCANTO AI PAZIENTI, DENTRO LE DECISIONI: IL CONTRIBUTO STRATEGICO DELLE ASSOCIAZIONI ALLA GOVERNANCE SANITARIA

Valeria Corazza

Presidente APIAFCO

Psoriasi, dermatite atopica e vitiligine non sono semplici problemi cutanei, ma patologie croniche, recidivanti e spesso invisibili nei loro effetti psicologici e sociali. La loro gestione richiede un approccio continuo, multidisciplinare e centrato sulla persona, capace di tenere conto non solo delle terapie disponibili, ma anche del vissuto quotidiano e dei bisogni non clinici dei pazienti.

APIAFCO lavora per garantire il coinvolgimento sistematico dei pazienti nella gestione della malattia e nella definizione dei percorsi di cura, contrastando al contempo disinformazione e stigma, e offrendo loro aiuto concreto nella quotidianità

Alla base delle attività dell'associazione vi è una metodologia orientata all'ascolto attivo e all'analisi strutturata dei bisogni dei principali stakeholder – pazienti, caregiver, clinici e decisori istituzionali – con l'obiettivo di intercettare gli unmet needs e trasformarli in progettualità accessibili, sostenibili e ad alto impatto sociale.

L'intervento di APIAFCO si articola lungo tre direttrici fortemente integrate:

- Advocacy, affinché le patologie e coloro che ne soffrono abbiano il giusto riconoscimento all'interno delle policies sanitarie
- Supporto diretto gratuito ai pazienti attraverso i teleconsulti dermatologici, il supporto psicologico territoriale, le consulenze legali e l'orientamento ai servizi del territorio
- Informazione e sensibilizzazione, con campagne multicanale, testimonianze dirette e una presenza attiva online e sui media tradizionali per favorire la consapevolezza dei pazienti e migliorare l'aderenza terapeutica.

Nel 2024, APIAFCO ha supportato in maniera diretta e gratuita più di 1000 pazienti attraverso i teleconsulti dermatologici, il supporto psicologico territoriale, le consulenze legali e orientandoli ai servizi del territorio. Lato advocacy APIAFCO ha preso parte a eventi istituzionali, conferenze stampa, tavoli di lavoro e incontri one to one con rappresentanti delle Istituzioni sia a livello nazionale che regionale, contribuendo in maniera decisiva all'inserimento di un farmaco nel prontuario della Regione Emilia-Romagna e alla presentazione di un Disegno di Legge recante disposizioni per il riconoscimento della psoriasi come malattia cronica. La community online ha superato 20.000 follower e le campagne di sensibilizzazione hanno raggiunto più di 7 milione di persone generando oltre 30.000 interazioni ai contenuti postati.

Questi risultati confermano il valore dell'approccio adottato: i servizi attivati, la partecipazione strutturata dei pazienti e il riconoscimento istituzionale delle istanze promosse da APIAFCO dimostrano che le Associazioni possono essere un motore di cambiamento reale e contribuire alla costruzione di un sistema salute più equo, inclusivo e orientato ai bisogni concreti delle persone.

	Mercoledì 11 giugno 14.00 - 19.00	Giovedì 12 giugno 09.00 - 13.30	Giovedì 12 giugno 14.00 - 19.45	Venerdì 13 giugno 09.00 - 13.15
SALA DEL TEMPIO	14.00 – 15.00 BENVENUTO E APERTURA DEL SIMPOSIO Keynote speech Le trasformazioni nel mondo della salute	09.00 – 11.00 SESSIONE IV HTA Regulation dal JCA al Full HTA in Italia	14.00 – 15.00 Lezione Magistrale Virus e Pandemie	09.00 – 13.00 SESSIONE XV Produzione 2025: novità e futuri sviluppi
	15.15 – 18.45 SESSIONE II Dal 4.0 al 5.0 una linea guida ed alcuni esempi pratici	11.30 – 13.00 SESSIONE V La digitalizzazione del foglio illustrativo: punto della situazione e prospettive future	15.15 – 18.45 SESSIONE X Innovazione e utilizzo delle nuove tecnologie per i Dispositivi Medici a base di sostanze in ambito MDR	
SALA DEL CASTELLO 1	15.15 – 19.00 SESSIONE I Nuovi adempimenti e casi reali nella sostenibilità del mondo farmaceutico: sfide e opportunità	09.00 – 13.00 SESSIONE VII Le nuove frontiere delle Terapie Avanzate: dalla produzione al delivery	15.15 – 18.45 SESSIONE XI Criticità e opportunità nella distribuzione dei medicinali	09.00 – 13.15 SESSIONE XVI Come si sta evolvendo il contesto farmaceutico di fronte all'introduzione di tecnologie come l'IA e i dispositivi medici digitali
SALA DEL CASTELLO 2	15.15 – 18.45 SESSIONE III Digitalizzazione, decentralizzazione, Real World Evidence: come rendere Italia ed Europa competitive in ricerca clinica	09.00 – 13.00 SESSIONE VI L'evoluzione del Sistema di Qualità Farmaceutico per la continuità del business e la prevenzione delle carenze di medicinali	15.15 – 18.45 SESSIONE XII I materiali educazionali: una gestione efficace nell'era digital	09.30 – 11.15 SESSIONE XVII Mercato e criticità nella gestione di API e eccipienti
SALA DELL'ARCO		09.00 – 11.00 SESSIONE VIII L'innovazione digitale nella ricerca, sviluppo e gestione delle produzioni speciali: opportunità e sfide	15.15 – 17.15 SESSIONE XIII Ricerca e sviluppo di nuovi approcci terapeutici in gastroenterologia: aspetti clinici, farmacologici e sociali	09.30 – 13.00 SESSIONE XVIII Tendenze e fenomeni sociali nella filiera del farmaco
		11.30 – 13.30 SESSIONE IX L'evoluzione della VALUE BASED HEALTHCARE integrata con la voce del paziente per un sistema salute "ad personam", anche attraverso il digitale	17.15 – 19.45 SESSIONE XIV Eccipienti farmaceutici funzionali e innovativi	
FOYER SALA DELL'ARCO		12.30 – 14.30 SESSIONE POSTER		



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

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

Segreteria Organizzativa
NEW AURAMEETING S.r.l.
Via Rocca D'Anfo, 7 - 20161 MILANO
Tel. +39 02 66203390
Fax +39 02 45486457
eventi@newaurameeting.it
www.newaurameeting.it

