



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

*Estensione della data di scadenza dei medicinali:  
implicazioni su inquinamento e sostenibilità ambientale*

Relatore  
Prof.ssa Morel Silvia

Candidata  
Groppi Alessia

Anno accademico 2023-2024  
Sessione estiva

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE  
“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

*Estensione della data di scadenza dei medicinali:  
implicazioni su inquinamento e sostenibilità ambientale*

Relatore  
Prof.ssa Morel Silvia

Candidata  
Groppi Alessia

Anno accademico 2023-2024  
Sessione estiva

*“Ci sarà sempre un'altra opportunità  
e una nuova forza.  
Per ogni fine c'è un nuovo inizio”*

*Che questo sia solo  
un punto di partenza*

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>1</b>
<b>1 DATA DI SCADENZA</b>	<b>3</b>
1.1 FATTORI CHE INFLUENZANO LA STABILITÀ	3
1.2 STABILITÀ FISICA	6
1.3 STABILITÀ MICROBIOLOGICA	6
1.4 STABILITÀ CHIMICA	9
1.5 STUDI DI STABILITÀ	13
1.6 STABILITÀ DEI VACCINI	22
1.7 CONTENITORI	23
<b>2 NORMATIVA RELATIVA ALLA DATA DI SCADENZA</b>	<b>25</b>
2.1 MEDICINALI CON AIC	25
2.2 PREPARAZIONI GALENICHE	26
2.3 DISTRIBUZIONE E GESTIONE DEI MEDICINALI	27
2.4 SANZIONI IN CASO DI INOSSERVANZA DELLA CORRETTA CONSERVAZIONE	29
<b>3 INQUINAMENTO FARMACEUTICO</b>	<b>31</b>
3.1 ELIMINAZIONE DEI RIFIUTI A LIVELLO GLOBALE	32
3.2 DIMENSIONE REALE DEL PROBLEMA	34
3.3 CLASSI DI MEDICINALI PIÙ UTILIZZATE NEL MONDO	35
3.4 RICICLO DEI MEDICINALI	37
3.5 NORMATIVA EUROPEA E ITALIANA SUI RIFIUTI FARMACEUTICI E SANITARI	39
<b>4 ESEMPI DI INQUINAMENTO A LIVELLO MONDIALE</b>	<b>41</b>
4.1 ASIA	41
4.2 ANTARTIDE	44
4.3 AFRICA	45
4.4 AMERICA	46
4.5 EUROPA	48
<b>5 RICICLO, PACKAGING INTELLIGENTI E TECNOLOGIE AVANZATE</b>	<b>54</b>
5.1 MEDICINA GREEN	54
5.2 RACCOLTA DIFFERENZIATA E RICICLO	55
5.3 RIMOZIONE DEI RESIDUI DALLE ACQUE REFLUE	56
5.4 PACKAGING INTELLIGENTI	59
<b>6 ESTENSIONE DELLA DATA DI SCADENZA</b>	<b>62</b>
6.1 PROBLEMI LEGATI ALLA DURATA DELLA SCADENZA	62
6.2 PROGRAMMA DI ESTENSIONE DELLA DATA DI SCADENZA	63
6.3 MODELLI ANALOGHI ALLO SLEP E STUDI INDIPENDENTI	66
6.4 PAXLOVID: UN ESEMPIO REALE	70
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>73</b>
<b>ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>77</b>

## INTRODUZIONE

Nel presente elaborato viene trattata la tematica della data di scadenza in relazione all'inquinamento farmaceutico, partendo da una domanda: *l'estensione della data di scadenza può incidere sull'inquinamento farmaceutico?*

In primo luogo si propone una discussione sulla data di scadenza dei medicinali, sia dal punto di vista tecnologico che da quello normativo; sono numerosi, infatti, i fattori che influenzano la stabilità, ad esempio la temperatura, il pH, la luce, l'ossigeno, l'interazione con gli eccipienti e il solvente.

Il concetto di stabilità non può essere attribuito al solo principio attivo, ma a tutta la forma farmaceutica, contenitore incluso che, interagendo con esso, ne può variare le caratteristiche.

Esistono diversi tipi di stabilità, tra cui fisica, microbiologica, chimica, tossicologica e terapeutica e tutte devono essere controllate affinché un medicinale possa essere messo in commercio; i test da seguire seguono dei protocolli ben collaudati contenuti nelle linee guida ICH, in modo tale che essi siano svolti nella maniera corretta e che, quindi, siano affidabili. Tutti questi studi sono finalizzati a prevedere la *shelf-life* di un prodotto farmaceutico per poter assegnare la data di scadenza. Considerando, però, che non tutte le reazioni di degradazione hanno la stessa cinetica, negli ultimi anni si sono sviluppati dei *software* che elaborano dati provenienti da reazioni con cinetiche poco prevedibili, in modo tale da stimare correttamente la stabilità.

La data di scadenza non è l'unica informazione che si può estrapolare da questi test che infatti vengono utilizzati dagli studiosi anche per comprendere a fondo le condizioni ottimali di conservazione di ogni medicinale eseguendo sia prove nel breve periodo, a temperatura ambiente e in condizioni estreme, sia nel lungo periodo, per mimare precisamente le condizioni di vita del medicinale.

Negli ultimi anni è stata posta particolare attenzione alla conservazione dei medicinali nelle varie zone del mondo, per questo l'OMS ha creato delle zone climatiche con l'utilità di focalizzare l'attenzione non solo ai climi dei Paesi sviluppati ma anche dei Paesi in via di sviluppo e in quelli che, ad oggi, rappresentano i *leader* nella produzione di prodotti farmaceutici, tra cui India e Cina.

Dal punto di vista normativo, la data di scadenza è importante per i medicinali, come evidenziato già dalla Direttiva 65/65/CEE, abrogata poi dalla Direttiva 2001/83/CE; anche le preparazioni galeniche hanno una legislazione stringente contenuta nelle Norme di Buona Preparazione della Farmacopea Ufficiale, così come la distribuzione dei medicinali, regolamentata dalle Linee guida sulle Buone Pratiche di Distribuzione, per garantire che la stabilità sia preservata anche in questo anello della catena.

Successivamente verrà valutato il duplice problema dell'inquinamento farmaceutico dovuto all'uso dei medicinali e allo smaltimento di medicinali non più utilizzabili o scaduti. In un mondo sempre più direzionato a opzioni ecologicamente sostenibili, ci si chiede se la data di scadenza possa influire sull'inquinamento dovuto ai medicinali e agli impianti di

trattamento delle acque reflue che sono, nella maggior parte dei casi, inefficienti nel trattare i residui farmaceutici con il risultato di avere questi contaminanti nelle acque di fiumi, laghi e mari.

Si valuterà il problema dello smaltimento dei rifiuti farmaceutici non sempre corretto e l'utilizzo sempre maggiore di tante classi di medicinali, soprattutto antibatterici, antidepressivi e antinfiammatori. Inoltre il riciclo, ad oggi, non è un'opzione valida, in quanto i medicinali vengono solamente inceneriti.

Il problema verrà analizzato nei diversi continenti per stabilire se il problema è realmente esteso, anche in parti del mondo poco accessibili, ad esempio l'Antartide.

Si analizzeranno quali potranno essere i possibili miglioramenti con sforzi condivisi, sia da parte dei cittadini, che delle aziende e dei Governi. Infatti, bisognerebbe attuare cambiamenti che richiedono grandi investimenti di tempo e di denaro, ma anche soluzioni facilmente attuabili, come il corretto smaltimento dei rifiuti.

Infine è intenzione esaminare l'estensione della data di scadenza come possibile soluzione complementare a quelle già citate; nel 1986 fu creato negli USA un programma apposito, chiamato *Shelf Life Extension Program*; con questi ed altri studi indipendenti proveremo a capire se l'estensione sia un'utopia o se il limite di 5 anni, imposto dalla legge, sia realmente corretto per la sicurezza del paziente.

## 1 DATA DI SCADENZA

La stabilità di un prodotto farmaceutico è definita come “il mantenimento delle proprietà e delle caratteristiche che possedeva al momento della preparazione, entro limiti definiti e nell’ambito del suo periodo di conservazione ed utilizzo (*shelf life*)”; si vuole quindi mantenere qualità, efficacia e sicurezza. [1]

Dalla stabilità si passa a definire la data di scadenza che è una data entro cui il medicinale è valido, cioè un intervallo di tempo entro cui mantiene le proprie proprietà e caratteristiche inalterate; la stabilità, ad oggi, si definisce come il tempo in cui la concentrazione non si riduce oltre il 10% del suo valore iniziale come principio attivo; la perdita di un principio attivo (sotto al 90%) è segno di una qualità inaccettabile.

La data deve essere indicata sia sulla confezione primaria che su quella secondaria, se presente, con le diciture: “scadenza”, “data di scadenza” o “scade il”; solitamente sono indicate le cifre relative al mese e all’anno. Ovviamente questa data fa riferimento al prodotto correttamente conservato, cioè come indicato sulla confezione o nel foglietto illustrativo; spesso vengono riportate scritte come “conservare in frigorifero” o “non superare le temperature di 25°C”. Le condizioni di conservazione valide per ogni medicinale sono di evitare la luce solare diretta, l’umidità eccessiva e non esporre il prodotto a fonti di calore. [2]

Ovviamente la valutazione della stabilità non può limitarsi solo alla concentrazione di principio attivo, ma è un concetto molto più ampio; in particolare, si fa riferimento alla stabilità chimica, fisica, microbiologica, terapeutica (cioè l’effetto terapeutico deve rimanere invariato) e tossicologica (non ci deve essere un aumento di tossicità nel medicinale).

Inoltre, bisogna considerare che questi aspetti non riguardano solo il principio attivo, ma tutta la forma farmaceutica, quindi per determinare la data di scadenza bisogna considerare anche gli eccipienti, la tecnologia di produzione, la distribuzione, la conservazione, il contenitore utilizzato e la chiusura; questo perchè qualsiasi modifica può rendere il medicinale inefficace o addirittura pericoloso, per esempio l’alterazione della biodisponibilità può causare una modifica dell’adsorbimento, la perdita di uniformità del contenuto che si traduce in inefficacia di alcune forme farmaceutiche (FF) come le sospensioni e la perdita della sterilità che causa deterioramento del medicinale e possibili infezioni al paziente con gravi danni alla salute, come in caso di formazione di metaboliti tossici. [3, 4]

### 1.1 FATTORI CHE INFLUENZANO LA STABILITÀ

Durante la produzione di un medicinale ci sono diversi fattori da tenere in considerazione per far sì che il prodotto farmaceutico finito sia il più possibile stabile, in modo tale da diminuire la degradazione.

Uno dei fattori più importanti è la temperatura perché influenza la cinetica delle reazioni e, nella maggior parte dei casi, ne aumenta la velocità di degradazione e per questo motivo per alcuni medicinali è richiesta la conservazione in frigorifero (2°-8°C).

Il problema si pone soprattutto durante il trasporto, sulle ambulanze per esempio, ma anche durante la conservazione nelle farmacie e al domicilio del paziente; per questo motivo è molto sconveniente creare formulazioni che siano stabili a temperature molto basse, come quelle di un congelatore, sia dal punto di vista logistico che economico.

Si deve considerare, inoltre, che per i prodotti conservati in congelatore è richiesto lo scongelamento prima dell'uso, dinamica che può degradare il principio attivo e per questo motivo si sviluppano, nella maggior parte dei casi, forme farmaceutiche che siano stabili alla temperatura ambiente o, al massimo, in frigorifero.

Un altro fattore che influenza la stabilità è la scelta del solvente; la velocità di reazione dipende infatti dalla costante dielettrica, che determina la polarità. La scelta non ricade però solo su questo aspetto, perché un solvente deve anche mostrarsi sicuro, cioè non tossico e compatibile con gli altri costituenti della forma farmaceutica.

I solventi sono divisi in classi in base alla loro tossicità:

- classe 1: da evitare nella formulazione di un medicinale perché molto tossici (ad esempio cancerogeni o tossici per l'ambiente);
- classe 2: da limitare nella formulazione di un medicinale perché sospetti di tossicità;
- classe 3: da utilizzare perché non tossici.

L'acqua è il solvente più utilizzato perché più sicuro e più compatibile, però aumenta il rischio di idrolisi; per questo motivo, per aggirare il problema, nel caso di formulazioni iniettabili e di sciroppi di principi attivi instabili (penicilline ad esempio) si preferisce formulare polveri liofilizzate e farle ricostituire con soluzione salina (soluzione 0,9% NaCl m/V) o acqua al momento dell'uso; ne è un esempio lo sciroppo di amoxicillina e acido clavulanico, che viene commercializzato come polvere per sospensione orale da ricostituire al momento dell'utilizzo e da conservare in frigorifero per massimo 7 giorni. [5]

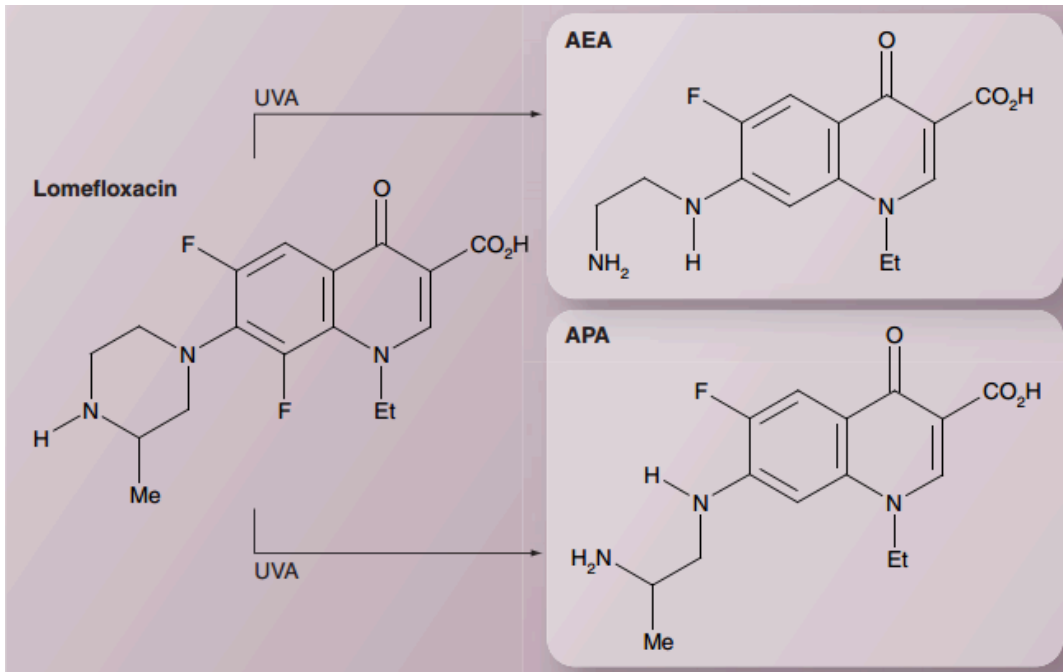
Un altro fattore importante è il pH, che influenza la stabilità per la presenza di ioni OH<sup>-</sup> e H<sup>+</sup> che fungono da catalizzatori acidi e basici, aumentando la velocità di degradazione.

Il pH influenza anche il grado di ionizzazione di una molecola e questo varia la velocità di degradazione. [5] Per esempio telmisartan e ibuprofene formano dei metaboliti che si idrolizzano rapidamente nel plasma. [6]

Anche la luce e l'ossigeno influenzano la degradazione, in particolare nelle reazioni di fotodegradazione e ossidazione, processi spiegati nel dettaglio nel capitolo 1.4 di questa tesi. Per capire se una molecola è sensibile alla luce solitamente viene esposta a radiazioni UV-A con lunghezze d'onda di 320-400 nm; le strutture più sensibili sono alcheni, composti aromatici ed eteroaromatici. Per questo motivo è abbastanza comune nelle aziende farmaceutiche utilizzare dei filtri UV per evitare questi problemi di stabilità.

Un esempio di degradazione causata dalla luce è rappresentato dalla lomefloxacin, un antibatterico della famiglia dei fluorochinoloni; i risultati dei test dimostrano che l'esposizione può causare una riduzione del principio attivo fino al 50%, con la formazione dei metaboliti (AEA e APA) illustrati in figura 1. [6]



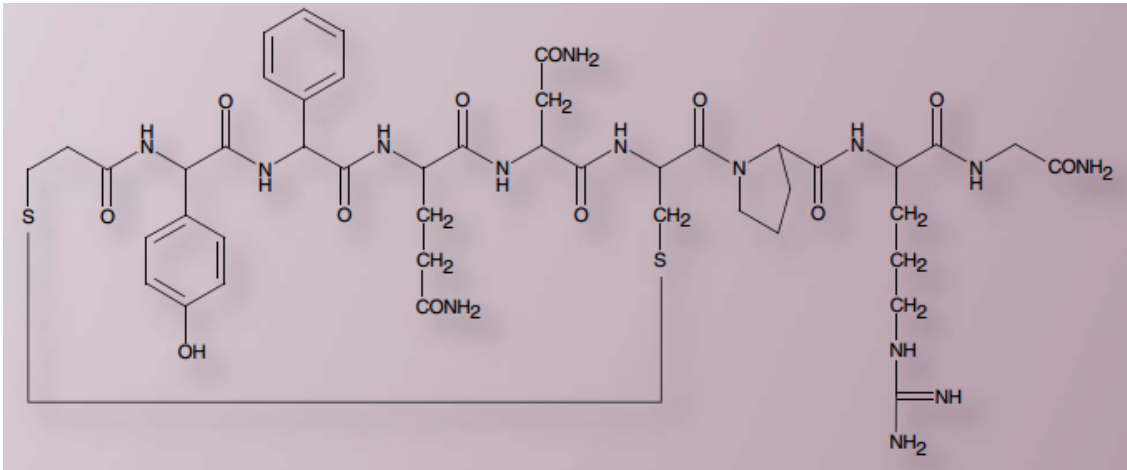


**Figura 1:** metaboliti formati dall'esposizione della lomefloxacina alla luce [6]

Anche le grandi molecole sono soggette ai processi di degradazione per quanto riguarda le variazioni di temperatura, pH e degradazione enzimatica. Il loro comportamento a questi fattori, però, è più vario rispetto alle molecole più piccole, ragion per cui vengono prese precauzioni aggiuntive. Ad esempio l'ormone paratiroideo (PTH), che viene utilizzato in terapia, è molto suscettibile all'idrolisi da enzimi proteolitici.

Un approccio sovente utilizzato per la stabilizzazione di queste grandi molecole è la peghilazione, cioè l'aggiunta di molecole di polietilenglicole (PEG); questa tecnica è già utilizzata per aumentare la stabilità dell'insulina.

Un altro approccio sviluppato dalla tecnologia e dalla chimica farmaceutica è la sostituzione del legame peptidico per aumentare la stabilità delle proteine agli attacchi di esopeptidasi ed enzimi proteolitici; ne è un esempio la desmopressina, farmaco sintetico derivato dalla vasopressina, prescritto in caso di diabete insipido centrale ed enuresi notturna; le modifiche atte ad aumentare la stabilità alle carbossipeptidasi sono rappresentate in figura 2; in particolare è avvenuta la sostituzione di D-arginina in L-arginina, l'ammidazione del C-terminale e la protezione dell'N-terminale con acido mercaptopropionico e la formazione di un ponte zolfo-zolfo tra lo zolfo terminale e la cisteina.



**Figura 2:** modifiche strutturali della desmopressina [6]

## 1.2 STABILITÀ FISICA

La stabilità fisica è il mantenimento delle proprietà fisiche di un medicinale, cioè aspetto, proprietà organolettiche, caratteristiche di disgregazione, dissoluzione, uniformità, solubilità. [1]

Ogni forma farmaceutica ha dei problemi di stabilità fisica differenti, ad esempio le creme possono andare incontro a rottura dell'emulsione o a riduzione della viscosità, con conseguente aspetto sgradevole, prodotto non uniforme e caratteristiche di applicazione scadente; nelle forme farmaceutiche solide si può avere disgregazione della FF, cambiamento polimorfico e rottura del rivestimento e, se il rivestimento ha funzione di protezione dal pH acido dello stomaco (come nel caso di compresse gastroresistenti), si avrà una riduzione dell'efficacia del medicinale.

Nel caso di prodotti liquidi i problemi sono vari, dal sequestro del principio attivo da parte del contenitore alla precipitazione del principio attivo nel caso delle soluzioni. Tutto questo può far variare il pH, aumentare la contaminazione microbica, ridurre l'efficacia e dare un cattivo aspetto alla formulazione. [5]

La variazione dell'aspetto può anche tradursi in un vero e proprio cambiamento della forma fisica, quindi un solido che diventa liquido, come nel caso di sostanze igroscopiche) e deliquescenti, o da liquido a solido, nel caso della precipitazione di un componente. [1]

## 1.3 STABILITÀ MICROBIOLOGICA

La stabilità microbiologica è la capacità del preparato di limitare la proliferazione microbica o di mantenere la sterilità.

La crescita microbica è favorita in ambiente acquoso e con pH non troppo estremi (tra 3 e 9); la contaminazione può provenire dalle materie prime utilizzate nella preparazione della

forma farmaceutica, ma anche svilupparsi durante la fase di lavorazione o durante l'utilizzo del prodotto stesso.

La Farmacopea Europea (Ph Eur) e quella italiana (FU) fanno molta attenzione a questo aspetto, dividendo i prodotti in 4 categorie; la categoria 1 comprende le preparazioni obbligatoriamente sterili, anch'esse divise in classi, tra cui preparazioni parenterali la cui dispensazione avviene con siringhe monodose o in contenitori di vetro o plastica con chiusura ermetica, preparazioni per irrigazione, cioè preparazioni acquose sterili di grandi volumi per irrigare le ferite, preparazioni oftalmiche, cioè da utilizzare sulla congiuntiva, nel sacco congiuntivale o nel bulbo oculare e preparazioni intramammarie ad uso veterinario. La categoria 2 comprende le preparazioni non obbligatoriamente sterili per uso topico, nel tratto respiratorio e cerotti transdermici in cui il numero totale di microrganismi aerobi vivi è  $10^2/g$  o mL al massimo, di cui enterobatteri e gram negativi massimo  $10/g$  o mL. Nei cerotti il numero massimo è sempre  $10^2/g$  o mL, ma è vietata la presenza di gram negativi; inoltre per tutti i medicinali della categoria è richiesta assenza di *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Ci sono poi le preparazioni non obbligatoriamente sterili somministrate per via orale e rettale (3A) e preparazioni somministrate per via orale contenenti materiali di origine naturale per le quali non è possibile un pre-trattamento antimicrobico (3B); è ammessa la contaminazione superiore a  $10^3$  microrganismi vivi/g o mL. In entrambi i casi è richiesta assenza di *Escherichia coli*. Infine i medicinali a base di piante costituiti da una o più droghe vegetali divisi in medicinali ai quali viene aggiunta (4A) e non viene aggiunta (4B) acqua bollente prima dell'uso: nel primo caso è ammessa una contaminazione di  $10^7/g$  o mL per i batteri e  $10^5/g$  o mL per i funghi, oltre che massimo  $10^2/g$  o mL per *E. coli*; nel secondo caso i valori massimi sono  $10^5/g$  o mL batteri,  $10^4/g$  o mL funghi e assenza di *E. coli* e *Salmonella*. [7]

Per verificare la sterilità richiesta nella categoria 1 a livello europeo si utilizza il LAS (livello di assicurazione di sterilità), cioè la probabilità di trovare un elemento non sterile deve essere 1 ogni milione di unità. Il controllo viene effettuato con due tecniche, la filtrazione su membrana e la semina diretta; nel primo caso si filtra il campione attraverso una membrana i cui pori non possono superare i  $0,45 \mu m$ , mentre con la semina diretta il campione è immerso nel terreno di coltura, che solitamente è il terreno all'idrolisato di caseina e di soia, si incuba almeno per 14 giorni a  $30-35^\circ C$  e poi si verifica l'eventuale crescita.

Un altro saggio indispensabile per la produzione di medicinali iniettabili, ma anche dispositivi medici e materie prime, è la ricerca di endotossine batteriche, cioè dei costituenti della parete dei batteri Gram negativi, i lipopolisaccaridi (LPS); queste sostanze sono pirogene e causano, quindi, febbre, infiammazione, necrosi dei tessuti e in casi molto rari anche shock e morte. Il problema principale è la dimensione ridotta, che permette loro di passare attraverso i filtri sterilizzanti e la loro resistenza al calore.

Per verificarne l'assenza si utilizzava l'iniezione nel coniglio, in quanto è un animale molto sensibile agli LPS, ma ad oggi si è sviluppata una prova più attendibile e più sostenibile, il Limulus test o LAL test che utilizza una soluzione di lisato di amebociti di *Limulus polyphemus* a contatto con il campione da analizzare sfruttando la proprietà di questo composto di gelificare o cambiare colore in presenza di LPS. [7]

Per aumentare la stabilità microbiologica nella maggior parte delle preparazioni sono aggiunti i conservanti, cioè degli eccipienti che riducono la proliferazione dei microrganismi; quando si prepara una forma farmaceutica è importante tenere in considerazione che non tutti hanno la stessa efficacia per ogni classe di microrganismo, per esempio l'acido benzoico è molto attivo su muffe e lieviti, ma non sui batteri, viceversa il fenolo. [3] Nella tabella 1 è descritta l'efficacia dei principali conservanti contro i diversi microrganismi.

<i>composto</i>	<i>concentrazione % w/v</i>	<i>attività</i>			
		<i>Gram +</i>	<i>Gram -</i>	<i>lieviti</i>	<i>muffe</i>
<b>a) Acidi di esteri</b>					
acido benzoico	0,1			++	++
acido sorbico	0,2			++	++
metil p-idrossibenzoato	0,2	++	++	+	++
propil p-idrossibenzoato	0,2	++	++	+	++
<b>b) Alcoli</b>					
alcol benzilico	1,0	++	+	+	+
alcol feniletilico	1,0	++	+	+	+
clorbutanolo	0,5	++	++	+	+
<b>c) Fenoli</b>					
clorocresolo	0,02	++	++	++	++
cresolo	0,3	++	++	++	++
fenolo	0,3	++	++	+	+
<b>d) Mercuriali</b>					
Fenilmercurio nitato	0,001	++	++	++	++
timerosal	0,02	++	++	++	++
<b>e) Tensioattivi</b>					
benzalconio cloruro	0,01	++	+	++	++

**Tabella 1:** principali conservanti utilizzati nei medicinali [8]

Il saggio per valutare l'efficacia di conservazione antimicrobica proposto dalla Farmacopea consiste nella contaminazione artificiale della preparazione contenente il conservante con un appropriato microrganismo a una certa temperatura, nel prelievo dei campioni a certi intervalli di tempo e nell'esecuzione della conta dei microrganismi. Il saggio è superato se si raggiunge una significativa diminuzione o un mancato aumento del numero di contaminanti microbici. [7, 8]

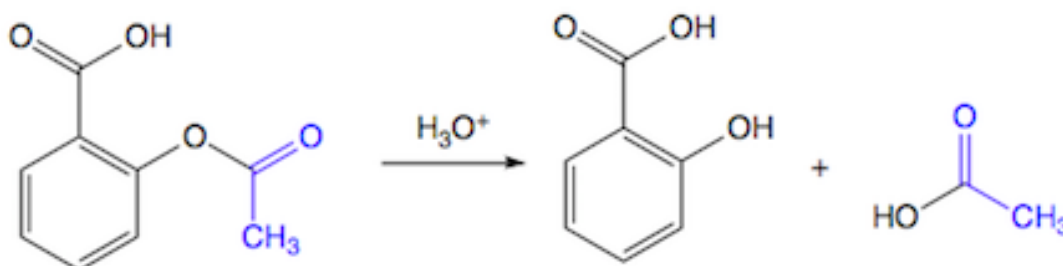
## 1.4 STABILITÀ CHIMICA

La stabilità chimica è il mantenimento dell'integrità chimica; la degradazione avviene attraverso diverse reazioni, tra cui idrolisi, ossidazione, isomerizzazione, degradazione fotochimica e polimerizzazione.

È un fattore molto limitante nella determinazione della *shelf-life* perché si può avere la formazione di specie tossiche, come nel caso della flucitosina, un farmaco antimicotico che si trasforma in una molecola citotossica, il fluorouracile; oltre alla sicurezza, l'instabilità chimica può portare a una variazione dell'aspetto e dell'attività, come nel caso dell'ossidazione dell'adrenalina. [5]

L'idrolisi avviene in presenza di acqua e a determinate condizioni di pH, temperatura, concentrazione e in presenza di sostanze che fungono da catalizzatori della reazione; può essere ionica, cioè quando sali di acidi o basi deboli reagiscono con l'acqua a dare soluzioni basiche o acide con equilibrio istantaneo o molecolare e riguarda gruppi come esteri, ammidi, nitrili, lattami. Si tratta della rottura di un legame covalente per reazione con una o più molecole di acqua. È un problema molto diffuso perché l'acqua è presente in una gran quantità di forme farmaceutiche.

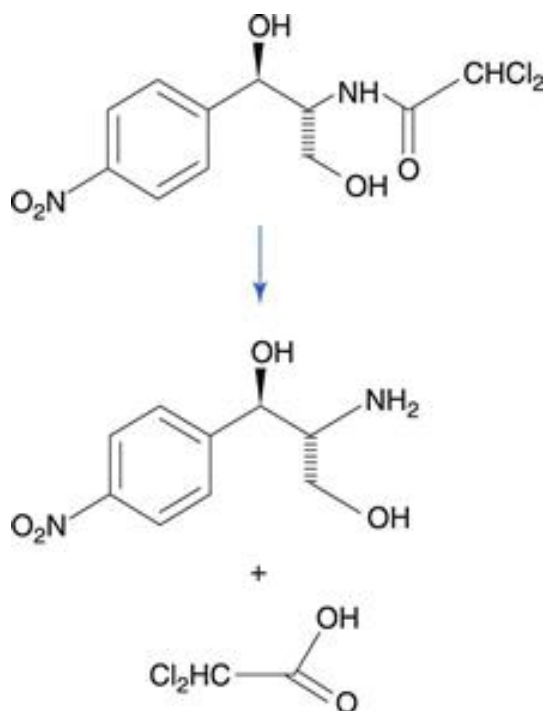
Un esempio è la degradazione dell'acido acetilsalicilico (ASA), con formazione di acido salicilico e acido acetico, come illustrato in figura 3.



**Figura 3:** idrolisi dell'ASA [5]

Per questo motivo non esistono forme farmaceutiche acquose contenenti ASA, in quanto la sua stabilità sarebbe troppo limitata.

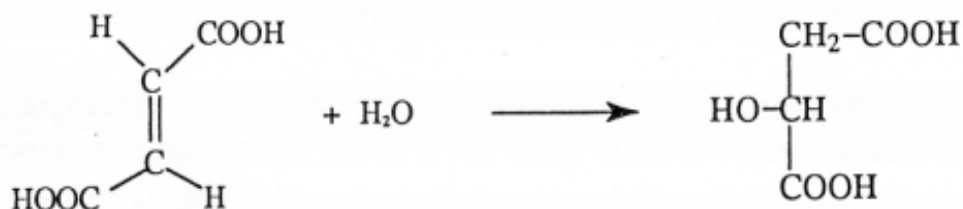
Un discorso analogo riguarda tantissime altre molecole contenenti i gruppi funzionali sopra citati, come ad esempio il cloramfenicolo, una molecola antibatterica che si degrada a 2-ammino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diolo e acido dicloroacetico, come mostrato in figura 4; per questo motivo i colliri contenenti questo principio attivo devono necessariamente essere conservati in frigorifero. [5]



**Figura 4:** idrolisi del cloramfenicolo [5]

Per ovviare a questo problema si può innanzitutto lavorare con il corretto controllo dell'umidità per ridurre la presenza di acqua, del pH tramite l'utilizzo di tamponi per raggiungere un valore in cui la decomposizione è minore, ma anche utilizzare dei tensioattivi, il cui comportamento varia in base al tipo di composto, alla sua solubilità in acqua, alla concentrazione del tensioattivo, alla lunghezza della sua catena e al tipo di idrolisi; si possono anche scegliere dei solventi diversi dall'acqua, come ad esempio etanolo, anche se non sempre l'eliminazione dell'acqua aumenta la stabilità, ma la regola generale è che i solventi polari accelerano solo le reazioni di decomposizione che formano prodotti con caratteri polari più elevati di quelli dei reagenti, viceversa con i solventi a bassa polarità; si può, inoltre, modificare la molecola per eliminare o sostituire i gruppi che normalmente reagiscono, ma, anche, produrre molecole insolubili. [3]

Un meccanismo analogo si ha con i processi di idratazione, cioè l'aggiunta di acqua a un doppio legame; un esempio è la trasformazione dell'acido fumarico in acido malico. [3]



**Figura 5:** idratazione dell'acido fumarico [3]

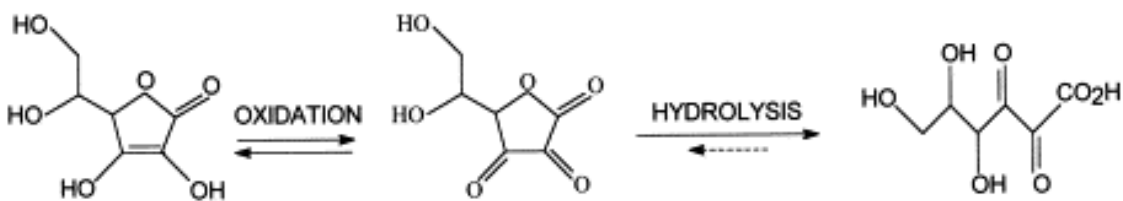
Un altro grande problema è quello dell'ossidazione, che riguarda alcoli, ammine, fenoli e sistemi insaturi. È una reazione che causa un aumento del numero dei legami

carbonio-ossigeno e una diminuzione di quelli carbonio-idrogeno, a causa di una perdita di elettroni da parte di una molecola/ione.

I fattori che favoriscono questa reazione sono la presenza di ossigeno, di luce, di alte temperature, la presenza di agenti ossidanti e di metalli pesanti; per questo motivo in fase di lavorazione e di stoccaggio bisognerebbe evitare il più possibile la presenza di ossigeno riporre le sostanze in recipienti ben riempiti e chiusi, ma anche sostituendo l'ossigeno con un gas inerte come l'azoto, utilizzare dei sistemi di protezione dalla luce, ma anche controllare temperatura e pH e aggiungere degli eccipienti antiossidanti (acido ascorbico, sodio idrosolfito, sodio bisolfito, acido nordiidroguaiaretico, butilidrossitoluene) e dei sinergizzanti che grazie alla formazione di complessi, eliminano le tracce dei metalli pesanti, come EDTA, acido citrico, acido tartarico e acido fosforico. [1]

Esistono però anche delle ossidazioni che si verificano a temperatura ambiente (autossidazione), come nel caso della trasformazione degli oli vegetali, spesso utilizzati come solventi e come emollienti o nel caso dell'acido ascorbico che si degrada ad acido deidroascorbico; è una reazione reversibile, ma il prodotto di degradazione reagisce a sua volta molto rapidamente in una reazione di idrolisi a dare l'acido dichetogulonico. La reazione è raffigurata in figura 6. [5]

L'autossidazione avviene in presenza di ossigeno atmosferico e, nel caso di grassi e oli, vi è cambiamento di colore e odore, diventando rancidi.

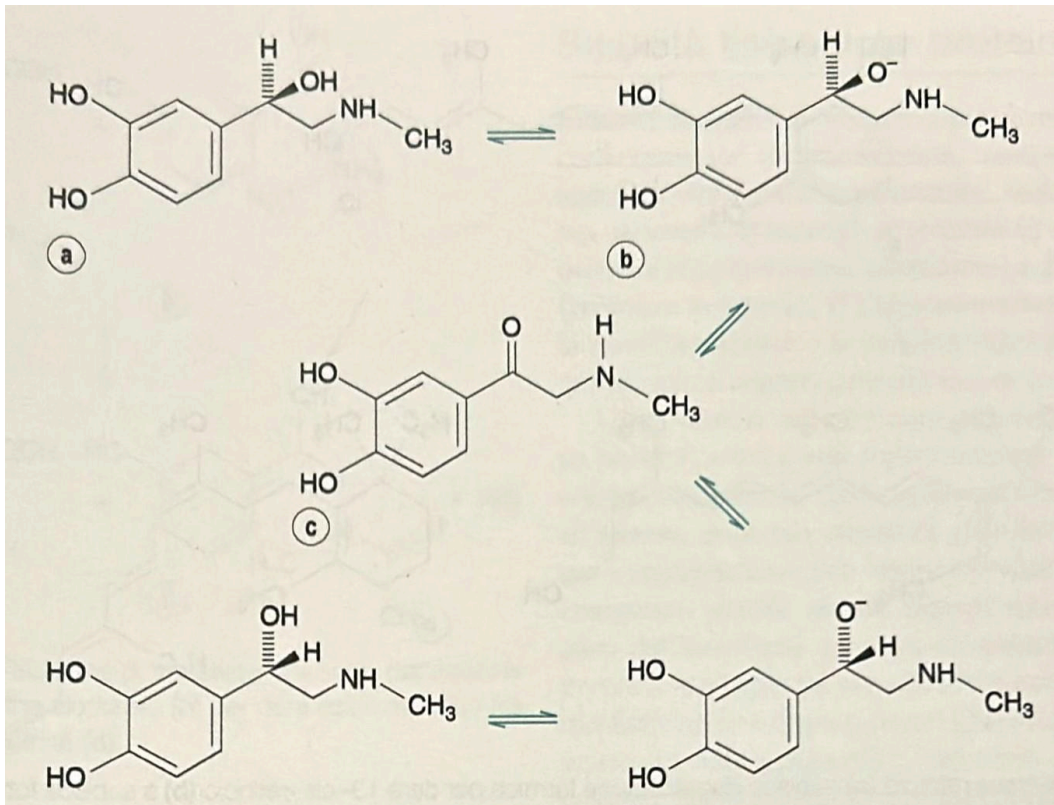


**Figura 6:** ossidazione dell'acido ascorbico e successiva idrolisi [5]

Un'altra reazione è l'isomerizzazione, cioè la trasformazione della molecola nel suo isomero (ottico o geometrico); il problema è rappresentato dal fatto che gli isomeri di uno stesso principio attivo possono non avere la stessa attività terapeutica o la stessa potenza.

La reazione solitamente è catalizzata dalla luce o dalla presenza di ioni  $H^+$  e  $OH^-$ .

Un tipico esempio di isomerizzazione ottica è la reazione dell'adrenalina in soluzione acquosa, che viene prima trasformata in anione alcolato e poi si ha la formazione dell'isomero S; il problema è che l'attività di questo isomero è inferiore rispetto a quello dell'isomero R. La figura 7 mostra tutti i passaggi che portano alla formazione dell'isomero S. [5]



**Figura 7:** isomerizzazione ottica dell' R-adrenalina in S-adrenalina [5]

L'isomerizzazione geometrica è una reazione che coinvolge gli isomeri che differiscono per la conformazione dei gruppi attorno a un doppio legame carbonio-carbonio o a una struttura ciclica; ad esempio il retinolo ha tutti i legami in conformazione *trans*, ma se non correttamente conservato va incontro a degradazione per formazione del 13-*cis*-retinolo, come mostrato in figura 8. [5]



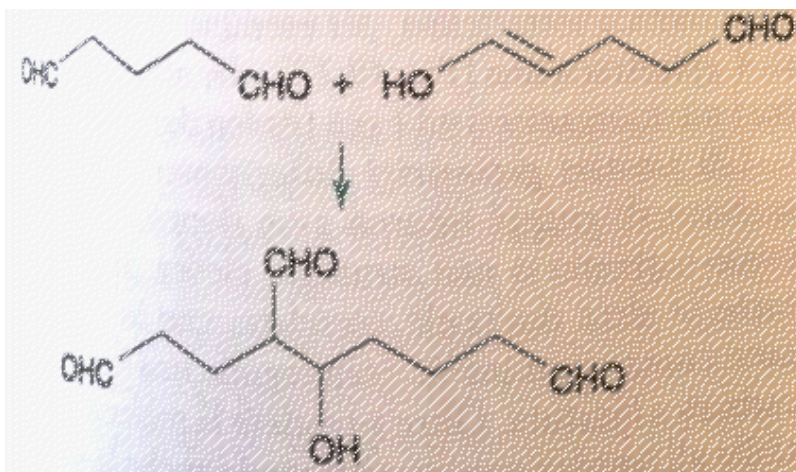
**Figura 8:** isomerizzazione geometrica nel retinolo [5]

Anche la degradazione fotochimica (o fotodegradazione) rappresenta un ostacolo nella formulazione di medicinali ed è definita come la degradazione dovuta all'assorbimento di energia luminosa a determinate lunghezze d'onda, soprattutto tra 300 e 400 nm. I gruppi più coinvolti sono composti carbonilici, fenolici, arilcloruri e nitrocomposti.

Un sistema che spesso viene utilizzato per superare il problema è l'utilizzo di vetro ambrato o di un rivestimento protettivo. [3]

Infine si ha la polimerizzazione, cioè la reazione di combinazione di due o più molecole a formare molecole più complesse; questa reazione è la principale causa di degradazione della glutaraldeide (disinfettante), come mostrato in figura 9. [5]





**Figura 9:** reazione di polimerizzazione della glutaraldeide [5]

Oltre alle reazioni appena descritte, nell'ambito della stabilità chimica bisogna citare anche l'incompatibilità tra farmaci; bisogna fare molta attenzione a evitare di formulare un medicinale con due principi attivi incompatibili. Ci sono tantissimi esempi, come le resine a scambio ionico con i farmaci acidi, perchè ne diminuirebbero la biodisponibilità, ma anche i farmaci anticolinergici e spasmolitici con il paracetamolo, per riduzione del suo assorbimento. [8]

## 1.5 STUDI DI STABILITÀ

Gli studi di stabilità sono test che vengono effettuati con l'obiettivo di definire il periodo di validità e, quindi, poter definire una data di scadenza, ma anche per poter individuare le corrette condizioni di conservazione per ogni medicinale.

La loro durata varia in base al tipo di test, da pochi mesi per gli studi di stress sul principio attivo e i test di stabilità accelerata, a qualche anno per gli studi di stabilità a lungo termine e gli studi di stabilità per verificare il periodo di validità nelle condizioni di conservazione previste dalla casa farmaceutica. Solitamente vengono effettuati su almeno tre campioni di ogni lotto. [1]

### Linee guida ICH e OMS

Le prime linee guida furono pubblicate negli anni '80 nei Paesi sviluppati e furono poi rese uniformi dal Consiglio internazionale per l'Armonizzazione (ICH) nel 1991. Lo scopo di questa armonizzazione è sempre stato quello di uniformare sia il settore normativo che quello industriale nei principali Paesi, tra cui Giappone, Stati Uniti ed Unione Europea.

Già inizialmente erano previsti studi di stabilità a lungo termine, intermedi e accelerati; le condizioni utilizzate e i tempi sono descritti nella tabella 2. [9]

Study Type	Storage condition	Minimum time period covered by data at submission
Long Term	25°C±2°C and 60% RH±5% RH or 30°C±2°C and 65% RH±5% RH	12 months
Intermediate	30°C±2°C and 65% RH±5% RH	6 months
Accelerated	40°C±2°C and 75% RH±5% RH	6 months

**Tabella 2:** tipi di studi di stabilità descritti dall'ICH [9]

Nel tempo le condizioni di studio sono state modificate più volte e un cambiamento significativo si è avuto nel 1996 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in quanto sosteneva che queste linee guida non includessero i climi estremi presenti in molti Paesi; nel tempo sono state anche estese ai prodotti veterinari.

La tabella 3 riporta i codici assegnati dalle linee guida ICH per i diversi medicinali che vengono immessi in commercio con i relativi test specifici. [10]

ICH Code	Guideline title
Q1A	Stability testing of New Drug Substances and Products (Second Revision)
Q1B	Stability testing : Photostability testing of New Drug Substances and Products
Q1C	Stability testing of New Dosage Forms
Q1D	Bracketing and Matrixing Designs for stability testing of Drug Substances and Products
Q1E	Evaluation of stability data
Q1F	Stability data package for Registration Applications in Climatic Zones 3 and 4
Q5C	Stability testing of Biotechnological/Biological Products

**Tabella 3:** codici e titoli degli studi di stabilità secondo l'ICH [10]

Il codice Q1A riporta tutti i test che un nuovo medicinale deve superare per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio; sono sia valutazioni nel breve che nel lungo periodo, con variazioni di temperatura, umidità, luce; anche il codice Q1B fa riferimento a nuovi prodotti, ma con test di fotostabilità. Q1C fa riferimento a medicinali ottenuti da principi attivi che sono già in commercio e che quindi hanno già superato i test dei punti precedenti, ma con dosaggio diverso, via di somministrazione diversa (per esempio da orale a iniettiva) o con diverso metodo di liberazione del farmaco dalla forma farmaceutica (per esempio da compresse a rilascio immediato a rilascio modificato). Q1E include i test per la determinazione della *shelf-life*, quindi la determinazione della data di scadenza, su un minimo di tre lotti. [10]

Per quanto riguarda le linee guida della categoria Q1A, si riportano le condizioni da utilizzare nei test di stabilità per i casi generali, per sostanze da tenere nel frigo e nel freezer; tutti i dati sono riportati nella tabella 4.

Study Type & Condition		Storage Condition	Time Period (Months)
General Case:	Long-term	25 °C±2°C/60% RH±5% RH or 30°C±2°C/65% RH±5% RH	12
	Intermediate	30°C±2°C/65% RH±5% RH	6
	Accelerated	40°C±2°C/75% RH±5% RH	6
Refrigeration:	Long-term	5°C±3°C	12
	Accelerated	25°C±2°C/60% RH±5% RH	6
Freezer:	Long term	-20°C±5°C	12

**Tabella 4:** parametri dei test di stabilità della classe Q1A [9]

Durante la scoperta di nuovi possibili principi attivi da immettere in commercio, il chimico farmaceutico sintetizza nuove molecole che interagiscono con il target voluto, ma queste non sono le strutture definitive; da qui, infatti, vengono sintetizzati degli analoghi con lo scopo di migliorare le sue caratteristiche, sia dal punto di vista terapeutico che di stabilità. Solo dopo aver scelto la molecola più efficace, viene formulata la forma farmaceutica e vengono condotti i vari test per l'immissione in commercio dal *team Chemistry, manufacturing, control* (CMC) formato da chimici farmaceutici, chimici analitici e chimici organici. [11]

Quindi, prima di commercializzare un medicinale sia umano che veterinario, bisogna necessariamente presentare il documento che riporta i risultati di questi studi di stabilità, le condizioni di conservazione da utilizzare che variano in base al tipo di forma farmaceutica o di principio attivo, ma anche se il farmaco è già sul mercato o no.

Le informazioni richieste sono il numero di lotti esaminati (solitamente almeno tre), il tipo di contenitore e le chiusure, l'orientamento dei contenitori in fase di stoccaggio, le condizioni di conservazione testate, tutti i parametri utilizzati e i criteri di accettazione.

Secondo le linee guida, è bene che i test vengano effettuati con il tipo di contenitore che verrà poi commercializzato, mentre per l'orientamento il test deve essere effettuato sia con la chiusura verso l'alto che verso il basso, così che si possa valutare la presenza di interazione tra il contenuto e la chiusura.

Le condizioni di conservazione devono essere selezionate in base alla zona climatica in cui il prodotto verrà commercializzato; tutti i metodi analitici utilizzati in tutti i test di stabilità devono essere validati prima dell'inizio dei test fornendo degli intervalli di accettazione. [9]

Molte case farmaceutiche, oltre a seguire le linee guida internazionali, stabiliscono anche delle procedure *standard* per garantire che gli studi di stabilità siano adatti ai loro specifici prodotti. [11]

### Test di stabilità

I test più importanti sono la prova di stress del principio attivo (*real time stability test*) che è usata per valutare l'effetto di temperatura, luce, ossigeno, pH e compatibilità con gli eccipienti previsti nella formulazione, in modo tale da avere dei risultati preliminari del comportamento del principio attivo. [1]

Si identificano, quindi, i meccanismi e i prodotti di degradazione in modo tale da sviluppare metodi analitici per comprovare la stabilità di un prodotto, detto "*stability-indicating*".[5]

I test di stabilità accelerata (*accelerated stability test*) sono degli studi in cui si aumenta di proposito la degradazione chimico-fisica del medicinale con condizioni estreme per avere un prospetto di come la forma farmaceutica si comporterà nel lungo periodo, ma in tempo relativamente breve; gli obiettivi sono quindi quelli di fornire informazioni sulle reazioni di degradazione, consentire la differenziazione delle impurità e dei prodotti di degradazione e verificare rapidamente eventuali incompatibilità con gli eccipienti.

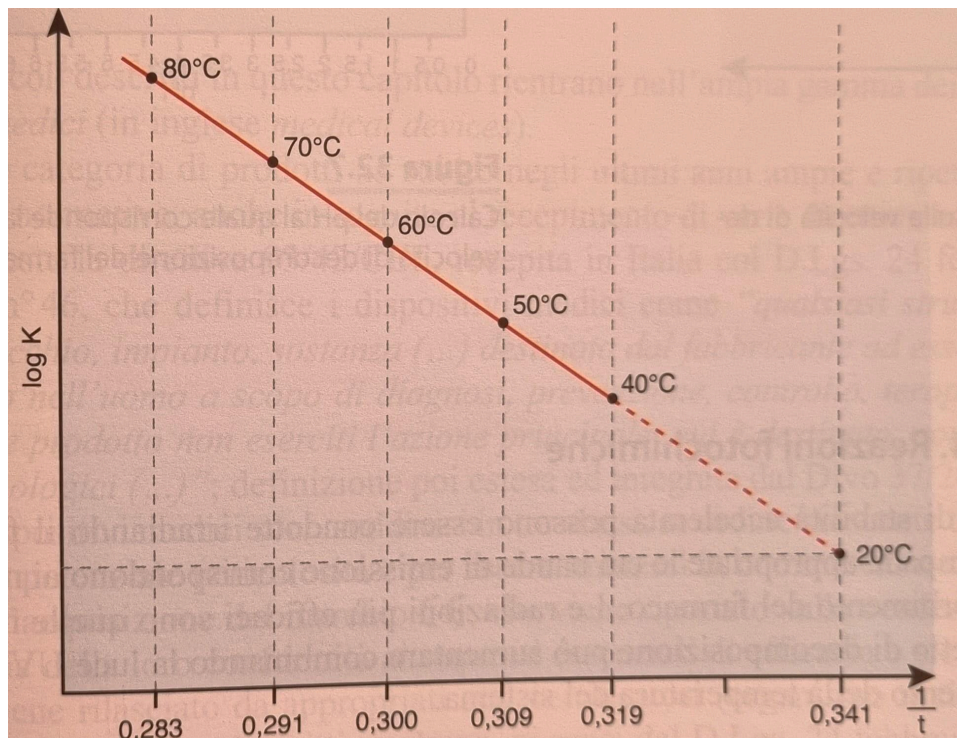
Per valutare come si comporterà nelle condizioni reali il medicinale si utilizza l'equazione di Arrhenius, in cui  $k$  è il fattore di degradazione,  $A$  è il fattore di frequenza,  $E_a$  è l'energia di attivazione,  $R$  è la costante universale dei gas (0,00831 KJ/mol) e  $T$  è la temperatura assoluta misurata in K.

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad \ln(k) = \frac{-E_a}{R} \frac{1}{T} + \ln(A)$$

I risultati ottenuti sono riportati in un grafico, in cui la temperatura (espresso come  $1/T$ ) è posta in relazione al  $\log k$ ; in questo modo si riesce a ricavare il valore della costante di velocità di reazione a temperatura ambiente. Un esempio reale di questo grafico è riportato in figura 10. Poi si applica la regola del Q10, cioè del fattore con cui aumenta la velocità di reazione in seguito a un incremento di temperatura di  $10^\circ\text{C}$ ; in questo modo si stima la shelf-life del prodotto. Solitamente questo valore è di 2, 3 o 4 perché corrisponde a un valore ragionevole di energia di attivazione. [1]

Per principi attivi termolabili e per i componenti proteici questi test sono effettuati evitando di raggiungere la temperatura di denaturazione, per evitare di avere dei risultati non statisticamente accettabili.

Oltre alla variazione di temperatura per ottenere reazioni con velocità di degradazione maggiori, si variano anche le condizioni di pH, di luce e di umidità. [10]



**Figura 10:** calcolo della costante di velocità di reazione a temperatura ambiente [3]

L'unico limite di questo metodo è una cinetica di degradazione non semplice (cioè non di ordine zero o primo) o se coinvolge cambiamenti fisici che possono rendere il modello lineare poco affidabile.

Nel tempo sono stati sviluppati, quindi, altri modelli per poter determinare la *shelf-life* in modo più preciso: uno di questi è il *Predictive Characterization Study* (PCS) che utilizza un *design* semi-empirico, valutando in modo sistematico i dati di campioni sottoposti a una serie di condizioni di conservazione per costruire dei modelli di stabilità predittiva; questo modello è accettato da molte autorità regolatorie perché è affidabile nella determinazione della *shelf-life*. [11]

I test accelerati non sono in ogni caso sostitutivi dei test a lungo termine, perché solo questi mostrano in modo preciso la reale degradazione di un prodotto nella vita reale, ma sono comunque indispensabili per poter determinare la data di scadenza prima dell'immissione in commercio.

Il test dei cicli di temperatura (*cyclic temperature stress test*) non è di routine, ma viene sovente effettuato; si immagazzina il prodotto a temperature alte e basse in modo alternato per almeno 20 volte poiché questo processo che aumenta la degradazione di alcune FF in particolare tra cui le sospensioni, le soluzioni e le emulsioni.

Gli studi di fotosensibilità sono indispensabili per valutare l'effetto della luce sulla forma farmaceutica; vengono eseguiti a temperatura di 25°C, inizialmente sul solo principio attivo, poi su tutto il medicinale utilizzando la confezione che verrà usata nella vita reale. Tramite analisi HPLC con spettroscopia di massa (MS) e un rivelatore a fotodiodi (Photodiode Array Detector: PDA) si calcola il grado di fotodegradazione.



Si hanno infine i test di stabilità a lungo termine che vengono effettuati nelle reali condizioni di temperatura e umidità prelevando dei campioni a intervalli di tempo e analizzandoli, così da ottenere delle curve di tendenza; la durata minima dei test per l'immissione in commercio è di 12 mesi.

La valutazione viene effettuata sul dosaggio del farmaco e degli altri componenti presenti nel medicinale (conservanti, tensioattivi...); possono anche essere testati il pH, le caratteristiche fisiche e la contaminazione microbiologica.

Solitamente in parallelo sono effettuati test in condizioni di umidità e temperatura superiori alla media, ma non estreme (come nei test accelerati) per avere una panoramica migliore su tutte le possibili situazioni a cui il medicinale potrà andare incontro nella vita reale.

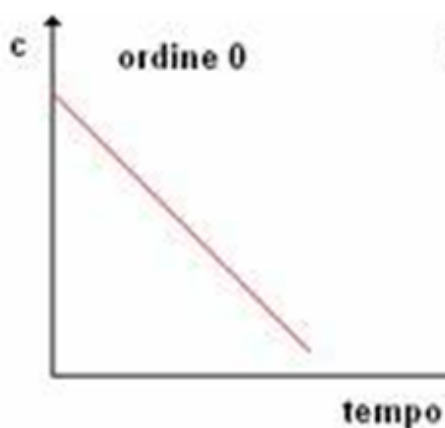
Per i test a lungo termine si adottano delle accortezze per rendere queste prove ancora più affidabili; per i prodotti liquidi la conservazione deve essere effettuata con il contenitore capovolto per evidenziare le interazioni con la chiusura.

Succede talvolta che le aziende farmaceutiche richiedano l'immissione in commercio prima della conclusione degli studi a lungo termine, con l'impegno però di fornire i risultati una volta completi. [1, 3, 5]

### **Cinetica di degradazione**

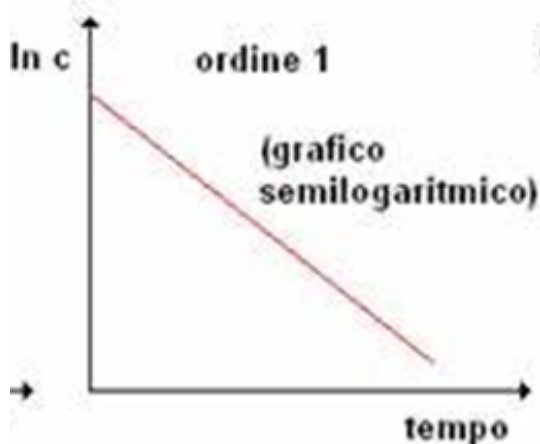
È importante capire la cinetica di una reazione di degradazione per conoscere la velocità con cui un medicinale andrà incontro all'instabilità. Esistono prevalentemente tre ordini di reazione: zero, primo e secondo.

Nelle reazioni di ordine zero la velocità è indipendente dalla concentrazione dei reagenti, quindi la quantità di materia che reagisce ( $x$ ) ha un andamento lineare in funzione del tempo ( $x=kt$ ); per questo motivo il grafico (figura 11) in cui sono riportate la cinetica in funzione del tempo, è una retta il cui coefficiente lineare è  $k$ . Il tempo di dimezzamento è direttamente proporzionale alla concentrazione iniziale dei reagenti e inversamente proporzionale alla costante di velocità di reazione. [3]



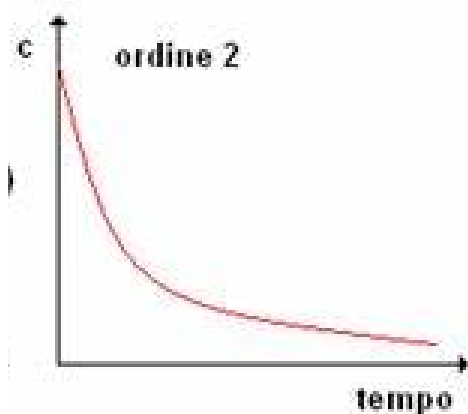
**Figura 11:** grafico della cinetica di ordine zero [1]

Nelle reazioni di primo ordine la variazione della concentrazione dei prodotti o dei reagenti è proporzionale alla concentrazione molare di un solo reagente ed indipendente da quella di altre sostanze eventualmente presenti, quindi  $dx/dt=k(a-t)$  dove  $a$  è la concentrazione iniziale del reagente a  $t=0$ . In questo caso per ottenere una retta, si utilizza il logaritmo naturale della concentrazione, come mostrato nella figura 12. Il tempo di dimezzamento è indipendente dalle concentrazioni del reagente e dipende solo da  $k$ , secondo l'equazione:  $t_{1/2}=0,693/k$ . [3]



**Figura 12:** grafico della cinetica di primo ordine [1]

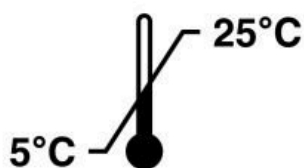
Infine, nelle reazioni di secondo ordine, “la velocità è proporzionale alla prima potenza dei due reagenti o al quadrato del singolo reagente”. Il tempo di dimezzamento sarà inversamente proporzionale alla costante di velocità di reazione e alla concentrazione iniziale dei reagenti, quindi  $t_{1/2}=1/(ka)$ , come mostrato in figura 13. [3]



**Figura 13:** grafico della cinetica di secondo ordine [1]

## Conservazione dei medicinali

A conclusione dei test di stabilità viene valutata la corretta modalità di conservazione per ogni medicinale. Solitamente sull'etichetta si trova la data di scadenza, la modalità corretta di conservazione, ad esempio “conservare al riparo dalla luce” o “conservare in luogo fresco e asciutto”, ma anche specifiche sulla temperatura, ad esempio “conservare a temperature inferiori a 30°C” o “conservare entro i 25°C”, anche accompagnato dal simbolo riportato in figura 14. Possono comparire indicazioni sulla eventuale conservazione in frigorifero (entro 8°C) oppure l'indicazione di non congelare il medicinale. [5]



**Figura 14:** simbolo della conservazione entro 25°C [8]

Tutte queste raccomandazioni nascono dalle linee guida ICH che invitano a riportare sulla confezione dei medicinali la corretta conservazione, così che il prodotto sia stabile per tutta la sua *shelf-life*; le indicazioni delle linee guida internazionali sono riportate in tabella 5. [4]

<b>Limiting factors</b>	<b>Additional labeling statement, where relevant</b>
FPPs that cannot tolerate refrigeration	“Do not refrigerate or freeze”
FPPs that cannot tolerate freezing	“Do not freeze”
Light-sensitive FPPs	“Protect from light”
FPPs that cannot tolerate excessive heat, e.g. suppositories	“Store and transport not above 30 °C”
Hygroscopic FPPs	“Store in dry condition”

**Tabella 5:** indicazioni di conservazione secondo l'ICH [4]

Per determinare la temperatura ottimale di conservazione del medicinale si utilizzano i risultati dei test nella modalità descritta in tabella 6, in cui si associano studi accelerati e a lungo periodo. [4]



<b>Testing condition under which the stability of the FPP has been demonstrated</b>	<b>Recommended labeling statement</b>
25 °C/60% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 25 °C”
25 °C/60% RH (long-term) 30°C/65% RH (intermediate, failure of accelerated)	“Do not store above 25 °C”
30 °C/65% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 30 °C”
30 °C/75% RH (long-term) 40 °C/75% RH (accelerated)	“Do not store above 30 °C”
5 °C ± 3 °C	“Store in a refrigerator (2 °C to 8°C)”
-20 °C ± 5 °C	“Store in freezer”

**Tabella 6:** condizioni dei test di stabilità per determinare la temperatura di conservazione [4]

### **Zone climatiche**

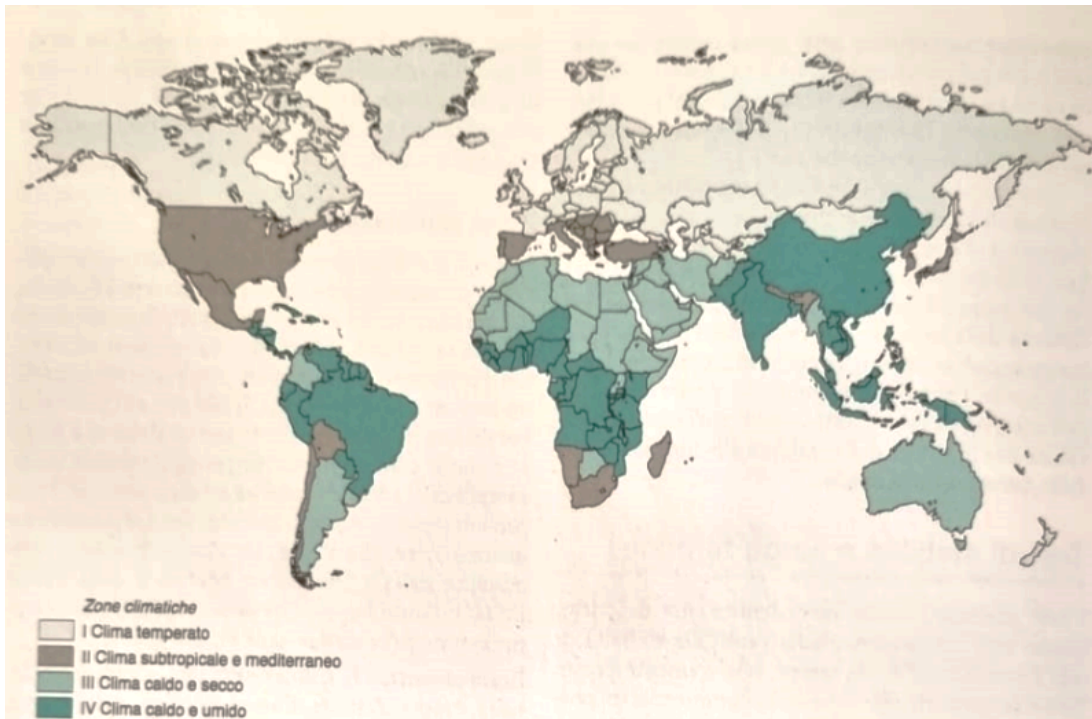
Un argomento molto importante evidenziato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità è quello relativo alle zone climatiche in quanto le condizioni di conservazione variano in base alla zona del Mondo in cui ci si trova, non solo per la temperatura, ma anche per l’umidità.

Per evitare di condurre diversi test di stabilità a lungo termine, l’OMS ha definito 4 zone in base alle condizioni climatiche, illustrate in figura 15 e nella tabella 7:

- zona climatica I: clima temperato (Canada, Nuova Zelanda, Europa settentrionale, Russia, Regno Unito);
- zona climatica II: clima subtropicale e mediterraneo (Giappone, Europa meridionale, USA, Africa meridionale, parti del Sud America);
- zona climatica III: clima caldo e secco (Argentina, Australia, Botswana; Medio Oriente, Africa settentrionale);
- zona climatica IV: clima caldo e umido (Brasile, Africa centrale, Indonesia, Filippine, Malesia).

<b>ZONA CLIMATICA</b>	<b>temperatura (°C)</b>	<b>umidità relativa (%)</b>
I	21	45
II	25	60
III	30	35
IVA	30	65
IVB (molto umido)	30	75

**Tabella 7:** condizioni dei test a lungo termine nelle zone climatiche dell’OMS



**Figura 15:** zone climatiche istituite dall'OMS [5]

## 1.6 STABILITÀ DEI VACCINI

I vaccini sono dei farmaci biologici definiti dalla F.U. come “preparazioni contenenti antigeni capaci di indurre nell'uomo una immunità attiva e specifica nei confronti di un agente infettante o una tossina o un antigene”. [7]

Sono caratterizzati da instabilità termica e questo riduce la possibilità di diffusione soprattutto in Paesi in via di sviluppo, a causa di servizi di trasporto e di stoccaggio non ideali; si stima che circa il 25% dei vaccini raggiunga la destinazione in stato degradato. Per assicurare che questi medicinali siano sicuri sono state emanate delle linee guida dall'OMS; tra i metodi per determinare la loro stabilità si trovano la cromatografia liquida, l'elettroforesi su gel, i test immunochimici e il titolo virale. Negli anni i ricercatori sono alla scoperta di metodi statistici sempre più precisi per garantire l'attribuzione della corretta *shelf-life*.

Come per tutti i medicinali, anche i vaccini devono seguire le linee guida ICH e in particolare i punti relativi ai medicinali biologici (Q5C e Q6B).

Si utilizzano i test accelerati con temperature di conservazioni elevate (25°C e 37°C solitamente) e si studiano alle condizioni reali con i modelli cinetici di ordine zero e primo; è stato osservato, però, che questi modelli sono troppo semplicistici nel contesto dei medicinali biologici, ragion per cui ad oggi sono implementati dei modelli più evoluti che combinano analisi cinetiche e statistiche avanzate. Tutto questo ad oggi è possibile grazie a dei *software* (AKTS-Thermokinetics per esempio) che processano i dati dell'equazione di Šesták-Berggren, in cui la velocità di degradazione è spiegata dalla formula riportata in figura 16. [12]

$$\frac{d\alpha}{dt} = A_1 \exp\left(-\frac{E_1}{RT}\right)(1 - \alpha)^{n_1} \alpha^{m_1} + A_2 \exp\left(-\frac{E_2}{RT}\right)(1 - \alpha)^{n_2} \alpha^{m_2}$$

**Figura 16:** velocità di degradazione secondo il modello di Šesták-Berggren [12]

Grazie al *software* è infatti emerso che i modelli cinetici utilizzati precedentemente non si adattavano correttamente ai dati sperimentali, soprattutto a temperature superiori ai 5°C. I calcoli con questi *software* sono già stati utilizzati per valutare la stabilità dei vaccini contro il morbillo, il poxvirus e il cimurro nei cani. [12]

## 1.7 CONTENITORI

Il medicinale è formato dal principio attivo, dagli eccipienti, dal contenitore e dall'etichetta; secondo il Decreto legislativo 219/2006 art.1, il confezionamento primario è il contenitore a diretto contatto con la forma farmaceutica, mentre il secondario, che può non essere presente, è quello che contiene il primario. Entrambi devono obbligatoriamente riportare la data di scadenza del medicinale.

Ogni contenitore viene testato dal punto di vista tossicologico, tecnologico e chimico, cioè vengono eseguiti dei test per assicurarsi che siano idonei come contenitori e che i materiali che li compongono non siano tossici.

L'impiego della confezione è indispensabile per la protezione del prodotto durante la conservazione, il trasporto e l'uso. [7]

Per questo motivo sono richiesti dalla Farmacopea Ufficiale dei requisiti specifici, tra cui non conferire gusto o odore, non interagire con il prodotto, garantire protezione dagli agenti esterni ed essere lavorabili dalle macchine utilizzate nelle aziende.

In base all'esigenza vengono utilizzati contenitori diversi come i monodose, i multidose, quelli ben chiusi, con chiusura inviolabile, ermeticamente chiusi e quelli a prova di bambino.

Le preparazioni ad uso parenterale devono essere contenute in vetro o altro materiale idoneo e, in particolare, deve essere trasparente, inattivo e non deve permettere nessun processo diffusivo dall'esterno all'interno e viceversa.

La Farmacopea riporta il vetro borosilicato, il vetro sodico-calcico trattato e non trattato. Per capire quale vetro è più adatto alla preparazione, vengono eseguiti dei test di resistenza idrolitica, cioè si valuta la stabilità chimica dei contenitori; in linea di massima il tipo primo viene utilizzato per preparazioni parenterali e non, il tipo secondo per preparazioni acquose acide o neutre ad uso parenterale, mentre il tipo terzo per preparazioni parenterali non acquose e polveri per uso parenterale.

Per la chiusura dei flaconcini talvolta si possono trovare degli elastomeri e bisogna fare molta attenzione all'incompatibilità tra il medicinale e la gomma, solitamente di caucciù o di gomme sintetiche come il silicone; tra i problemi principali ci sono la migrazione di principio attivo sulla gomma e la cessione di sostanze estranee dal tappo al contenuto. [7]

Se i materiali della confezioni si alterano, ci può essere una variazione della protezione del contenuto, oltre che problemi sull'identificazione del prodotto, sulla sua funzione e la sua accettabilità.

Quando si valuta il tipo di materiale da utilizzare si tiene in considerazione anche la permeabilità al vapore acqueo, cioè i “grammi di acqua trasmessi in 24 ore attraverso una superficie di 100 pollici quadrato di materiale” e la permeabilità all'ossigeno, cioè i “grammi di ossigeno trasmessi in 24 ore attraverso una superficie di 100 pollici quadrati di materiale”. I materiali plastici sono formati da polimeri, tra cui polietilene, polipropilene, polivinilcloruro, ma anche copolimeri, formati da unità monomeriche differenti, con diversa permeabilità al vapore acqueo e all'ossigeno come mostrato in tabella 9. [8]

	Permeabilità al vapore acqueo (a)	Permeabilità all'ossigeno (b)
Polietilene alta densità	0.5	120
Polietilene bassa densità	1.1	450
Polistirene	10	380
PVC	2.7	15
Polipropilene	0.4	230

**Tabella 9:** permeabilità al vapore acqueo e all'ossigeno di alcuni materiali plastici. [8]

## 2 NORMATIVA RELATIVA ALLA DATA DI SCADENZA

La stabilità dei prodotti farmaceutici è regolamentata dal punto di vista normativo; a livello europeo e italiano le norme sono state emanate per lo più dagli anni '60 in poi. Nel corso del tempo sono seguiti numerosi aggiornamenti e un'attenzione particolare è stata posta non solo per i medicinali con AIC, ma anche per i preparati galenici, sia magistrali che officinali. Le normative non fanno riferimento solamente alla produzione, ma anche alla distribuzione, conservazione e immagazzinamento, sia in farmacia che nelle grandi aziende.

### 2.1 MEDICINALI CON AIC

Nel 1965, la Comunità Economica Europea (CEE) ha emanato la *Direttiva 65/65/CEE*, recepita in Italia con il *Decreto Legislativo 178/1991* che dava tutte le definizioni in ambito farmaceutico, la documentazione per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio, ma anche indicazioni molto precise sull'etichettatura delle "specialità medicinali"; in particolare, al capitolo IV, articolo 13 si riporta: "*Sui recipienti e sulle confezioni esterne delle specialità medicinali devono essere iscritte le seguenti indicazioni*" e al comma 7 "*la data di scadenza per le specialità aventi una durata di stabilità inferiore a tre anni*". Per la prima volta è reso obbligatorio a livello europeo riportare la data di scadenza sui medicinali, anche se erano ancora esclusi tutti i prodotti molto stabili, la cui scadenza superava i tre anni.

Con le modifiche successive alla Direttiva europea e i relativi Decreti Legislativi di recepimento in Italia si è fissato il limite massimo di scadenza di un medicinale a 5 anni, indipendentemente dalla sua maggior stabilità. [14]

La Direttiva del 1965 è stata abrogata ed è stata sostituita dalla *Direttiva 2001/83/CE* del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001; questa nuova normativa riporta, in modo più dettagliato, tutte le definizioni, l'autorizzazione all'immissione in commercio, il campo di applicazione e anche le informazioni relative all'etichettatura e al foglietto illustrativo. In particolare il titolo V, articolo 54 cita: "*L'imballaggio esterno o, in mancanza dello stesso, il confezionamento primario dei medicinali reca le indicazioni seguenti*" e al comma h "*la data di scadenza in linguaggio corrente (mese/anno)*". All'articolo 55 viene fatto riferimento all'obbligatorietà della data di scadenza: "*I confezionamenti primari che si presentano sotto forma di blister recano almeno le indicazioni seguenti: [...] la data di scadenza*", ma anche "*I confezionamenti primari di piccole dimensioni, sui quali è impossibile menzionare le informazioni contenute nell'articolo 54, recano almeno le seguenti indicazioni: [...] la data di scadenza*".

Da questa nuova direttiva, quindi, se ne trae che tutti i medicinali, indipendentemente dalla loro stabilità e dal loro imballaggio, devono riportare la data di scadenza sul confezionamento primario e secondario.

L'articolo 66 fa riferimento ai medicinali contenenti radionuclidi e devono essere etichettati "*in conformità alle norme dell'Agenzia internazionale dell'energia atomica sulla sicurezza del trasporto dei materiali radioattivi*", tra le informazioni da riportare

obbligatoriamente c'è la data di scadenza, così come nei medicinali omeopatici riportati all'articolo 69. [15]

A livello italiano questa Direttiva è stata recepita dal *Decreto Legislativo del 24 aprile 2006 n. 219*, entrato in vigore nel luglio dello stesso anno; il contenuto è il medesimo della normativa europea, ma in questo caso la menzione sul contenuto del foglietto illustrativo si trova all'articolo 77, comma f “*un riferimento alla data di scadenza che figuri sull'etichetta*”, ma anche all'articolo 63 per i radionuclidi. [16]

Per quanto riguarda i medicinali veterinari nello specifico, la normativa di riferimento è il *Regolamento (UE) 2019/6*; alla sezione 4, articolo 10 si cita che “*il confezionamento primario di un medicinale veterinario contiene le informazioni seguenti*” e al comma f “*la data di scadenza nel formato mm/aaaa, preceduto con l'abbreviazione Exp*”; inoltre, all'articolo 96 si obbliga il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione a registrare diverse informazioni, tra cui la data di scadenza del medicinale; queste registrazioni sono rese disponibili alle autorità competenti ai fini dell'ispezione per un anno dopo la data di scadenza del lotto o, se tale periodo è inferiore a cinque anni, per almeno cinque anni; tali richieste sono rese obbligatorie anche per i distributori all'ingrosso, così come previsto all'articolo 101. [17]

## 2.2 PREPARAZIONI GALENICHE

Considerando l'obbligo per tutti i medicinali di riportare la data di scadenza, anche per le preparazioni galeniche la normativa si è dovuta adattare. Si distinguono le preparazioni officinali, preparate dal farmacista seguendo le indicazioni della Farmacopea Ufficiale o di una della Farmacopea dell'UE e preparazioni magistrali preparate per il singolo paziente su prescrizione medica.

La normativa a cui si fa riferimento sono le *Norme di buona preparazione* appartenenti alla Farmacopea Ufficiale per la prima volta nell'edizione XI come obbligatorie e riportate anche nella FU in vigore; questa normativa vuole garantire efficacia, sicurezza e qualità a tutte le preparazioni allestite in farmacia, tramite una documentazione ben precisa. In realtà, per andare incontro ai farmacisti che effettuano poche preparazioni e non sterili, è stato emanato il *Decreto del Ministero della Salute del 18 novembre 2003*; questa normativa è semplificata rispetto alle norme previste dalla Farmacopea.

L'etichettatura deve contenere, tra le altre informazioni, anche le indicazioni relative alla stabilità, solitamente con le diciture “validità”, “scadenza” o “data limite di utilizzo”; indipendentemente dalla normativa che la farmacia segue, la data di scadenza deve sempre essere indicata, insieme alle indicazioni di conservazione.

I fattori che influiscono nella determinazione della data di scadenza di un galenico sono la composizione, sia per quanto riguarda il principio attivo che per gli eccipienti, la compatibilità tra principio attivo ed eccipienti, la forma farmaceutica, il contenitore. In linea di massima per le preparazioni solide, liquide non acquose o idroalcoliche con un contenuto alcolico è superiore al 25% la data limite di utilizzo è di 6 mesi, mentre per le

preparazioni diverse da quelle solide, liquide acquose o con contenuto di alcol inferiore al 25%, il limite è di 30 giorni.

Per le preparazioni semisolide il maggior fattore discriminante è il tipo di confezionamento: in caso del tubetto la stabilità può arrivare fino a 6 mesi, nel caso del barattolo solitamente è 30 giorni.

Per quanto riguarda la contaminazione microbiologica, se la preparazione è sterile, la validità sarà sempre massimo di 30 giorni, mentre per le preparazioni non sterili la stabilità arriva a un massimo di 6 mesi.

In ogni caso, al di là delle linee guida, la data limite deve essere stabilita dal preparatore anche in base alla sua esperienza personale, considerando tutti i fattori che determinano la stabilità di un medicinale. [7,18]

## 2.3 DISTRIBUZIONE E GESTIONE DEI MEDICINALI

Per una corretta gestione dei medicinali stoccati sia in farmacia che nelle aziende è importante che in tutta la catena di produzione e distribuzione si rispettino regole ben precise; per questo motivo la Commissione Europea ha emanato il 5 novembre 2013 le *Linee guida sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano* (BPD), basate sull'articolo 84 della Direttiva 2001/83/CE; l'aggiornamento è stato emanato con le linee guida del 19 marzo del 2015.

In primo luogo viene specificato che ogni distributore all'ingrosso di medicinali deve necessariamente essere in possesso di un'autorizzazione di distribuzione, che obbliga a rispettare le BPD.

Il sistema di qualità deve garantire che:

- i medicinali siano acquistati, detenuti o esportati in modo conforme alle Buone Pratiche di Distribuzione,
- la responsabilità della gestione siano chiaramente definite,
- i prodotti siano consegnati al destinatario entro un congruo periodo di tempo,
- le deviazioni da procedure stabilite siano documentate e verificate,
- appropriate misure correttive e preventive (CAPA) siano adottate a correggere e prevenire le deviazioni in linea con i principi della gestione dei rischi connessi alla qualità.

Questo sistema va esteso anche al controllo di eventuali attività esternalizzate relative all'acquisto, alla detenzione, alla fornitura o all'esportazione dei medicinali con:

- la valutazione dell'adeguatezza e della competenza del contraente per svolgere l'attività e il controllo delle autorizzazioni;
- la definizione di responsabilità e dei processi di comunicazione per le attività connesse alla qualità delle parti interessate;
- il monitoraggio e la verifica delle prestazioni del contraente e la periodica individuazione e attuazione degli eventuali miglioramenti necessari.

All'articolo 1.4 "Verifica e monitoraggio" viene riportato che la direzione deve disporre di un processo formale per la verifica periodica del sistema di qualità tramite una misurazione

del raggiungimento degli obiettivi e una valutazione degli indicatori di *performance* (come CAPA, *feedback*, autovalutazioni); al termine di ogni riesame bisogna redigere un documento in maniera tempestiva per comunicare i risultati a livello interno.

La gestione dei rischi è un processo per la valutazione, il controllo, la comunicazione e la verifica dei rischi per la qualità dei medicinali e tale valutazione deve essere basata su conoscenze scientifiche e sull'esperienza relativa al processo; il livello di impegno deve essere commisurato al livello di rischio.

Al capitolo 2 e, in particolare all'articolo 2.2, si illustrano in maniera dettagliata le responsabilità del soggetto responsabile, che includono assicurare che sia mantenuto un sistema di gestione della qualità, la gestione delle attività autorizzate, la coordinazione delle eventuali operazioni di richiamo dei medicinali e la gestione delle autoispezioni. Per quanto riguarda il personale, è specificato che deve essere in numero sufficiente per la gestione di tutte le attività di distribuzione; deve essere formato sulle Buone Pratiche di Distribuzione per avere le giuste competenze prima di iniziare a svolgere le proprie mansioni.

Anche i locali e le attrezzature devono essere adeguati, così come specificato nel capitolo 3 e, quindi, per mantenere le corrette condizioni di stoccaggio; i medicinali devono essere conservati in zone separate e accessibili solo al personale autorizzato, i prodotti scaduti o falsificati devono essere immediatamente separati fisicamente dagli altri e le zone devono essere chiaramente identificate. Per le sostanze che richiedono immagazzinamento particolare (ad esempio sostanze psicotrope) bisogna fare attenzione alla normativa nazionale, mentre per i materiali radioattivi e altri prodotti pericolosi devono essere designate zone appropriate. Viene, inoltre, specificato che i locali devono essere puliti e privi di polvere o altri rifiuti e i programmi di pulizia devono essere registrati.

L'articolo 3.2.1 viene dedicato interamente al controllo della temperatura e dell'ambiente: adeguate apparecchiature e procedure devono essere applicate per controllare l'ambiente in cui sono conservati i medicinali e i fattori ambientali includono luce, temperatura, umidità e pulizia; quindi deve essere effettuata una mappatura della temperatura nell'area di stoccaggio prima dell'uso e questa mappatura deve essere ripetuta ogni volta che vengono applicate delle modifiche.

Tutte le apparecchiature usate devono essere controllate e tarate e la taratura deve essere riconducibile alla normativa nazionale; inoltre, i livelli di allarme devono essere fissati in modo adeguato e gli allarmi devono essere controllati periodicamente e tutte le attività di riparazione e taratura devono essere documentate.

Anche i sistemi informatici devono essere testati e convalidati prima dell'uso e devono avere una descrizione scritta e dettagliata del sistema, inoltre bisogna definire le procedure da seguire in caso di guasto o errore.

Per quanto riguarda l'approvvigionamento dei medicinali, al capitolo 5 viene specificato che deve essere fatto solo da persone in possesso di autorizzazione di distribuzione o di fabbricazione; occorre eseguire un'appropriata qualificazione e approvazione dei fornitori prima dell'acquisto dei medicinali e all'atto della conclusione del contratto con i nuovi fornitori il distributore deve eseguire una verifica circa l'idoneità, la competenza e l'affidabilità.



I distributori possono fornire medicinali unicamente a persone in possesso di autorizzazione di distribuzione all'ingrosso o autorizzate a fornire medicinali al pubblico.

L'articolo 5.5 è dedicato completamente a illustrare le corrette procedure di stoccaggio, tra cui la corretta pulizia dei contenitori usati per la conservazione, la protezione da fonti di luce, la corretta rotazione delle scorte, la corretta manipolazione dei medicinali per evitare rotture, contaminazioni o fuoriuscite.

Per quanto riguarda la gestione dei medicinali restituiti dalle farmacie, ci sono delle linee guida da seguire e, in particolare, possono rientrare nello *stock* solo se l'imballaggio secondario è integro, se non sono scaduti, se si dimostra che il trasporto è stato eseguito correttamente, se sono approvati da una persona di riferimento e se esiste una prova che quel prodotto è stato fornito a quel cliente in particolare; le condizioni sono ancora più stringenti per i medicinali che richiedono condizioni specifiche di temperatura.

Risulta quindi indispensabile che il trasporto sia effettuato correttamente, così come specificato nel capitolo 9 e le condizioni di immagazzinamento richieste devono essere mantenute durante tutte le fasi del trasporto, in caso di variazioni (ad esempio oscillazioni termiche) occorre informare il destinatario; i veicoli e le apparecchiature devono essere adatte, il controllo è a carico del distributore, i medicinali non vanno consegnati in luoghi diversi da quelli specificati della bolla di consegna.

Ci sono dei prodotti che richiedono condizioni particolari tra cui i materiali radioattivi per cui devono essere usati dei veicoli adatti, per i prodotti termosensibili vengono utilizzati imballaggi termici o veicoli a temperatura controllata, se vengono usati dei dispositivi refrigeranti (*cool pack*) devono essere collocati in modo che il medicinale non sia a contatto diretto con questi dispositivi. [19,20]

Nella grande distribuzione, così come in farmacia la regola base che si utilizza all'atto pratico è la rotazione delle scorte, che prende il nome di FEFO (First Expired, First Out), un principio secondo cui il primo medicinale a scadere deve essere il primo ad uscire, cioè a essere dispensato. Quando arrivano nuovi prodotti e vengono ritirati è bene che venga fatto un controllo delle scadenze per porre davanti il primo a scadere, così da evitare che i prodotti vengano lasciati in fondo al cassetto/ripiano e vadano incontro a scadenza. Nella grande distribuzione il principio è sempre lo stesso e, quindi, durante il processo di stoccaggio, i prodotti con scadenza più vicina vengono posizionati in un posto più accessibile per la spedizione.

I vantaggi del FEFO sono vari, dalla conservazione della freschezza e della riduzione degli sprechi, al migliore controllo delle scorte e alla minor obsolescenza.

Questo metodo è utilizzato in campo farmaceutico, ma anche in quello cosmetico, alimentare e chimico. [21]

## 2.4 SANZIONI IN CASO DI INOSSERVANZA DELLA CORRETTA CONSERVAZIONE

Tenendo in considerazione le linee guida e le Direttive discusse precedentemente, è chiaro che la stabilità e la data di scadenza sono punti centrali nella gestione dei medicinali e nella

normativa; per questo motivo sono state redatte anche delle norme che sanzionano coloro che non rispettano la corretta conservazione dei medicinali.

Già nel 1934 si considerava questo problema come evidenziato all'articolo 123 del TULS (Testo Unico delle Leggi Sanitarie).

Il TULS riporta *“il titolare della farmacia deve curare che i medicinali presenti in farmacia non siano guasti o imperfetti; la sola presenza in farmacia è pericolo per la salute pubblica e rappresenta un reato.”* [22]

Facendo riferimento al codice penale e in particolare all'articolo 443, viene riportato che *“chiunque detiene per il commercio, pone in commercio o somministra medicinali guasti o imperfetti è punito con la reclusione da sei mesi a tre anni e con la multa non inferiore a Euro 103,00”*.

Si tratta di un reato di pericolo in cui la salute pubblica è il bene protetto; ai fini della configurabilità del reato occorre la consapevole detenzione di medicinali imperfetti/scaduti, quindi per esempio nel caso di possesso di un numero elevato o se sono conservati in modo disorganizzato e trascurato e comunque non conforme ai doveri professionali del farmacista.

Sempre nel codice penale, all'articolo 445 viene invece sanzionata la somministrazione di medicinali in modo pericoloso per la salute pubblica e in particolare *“chiunque esercitando, anche abusivamente, il commercio di sostanze medicinali, le somministra in specie, qualità o quantità non corrispondente alle ordinazioni mediche o diversa da quella dichiarata o pattuita, è punito con la reclusione da sei mesi a due anni e con la multa”*.

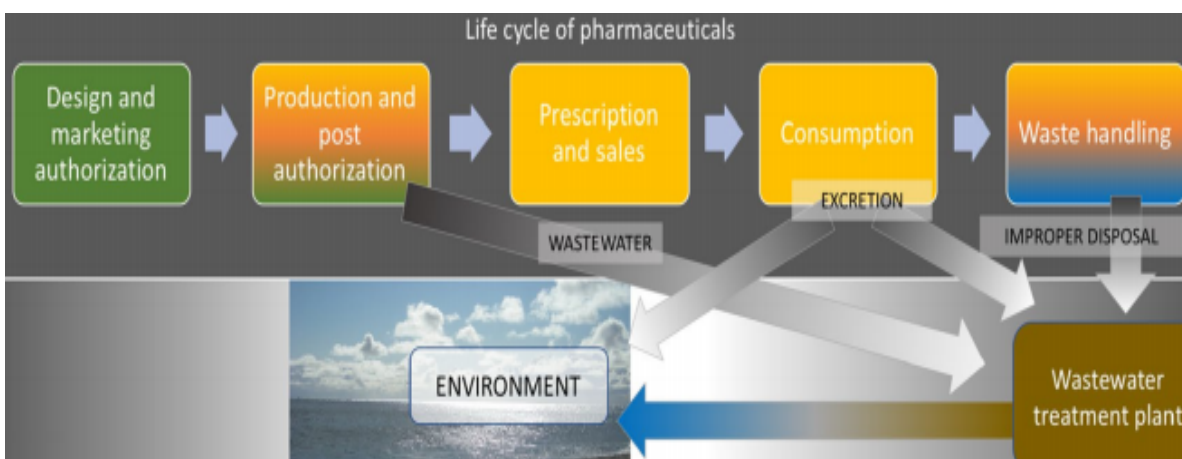
Un aggiornamento di questa normativa è stato emesso nel 2018 con la legge Lorenzin 3/2018, stabilendo le sanzioni in caso di possesso di medicinali scaduti: *“la detenzione di medicinali scaduti, guasti o imperfetti è punita con la sanzione amministrativa pecuniaria da € 1500,00 ad € 3000,00 se risulta che, per la modesta quantità di farmaci, le modalità di conservazione e l'ammontare complessivo delle riserve, si può concretamente escludere la loro destinazione al commercio”*. La detenzione di medicinali scaduti è stata depenalizzata ed è prevista la sola multa, cioè la sanzione amministrativa e non penale, se sussistono tutti e tre gli elementi appena descritti. Se, invece, non si può concretamente escludere che essi siano destinati al commercio, scatta il reato riportato nel codice penale.

[23]

### 3 INQUINAMENTO FARMACEUTICO

L'assunzione di medicinali, soprattutto nei Paesi sviluppati, è un'azione quotidiana per una grandissima fetta della popolazione, soprattutto tra gli anziani; l'inquinamento si crea quindi in tutte le fasi del ciclo di vita, come mostrato in figura 17; il ciclo di vita di un medicinale parte dal suo progetto e successiva autorizzazione di immissione in commercio, da qui viene prodotto su larga scala, contribuendo già da subito all'inquinamento, così come una volta che viene prescritto ed utilizzato. La parte finale di questo schema mostra un contributo significativo all'inquinamento in tutte le fasi, compresa l'eventuale eliminazione scorretta. [24]

Come sottolineato più volte, la data di scadenza massima per i medicinali è di 5 anni, anche per principi attivi molto stabili e questo potrebbe influire sullo spreco e sull'inquinamento farmaceutico.



**Figura 17:** impatto del medicinale in ogni fase della sua vita [24]

L'incremento nel loro utilizzo è causato da cambiamenti demografici ed epidemiologici, ma anche dallo stile di vita, dall'invecchiamento della popolazione e dalla maggiore diffusione di medicinali OTC. [25]

La tendenza è simile in ogni parte del mondo, infatti la Consumer Healthcare Products Association riporta che la vendita di medicinali OTC negli USA è cresciuta da 18,8 miliardi \$ a 35,3 miliardi \$ in 10 anni, mentre il Ministero dell'ambiente ha calcolato che la produzione globale di sostanze chimiche di sintesi è circa 1 milione di kg all'anno; di questi una grande percentuale scade o non viene utilizzato, con una stima di perdita di 1280 \$/anno per paziente nei Paesi sviluppati.

Oltre alle perdite economiche, è indispensabile ricordare l'impatto ambientale di questi sprechi; i medicinali, infatti, contengono molecole che sono attive e spesso tossiche. Per

esempio, negli USA sono stati trovati pesci intersessuali per la contaminazione di estrogeni nel loro habitat. [26]

Oltre a considerare l'enorme danno agli ecosistemi, bisogna tenere presente che la concentrazione di questi residui aumenta man mano che si prosegue nella catena alimentare, fino a ritornare all'uomo.

Tra l'altro la perdita di medicinali scaduti è ancora più uno spreco considerando i Paesi in via di sviluppo in cui mancano anche le cure essenziali. [26]

### 3.1 ELIMINAZIONE DEI RIFIUTI A LIVELLO GLOBALE

I medicinali utilizzati da uomini e animali vengono in parte metabolizzati dal fegato tramite diversi processi come glucuronazione e metilazione e, poi, eliminati; questo vuol dire che molte molecole sono ancora attive quando vengono eliminate e si riversano nelle acque reflue. In più, una grande quantità di residui sono riversati nell'ambiente per lo smaltimento errato dei medicinali nel WC o nel lavandino. [27]

È stato condotto uno studio per valutare il comportamento della popolazione nello smaltimento dei medicinali in tutto il Mondo, anche tenendo in considerazione l'indice di sviluppo umano (Human Development Index HDI: indice dello sviluppo dei Paesi da dati relativi all'aspettativa di vita, all'istruzione e del reddito lordo pro capite).

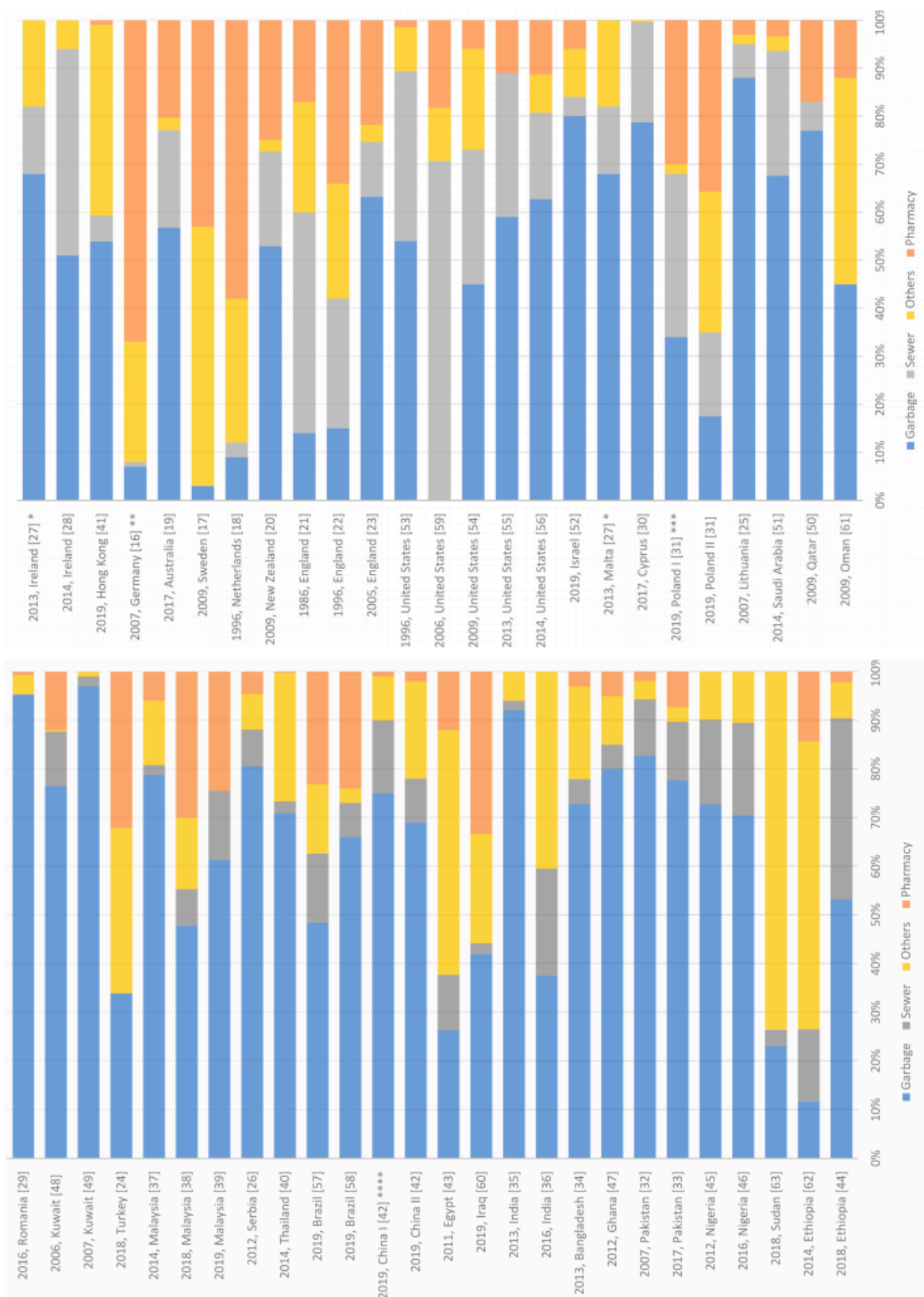
I risultati mostrati in figura 18 evidenziano le scorrette abitudini della popolazione nella maggior parte dei Paesi del Mondo a eliminare i loro rifiuti sanitari nella pattumiera insieme a rifiuti di altra natura; lo smaltimento in farmacia è una pratica poco utilizzata nella maggior parte dei soggetti intervistati. [26]

In media, nei Paesi sviluppati il dato relativo al corretto smaltimento, cioè portare i medicinali scaduti in farmacia è inferiore al 30%, con alcune eccezioni nei Paesi Bassi, Svezia e Germania.

Un dato molto interessante riguarda un'azienda privata di telecomunicazioni in Turchia (Turkcell Global Bilgi): dopo una campagna informativa è stata condotta l'indagine e ne è emerso che più del 66% ha smaltito correttamente i medicinali, quindi è importante l'informazione all'utilizzatore finale.

Globalmente è emerso che, soprattutto per le forme liquide, il metodo più utilizzato è l'eliminazione nel lavandino o nel WC e, addirittura, nei Paesi più poveri quello più utilizzato è bruciare all'aria aperta il rifiuto.

In conclusione, si può affermare che il corretto smaltimento è in linea con il valore HDI, con alcune eccezioni; infatti l'Etiopia e l'Iraq si sono dimostrati più ecosostenibili della media. I valori medi dello smaltimento dei rifiuti sanitari divisi per continente sono mostrati nella tabella 10. In Asia e in Africa il metodo più utilizzato è ancora l'abbandono dei rifiuti a cielo aperto, pratica economica, ma deleteria per l'ambiente, mentre in America la discarica è quella più utilizzata. In Europa si ha la percentuale maggiore di riciclo, ma il valore è ancora molto deludente perché non supera l'11%. [26]



**Figura 18:** comportamento della popolazione riguardo allo smaltimento dei medicinali [26]

CONTINENTE	DISCARICA	ABBANDONO DEI RIFIUTI A CIELO APERTO	RICICLO	BRUCIARE ILLEGALMENTE	ALTRO
Asia	30,9%	50,9%	8,5%	6,4%	4,5%
Africa	29,3%	47,0%	3,9%	10,6%	8,4%
Europa	27,6%	33,0%	10,7%	25,6%	4,4%
Sud America	60,5%	34,0%	3,2%	7,5%	2%
Nord America	91,1%	0%	8,1%	0%	0%

**Tabella 10:** smaltimento dei medicinali in accordo con il Global Development Research Center

### 3.2 DIMENSIONE REALE DEL PROBLEMA

Nel corso degli anni sono stati ipotizzati degli obiettivi di sviluppo sostenibile in tutto il mondo per ridurre il problema dell'inquinamento, che coinvolge anche quello farmaceutico, ma i dati mostrano un peggioramento della situazione. I residui farmaceutici sono stati rilevati ovunque, conseguenza della scarsità di legislazione in alcuni Paesi e dell'uso sempre maggiore dei medicinali. [28]

Un altro problema è che l'inquinamento farmaceutico non è considerato un problema primario in ambito ecologico soprattutto dalla popolazione che, di conseguenza, non presta la giusta attenzione allo smaltimento del prodotto una volta terminato l'uso. [29]

È stato addirittura dimostrato che le molecole chimiche di sintesi presenti nell'ambiente stanno aumentando più rapidamente rispetto alla concentrazione di CO<sub>2</sub> e alla perdita di biodiversità percepiti ad oggi come problemi ambientali maggiori; tra queste molecole di sintesi, i medicinali rappresentano una grande percentuale. [28]

Questi residui sono tossici anche su organismi non-*target* e si accumulano negli organismi della catena alimentare con notevoli danni. [30]

I sistemi di trattamento delle acque reflue non riescono ancora a rimuovere completamente i residui, che si ritrovano in acque di superficie, acque sotterranee, acque potabili, carne, pesce, piante. [25]

Infatti, la rimozione dipende dalla polarità, dalla solubilità e dalle altre caratteristiche fisico-chimiche delle molecole; bisogna anche tenere in considerazione che molte persone non dispongono di adeguati servizi igienico-sanitari (nel 2015 la stima in base ai dati ottenuti in tutto il mondo arrivava a 5 miliardi di persone). Questo vuol dire che tutti i contaminanti, compresi quelli farmaceutici si trovano nell'ambiente senza alcun tipo di eliminazione, contribuendo all'inquinamento delle acque, anche quelle potabili. [28]

Questo problema è incluso nel progetto a lungo termine dell'UNESCO 2030 Agenda for Sustainable Development. Si tratta di un documento emanato nel 2015 contenente i piani e gli obiettivi prefissati da raggiungere entro il 2030 a livello globale per ambire a un miglioramento della qualità di vita in tutti i suoi ambiti; in particolare sono stati stilati 17 punti e tre di questi riguardano l'inquinamento.

### 3.3 CLASSI DI MEDICINALI PIÙ UTILIZZATE NEL MONDO

I principi attivi sono ovviamente sviluppati sia per interagire con i target a basse concentrazioni, che per essere stabili; questo vuol dire che nell'ambiente si troveranno molecole ancora attive. I residui si trovano a concentrazioni minori rispetto a quelle terapeutiche nell'ambiente, ma gli effetti a lungo termine sono comunque presenti e ogni classe di medicinali può incidere su questa tossicità.

Uno dei problemi maggiori è causato dagli estrogeni, sia naturali che sintetici; essi impattano sulla riproduzione umana e animale, oltre ad aumentare il rischio di cancro mammario e prostatico. [25]

Gli estrogeni non sono l'unica classe di ormoni responsabili di tossicità: steroidi e ormoni tiroidei regolano funzioni importantissime come neurogenesi, differenziazione delle cellule neurogliali, controllo della riproduzione, *turnover* della mielina; per queste ragioni il sistema nervoso è un bersaglio molto sensibile alla presenza di ormoni nell'ambiente. [27]

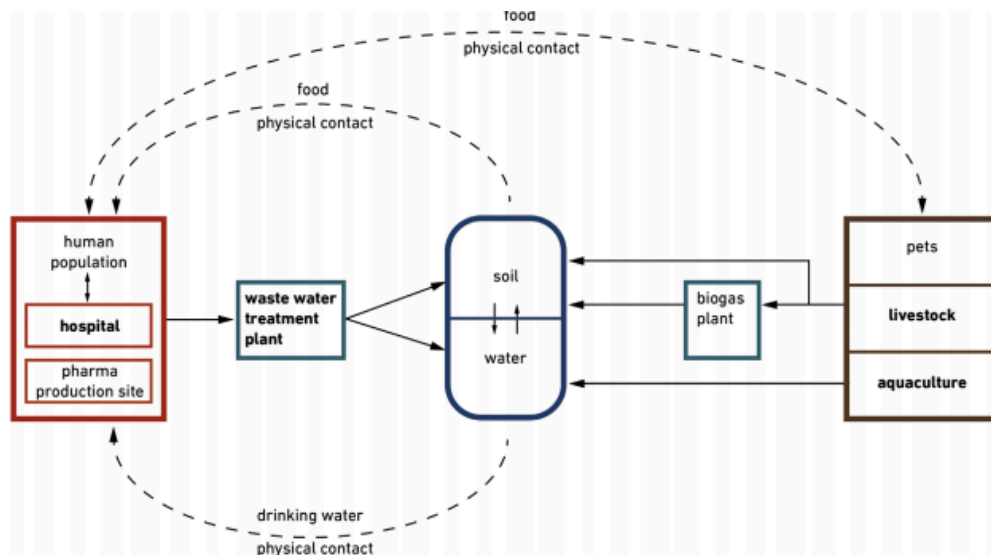
Un'altra classe molto problematica è quella degli antibatterici, trovati in acque reflue, acque di superficie, ma anche in animali acquatici, sia vertebrati che invertebrati in concentrazioni di nanogrammi e microgrammi/litro. Oltre ad alcuni effetti neurotossici come encefalopatia e neuropatia ottica, il problema principale è legato all'antimicrobico-resistenza con conseguenze molto importanti nella società moderna; le terapie con le molecole utilizzate fino ad oggi risultano sempre meno efficaci, con il rischio sempre maggiore di arrivare a un punto in cui i nostri medicinali saranno completamente inefficaci per curare le infezioni.

Secondo alcuni studi, la prospettiva nei prossimi anni è quella di un incremento di mortalità per infezioni che ad oggi sono curabili, proprio per il problema dell'antimicrobico-resistenza; nel 2050 gli esperti prevedono un tasso di mortalità maggiore per infezioni che non possono essere curate rispetto alle morti causate dal cancro.

Anche l'OMS ha previsto un'era post-antibiotici in cui le infezioni comuni potranno portare a morte per la resistenza sempre maggiore dei patogeni. Batteri come *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* e *Salmonella* stanno dimostrando resistenza ai normali farmaci antibatterici come carbapenemi, fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi.

La figura 19 mostra la diffusione degli agenti antibatterici e l'antimicrobico-resistenza, con le interazioni tra uomo, animali e ambiente. La popolazione umana, con l'utilizzo e la

produzione di medicinali, inquina le falde acquifere e, di conseguenza, alcuni residui rimangono nelle acque anche dopo il trattamento; queste stesse acque sono utilizzate per produrre cibo per gli animali e l'uomo. D'altra parte, anche gli animali che necessitano cure sono trattati con medicinali e lo smaltimento è il medesimo dei medicinali umani. Per questo motivo si sottolinea la grande interazione di animali-uomo-ambiente nella problematica dell'inquinamento ambientale causato da medicinali. [31]



**Figura 19:** schema delle interazioni uomo-animale-ambiente nel contesto dell'antimicrobico-resistenza [31]

Anche gli antidepressivi hanno mostrato tossicità di tipo genotossico, citotossico, stress ossidativo, problemi a fegato e reni e impatto negativo sul neurosviluppo umano.

L'uso in patologie come ansia e depressione è aumentato esponenzialmente dopo la pandemia da COVID-19. [25] Nei Paesi sviluppati sono tra le classi di medicinali più dispensati, con conseguente aumento di residui in acque urbane, fiumi e oceani.

Il meccanismo dei medicinali antidepressivi è legato all'alterazione del metabolismo e del rilascio di alcuni neurotrasmettitori; i residui ancora attivi conservano questo meccanismo e, un'esposizione a lungo termine, potrebbe alterare la biochimica del cervello prevalentemente di specie acquatiche. Un esempio è la fluoxetina, principio attivo del Prozac®, trovato nelle acque reflue ancora in forma attiva. Da uno studio condotto sulla zanzara orientale (*Gambusia holbrooki*) è emerso che l'esposizione a fluoxetina alle concentrazioni presenti nell'ambiente sta alterando i suoi comportamenti antipredatori, legati all'ansia, ma anche quelli riproduttivi. Anche in alcuni pesci che vengono normalmente consumati dall'uomo sono stati osservati disturbi simili, così come su ratti usati in studi a lungo termine; i risultati suggeriscono che il problema riguarda sia gli effetti diretti con il consumo di acqua contaminata che indiretti con il consumo di cibo inquinato. [27]



Non da meno sono i FANS, soprattutto naprossene, ibuprofene, ketoprofene, diclofenac, molecole molto stabili e resistenti alla biotrasformazione. Studi hanno rilevato la loro presenza nelle acque reflue e in quelle potabili, con esposizione cronica di tutta la catena alimentare, uomo compreso. Il meccanismo di questi farmaci è legato all'inibizione di COX-1 e COX-2, responsabili della sintesi di prostaglandine, ragion per cui sono usati come antinfiammatori. Le prostaglandine, però, non hanno solo questo effetto perché sono anche responsabili di mantenere le mucose dello stomaco in buono stato, dello sviluppo di alcune aree cerebrali specifiche e del corretto sviluppo della sessualizzazione maschile. Si è inoltre osservato un aumento di stress ossidativo, distruzione di enzimi responsabili della detossificazione, anomalie cardiovascolari e tossicità epatica. [27]

Anche i medicinali anticancerogeni sono molto dannosi, il cisplatino in primis, perché inibiscono la divisione cellulare, causando riduzione della fertilità e alterazioni geniche, effetti mutageni e teratogeni in specie acquatiche. [25]

Questi sono solo alcuni esempi con le classi di medicinali più utilizzati a livello mondiale, ma bisogna considerare che il problema della presenza di residui riguarda tutte le classi; molti studi dimostrano che i contaminanti non sono presenti solo nelle acque reflue, ma anche in quella potabile e negli animali di tutta la catena alimentare, con conseguente esposizione cronica umana. Lo studio sugli effetti a lungo termine è ancora agli inizi, ma i risultati emersi in questi anni dimostrano che le conseguenze sulla salute pubblica possono essere molto importanti seppur le concentrazioni siano nell'ordine dei nanogrammi e microgrammi litro.

### 3.4 RICICLO DEI MEDICINALI

Il riciclo di medicinali ad oggi non è possibile e l'eliminazione avviene attraverso l'incenerimento; per questo motivo è indispensabile che vengano eliminati correttamente per evitare la dispersione di residui farmaceutici in modo incontrollato.

In Italia esistono punti di raccolta in ogni farmacia, anche se alcune disposizioni possono variare da Regione a Regione, quindi è importante informarsi prima di gettare un rifiuto farmaceutico.

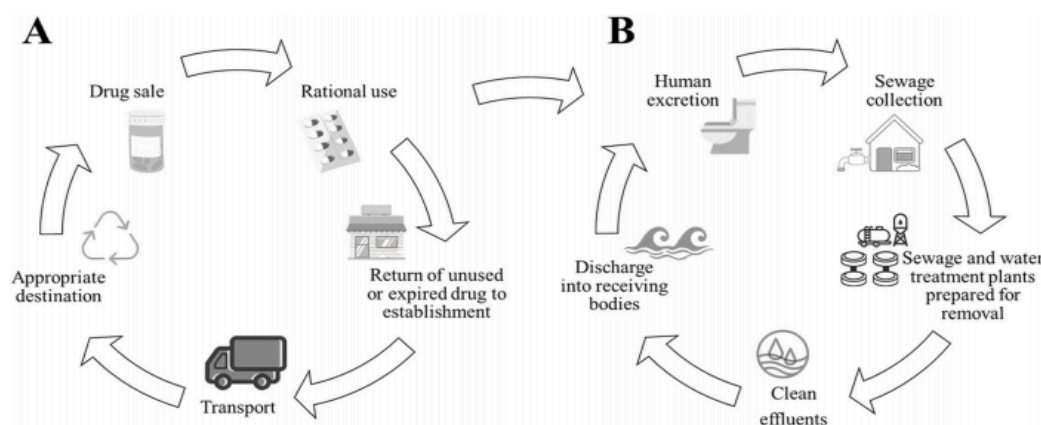
In linea generale, il contenitore secondario, se formato da carta o cartone e il foglietto illustrativo devono essere smaltiti nel contenitore della carta, mentre compresse, capsule, creme, insieme al loro eventuale blister o confezionamento primario devono essere gettate nei contenitori appositi; in caso di medicinale liquido, deve essere gettato in questi contenitori anche il flacone.

Una volta ritirati dai servizi di igiene ambientale, i medicinali sono bruciati nei termovalorizzatori con combustione controllata ad alte temperature per inattivare i principi attivi, in modo tale che non siano inquinanti. I filtri delle ciminiere filtrano l'aria in uscita in modo tale che non ci sia diffusione di sostanze tossiche. [32]

In alcuni Paesi in via di sviluppo, però, è molto comune bruciare i rifiuti, medicinali compresi all'aria aperta; questa pratica contribuisce in modo significativo alla dispersione

di carbonio, diossine e furani nell'ambiente con intensificazione del surriscaldamento globale.

Per provare a cambiare la situazione è importante una collaborazione globale, tramite legislazioni che coprano tutto il ciclo del medicinale, insieme a campagne informative per il corretto smaltimento dei rifiuti. È necessario evitare il più possibile la politerapia, aumentare la ricerca sui rischi a lungo termine dei residui sull'ecosistema marino e, di conseguenza, su tutta la catena alimentare, fino all'uomo, ma anche fare investimenti in sistemi più avanzati di rimozione dei residui e di incremento nello sviluppo della chimica verde; come illustrato nella figura 20 e in particolare nella parte A l'uso razionale dei medicinali e la corretta dispensazione, così come il corretto smaltimento garantiscono una riduzione drastica della dispersione dei residui farmaceutici in natura. La parte B illustra come il destino dei residui rilasciati dall'uomo dopo l'utilizzo dei medicinali possa essere meno impattante sull'ambiente grazie a idonei metodi di trattamento delle acque reflue. [33]



**Figura 20:** schema del corretto ciclo del medicinale dalla produzione all'eliminazione [33]

Gli obiettivi di sviluppo sostenibile sono indispensabili per garantire alle generazioni future l'accesso ad acqua e cibo non contaminati, ragion per cui le strategie che si metteranno in atto nel corso dei prossimi anni devono necessariamente coinvolgere tutti, poiché un'azione solo a livello locale non riuscirebbe a risolvere il problema in modo definitivo.

Oltre allo sviluppo di nuove tecnologie e di metodi per riuscire a riciclare i medicinali (trattati nei capitoli 5 e 6 di questa tesi), il focus principale dovrà sempre essere quello di prevenire per evitare un uso sempre crescente di medicinali tramite un corretto stile di vita. Si deve fare attenzione anche alle misure a breve termine, come il miglioramento degli standard di salute e dei trattamenti delle acque reflue anche nei Paesi in via di sviluppo, l'uso di medicinali solo se necessari e il corretto smaltimento.

Tra le misure a medio termine sono proposte "prescrizioni *green*" (discusse nel paragrafo 5.1) e tra quelle a lungo termine lo sviluppo di medicinali *green* e la medicina personalizzata. [31]

### 3.5 NORMATIVA EUROPEA E ITALIANA SUI RIFIUTI FARMACEUTICI E SANITARI

La commissione europea negli ultimi vent'anni ha posto molta attenzione al problema dell'inquinamento delle acque, a fronte dell'incremento delle concentrazioni degli inquinanti, anche farmaceutici.

La prima normativa è la Direttiva 2008/56/CE che istituisce un quadro per l'azione comunitaria nel campo della politica per l'ambiente marino; in particolare crea zone marine protette, lasciando a ogni Paese membro la decisione sulle strategie da attuare per salvaguardare l'ecosistema marino, vista la diversità dei problemi e delle esigenze tra Paese e Paese.

L'obiettivo è quello di attuare strategie volte a ridurre l'inquinamento e, quindi, il cambiamento dell'ambiente marino, compresi i fondali, in modo tale da conservare gli habitat e le caratteristiche fisico-chimiche e biologiche dei mari.

La Commissione europea in questa Direttiva raccomanda collaborazione tra gli Stati, tenendo in considerazione che molte zone sono condivise. [46]

Questa Direttiva del 2008 è modificata dalla Direttiva UE 2017/845 che considera gli elementi da prendere in considerazione nell'elaborazione delle strategie per l'ambiente marino. Si fornisce, quindi, un elenco più aggiornato di parametri e caratteristiche che delineano specie, habitat ed ecosistemi, ma anche le pressioni umane che incidono sull'ambiente marino, come l'introduzione di patogeni microbici, i cambiamenti delle condizioni idrologiche, l'introduzione di rifiuti, compresi i microrifiuti. [47]

La Direttiva 2013/39/UE aggiorna le sostanze prioritarie da tenere in considerazione nell'ambito dell'inquinamento marino. [48] L'inquinamento, infatti, è una minaccia per l'ambiente acquatico e per l'uomo, sia per l'esposizione acuta che cronica. Rispetto alle 33 sostanze presenti nella Direttiva precedente (2000/60/CE), in questo testo ne sono state aggiunte altre ritenute pericolose per le informazioni tecniche e scientifiche fornite.

Viene sottolineato che la contaminazione delle acque da residui farmaceutici rappresenta un problema ambientale emergente e che, quindi, le conseguenze ambientali e della salute umana devono essere approfondite ulteriormente.

Le sostanze persistenti possono rimanere nelle acque anche per decenni, oltre che propagarsi per lunghe distanze, aumentando ulteriormente il problema.

L'articolo 8 della Direttiva 2008, "*Disposizioni specifiche per le sostanze farmaceutiche*", definisce un approccio strategico per ridurre scarichi, emissioni e perdite di tali sostanze nell'ambiente. La *watch list* è composta da 45 sostanze tra farmaci, erbicidi, insetticidi, pesticidi e altre sostanze chimiche. [48]

A livello italiano, la legislazione attualmente in vigore, oltre alle direttive europee, è il DPR 254/2003, emanato dal Presidente della Repubblica il 15 luglio 2003 dal titolo "*Regolamento recante disciplina della gestione dei rifiuti sanitari a norma dell'articolo 24 della legge 31 luglio 2002, n. 179*" che incoraggia a riciclare, ridurre e, se possibile,

recuperare i rifiuti. L'ente che si occupa dello smaltimento dei medicinali scaduti è l'Associazione indennizzo Resi (Assinde) e i Comuni possono contare su servizi pubblici o collaborazioni con privati per il pagamento delle spese legate allo smaltimento.

È interessante ricordare che proprio il nostro Paese è stato uno dei primi a livello europeo ad avvalersi di un sistema di raccolta e smaltimento dei medicinali alla fine degli anni '70.

Con uno sguardo a livello mondiale, si può osservare che le leggi cambiano di Stato in Stato e addirittura a livello regionale; un punto comune nella maggior parte dei Paesi è l'istituzione di punti di raccolta e smaltimento tramite inceneritori.

È stato constatato che la collaborazione tra i diversi settori, come farmacie, distributori, produttori, prescrittori e utenti finali ha un miglior impatto a livello ambientale.

Ad esempio il Giappone, che è uno dei *leader* mondiali nella produzione di medicinali, fa affidamento solo ai produttori per lo smaltimento dei rifiuti farmaceutici senza coinvolgimento della popolazione con scarsi risultati per l'inquinamento farmaceutico.

Gli altri Paesi asiatici hanno addirittura una mancanza di legislazione in materia, come la Cina o, comunque, poco efficace come in India; infatti il formulario nazionale indiano riporta il metodo corretto di smaltimento, ma si è osservato che le loro acque sono tra le più inquinate, prova che la legislazione non è rispettata e i controlli sono inefficaci, anche se bisogna considerare che il Paese è tra i maggiori produttori di medicinali nel mondo.

[33]

## 4 ESEMPI DI INQUINAMENTO A LIVELLO MONDIALE

In questo capitolo si vanno ad analizzare alcune situazioni di Paesi di diversi continenti, per capire se il problema è globale o se colpisce maggiormente alcune parti del mondo.

### 4.1 ASIA

L'Asia è uno dei continenti più produttivi in ambito farmaceutico, con conseguenze importanti anche a livello ambientale, in particolare in India e in Cina.

L'India è tra i cinque maggiori produttori di prodotti farmaceutici, con circa 250-300 compagnie, ma la capacità di questo Paese di trattare le acque reflue non è altrettanto efficiente, con una percentuale di appena 31% nel 2008; la maggior contaminazione farmaceutica di fiumi e mari deriva proprio da acque reflue non correttamente trattate dagli impianti, la cui efficienza di rimozione dipende dal tipo di trattamento, dall'area geografica, dall'età degli impianti e dalla quantità di acqua piovana, oltre che dalla produzione e dall'uso di medicinali. È stato osservato che la maggiore concentrazione di contaminanti in acque reflue è in prossimità degli impianti di produzione, con livelli di oltre 4000 volte superiori a tutti gli altri Paesi; negli anni questi livelli sono leggermente calati.

Anche le concentrazioni nelle acque reflue domestiche sono superiori alle medie mondiali, a causa anche della legislazione che classifica molti medicinali come OTC e, di conseguenza, maggiormente dispensati. Infatti, il 64% dei medicinali acquistati in India non sono dispensati con ricetta, ma solo tramite esperienze personali o suggerimenti di conoscenti. [29]

I residui provengono dall'uso domestico, dagli ospedali e dalle aziende produttrici e causano inquinamento nelle acque reflue di tutto il Paese e, di conseguenza, anche in fiumi e mari. Proprio nei fiumi si trovano concentrazioni notevoli di principi attivi che non causano danni visibili nell'immediato, ma nel lungo periodo sono dannose per l'ecosistema acquatico.

Le sostanze maggiormente presenti sono antibatterici, analgesici, sostanze psicoattive, antistaminici: in particolare carbamazepina, atenololo, trimetoprim, sulfametossazolo, amoxicilina, ibuprofene, paracetamolo e caffeina sono i principi attivi con maggiore concentrazione nelle acque reflue indiane.[29]

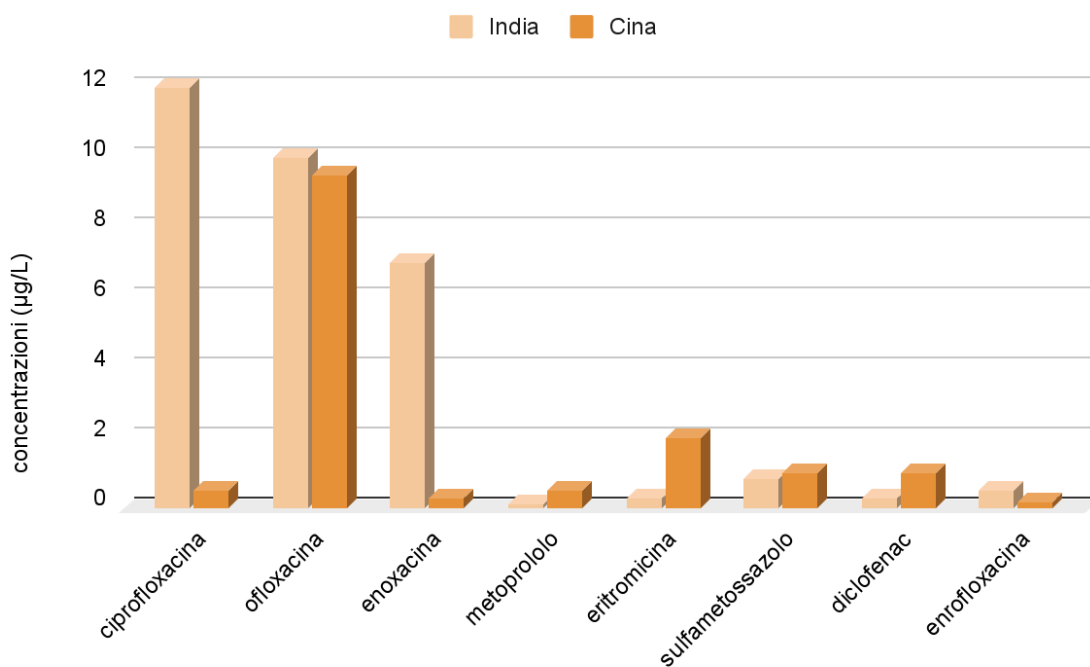
La Cina rappresenta il primo produttore e consumatore mondiale di medicinali e come in India, questo ha conseguenze a livello ambientale e in particolar modo nelle acque reflue.

Questo Paese ha un enorme consumo di antibatterici (circa 25000 tonnellate all'anno), soprattutto sulfamidici, fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline e beta lattamici. Tra le altre classi i maggiori inquinanti sono gli antinfiammatori, i farmaci per le dislipidemie e i beta bloccanti.

I dati relativi alle concentrazioni di residui nelle acque reflue rispecchia la situazione dell'India; tra le cause ci sono la grande produzione, l'utilizzo dei medicinali e l'alta densità abitativa.

Dagli studi è stato infatti osservato che l'inquinamento delle acque reflue e dei residui è maggiore in regioni in cui vi è una maggiore densità di popolazione e soprattutto intorno alle grandi città (Beijing, Tianjin, Guangzhou and Shanghai). Questo problema sta suscitando sempre più attenzioni, anche perché si può prevedere che le concentrazioni saranno sempre più alte, dovuta al sempre più crescente sviluppo dell'economia cinese e della popolazione. In questo senso, nel 2013, è stato lanciato dal Ministro della Protezione Ambientale un piano di 25 anni per il controllo e la prevenzione dei rischi dati da residui chimici nell'ambiente. [30]

La figura 21 confronta i maggiori inquinanti farmaceutici in India e in Cina; le concentrazioni di ciprofloxacina, ofloxacina ed enoxacina sono molto elevate in India, fino a valori di 12 µg/L. Il valore più alto in Cina è nell'ordine di quasi 10 µg/L per l'ofloxacina.



**Figura 21:** confronto tra i maggiori inquinanti farmaceutici in India e in Cina

Anche in Pakistan sono state trovate prove dell'inquinamento farmaceutico. Agli inizi degli anni 2000 si è osservata una moria di avvoltoi per insufficienza renale; dopo molti studi ed esperimenti si è potuto concludere che la loro morte era correlata all'ingestione di residui di diclofenac, farmaco antinfiammatorio non steroideo, presente nei resti di bestiame domestico curati con questo medicinale; una volta deceduti, i resti di questi animali erano molto frequentemente abbandonati e gli avvoltoi se ne nutrivano. Il largo consumo veterinario di diclofenac è dovuto anche dalla legislazione poco restrittiva, che lo categorizza come OTC per uso veterinario in DPA.

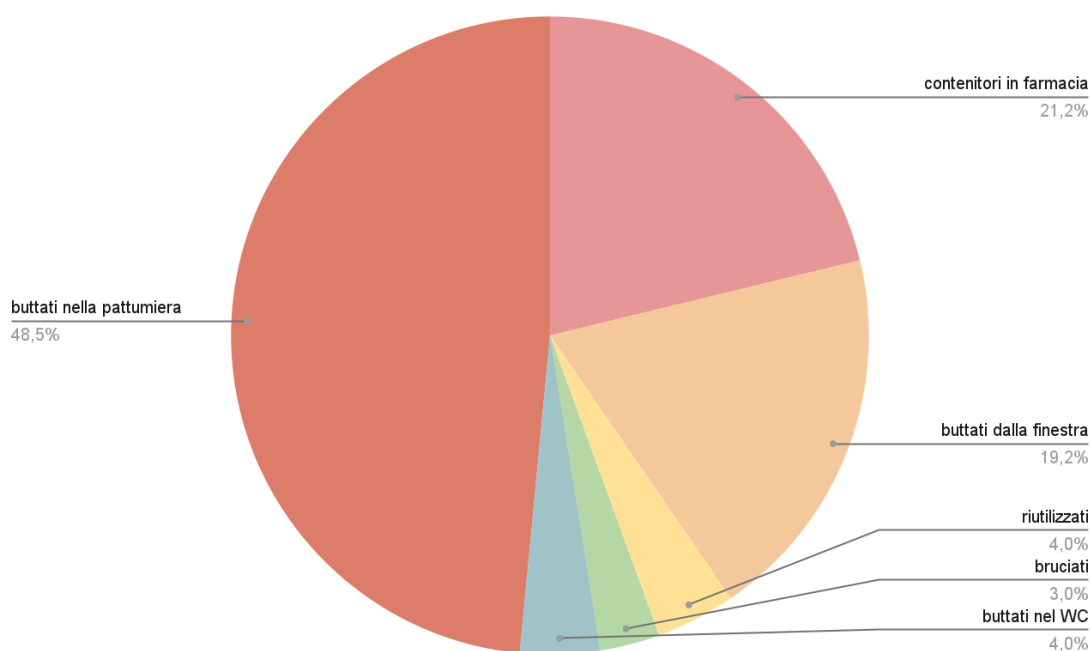
Tramite numerosi studi si è provato che le concentrazioni di diclofenac nelle carcasse era abbastanza elevata per causare problemi renali negli avvoltoi che se ne nutrivano. Queste osservazioni hanno nuovamente fatto aprire gli occhi su una problematica ecologica molto importante, che negli anni sta portando alla moria di questi uccelli in tutto il subcontinente indiano.[34]

Anche in Bangladesh la situazione non si discosta molto dagli altri Paesi del continente asiatico; i medicinali non più utilizzati non vengono gettati negli appositi contenitori di raccolta e questo aumenta le quantità di residui nell'ambiente, con rischi tossicologici sempre maggiori. In questo Paese il consumo medio annuo di medicinali è maggiore rispetto ai Paesi europei o americani e questo incrementa ancora di più il problema.

Nella metropoli di Dhaka, con 14 milioni di abitanti, è stata svolta un'intervista alla popolazione per capire il loro comportamento con medicinali scaduti o non più utilizzati.

In primo luogo è emerso che circa il 70% della popolazione non aveva mai sentito parlare di inquinamento farmaceutico e disposizioni per i medicinali non utilizzati.

I dati più preoccupanti sono emersi quando si è chiesto il destino dei medicinali inutilizzati nelle proprie case; quasi la metà li getta in normali bidoni, il 19% li butta dalla finestra, nel fuoco, nel gabinetto e solo il 21% li riporta in farmacia negli appositi contenitori. I dati percentuali sono riportati in figura 22. [35]



**Figura 22:** destino dei medicinali inutilizzati in Bangladesh

In questo Paese, così come accade in altri Paesi in via di sviluppo, non esistono norme o protocolli sullo smaltimento di medicinali non utilizzati e anche le aziende farmaceutiche non prestano attenzione a questa problematica. Un punto di svolta potrebbe essere

raggiunto solo educando la popolazione e creando leggi molto più stringenti che vadano a tutelare l'ambiente e, di conseguenza, anche le persone e gli animali. [35]

## 4.2 ANTARTIDE

L'Antartide è il continente con la minor densità abitativa del mondo, anche se negli anni l'affluenza di persone è aumentata per turismo e per ricerca, con cambiamenti della superficie e, di conseguenza, dell'inquinamento.

L'inquinamento farmaceutico è dovuto soprattutto ai fluidi biologici escreti (feci, urine, sudore), che permettono il rilascio nell'ambiente di principi attivi o metaboliti.

Le sostanze più concentrate sono antibatterici, ibuprofene, diclofenac e paracetamolo.

È da specificare che in questo Paese ci sono lunghi periodi di buio e di ghiacci che ricoprono la superficie, con riduzione dei processi di degradazione.

Nel dettaglio, claritromicina, idroclorotiazide, carbamazepina, ketoprofene e sulfametossazolo sono stati trovati in tutta la penisola, ma a basse concentrazioni, mentre paracetamolo (49 µg/L), diclofenac, ibuprofene (10.05 µg/L) e caffeina sono stati trovati a concentrazioni molto più alte. Le concentrazioni sono maggiori d'estate a causa l'incremento del turismo in quella stagione.

Così come emerge negli studi di tutto il mondo, anche qui le classi di medicinali più rappresentate sono antibatterici, antinfiammatori, analgesici, betabloccanti e steroidi.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione cronica all'ibuprofene può influenzare la produzione di ormoni sessuali in vertebrati e invertebrati, ma influenza anche la risposta del corpo allo stress ossidativo e la osmoregolazione in organismi acquatici.

Un altro grande problema riguarda gli antibatterici nell'ambiente che contribuisce all'antibiotico-resistenza; la claritromicina è stata trovata a concentrazioni tra 16 ng/L e 138 ng/L, ragione per cui è stata inserita nella Watch List di sostanze controllate, insieme a azitromicina ed eritromicina. Per quanto riguarda il sulfametossazolo, le concentrazioni più alte sono state trovate nelle acque di superficie e non nelle acque di scarico.

L'antibiotico resistenza è un problema che riguarda gli umani come gli animali; ne è stata trovata prova nei pinguini rispetto al batterio *E. Coli*.

Per quanto riguarda le sostanze psicoattive è stata trovata traccia di caffeina, di alprazolam e di efedrina. La caffeina in particolare è un indicatore della presenza umana, dato il suo largo utilizzo e la sua stabilità; di conseguenza la concentrazione osservata è molto inferiore rispetto ad altri Paesi più densamente popolati quali Brasile, Canada, Spagna, Germania, ma è comunque un dato rilevante come simbolo dell'inquinamento anche in territori poco abitati. [36]



### 4.3 AFRICA

Nel continente africano i controlli e le leggi in materia di inquinamento farmaceutico sono assenti, anche se l'uso di medicinali sta aumentando notevolmente, sia per le persone che per il trattamento di animali da compagnia e in allevamento.

Una delle classi di medicinali più presenti in Nigeria sono gli antibatterici, usati sia nella prevenzione che nella cura di patologie infettive, in particolare il triclosan (55,1-297 ng/L) e il trimetoprim (100-388 ng/L) sono i principi attivi più presenti. Alcune molecole sono state trovate anche nell'acqua potabile, come la ciprofloxacina (979,7 ng/L). I principali problemi correlati sono i rischi tossicologici legati all'esposizione cronica a quantità anche molto basse di questi farmaci e, anche in questo caso, l'antibiotico-resistenza, che causa il fallimento delle cure e microbi sempre più resistenti. [37]

Un'altra classe di medicinali ampiamente utilizzati sono i derivati estrogenici; le molecole trovate in maggiori concentrazioni sono i farmaci utilizzati per la terapia estrogenica sostitutiva (21,1 ng/L) e la maggiore fonte sono le acque reflue domestiche. La conseguenza maggiore dell'esposizione cronica è la tossicità al sistema riproduttivo degli animali acquatici. Anche gli agenti antimalarici e antifungini sono stati rilevati a concentrazioni importanti. Grazie ai processi di fotodegradazione, biodegradazione e diluizione in grandi volumi di acqua, le concentrazioni di tutti questi principi attivi sono minime nei fiumi o nei laghi in cui riversano queste acque di scarto, ma il problema persiste nelle acque reflue e nell'acqua potabile. [37]

Lo stato del Sudafrica non si discosta per quanto riguarda il problema dell'inquinamento e delle leggi poco stringenti; i residui provengono prevalentemente da case, ospedali e fattorie.

Un altro problema è il costo elevato dei processi più innovativi di rimozione dei residui dalle acque (osmosi inversa, ultrafiltrazione, nanofiltrazione, fotolisi, ozonizzazione), che questo Paese, così come la quasi totalità dei Paesi in via di sviluppo, non può permettersi.

Le classi di farmaci maggiormente presenti sono analgesici e antinfiammatori, tra cui ibuprofene, diclofenac, naprossene, paracetamolo e ketoprofene. In alcuni campioni di acqua di superficie a KwaZulu-Natal, provincia di 11.5 milioni di abitanti sono state trovate concentrazioni di questi principi attivi di addirittura 62 µg/L.

Anche gli antibatterici e gli antifungini sono molto utilizzati per il trattamento di colera, meningiti, tifo, gonorrea, tubercolosi e malaria e le loro concentrazioni sono molto elevate nelle acque reflue per l'uso molto frequente, ma anche per l'assenza di leggi in materia di prescrizione e dai sistemi di filtraggio delle acque poco efficienti. Tra questi, le maggiori concentrazioni misurate sono sulfametossazolo, ciprofloxacina e tetraciclina.

L'ultima classe di medicinali molto utilizzati sono gli antiretrovirali per il trattamento dell'HIV, considerando che circa 6,5 milioni di persone in Sudafrica sono HIV-positivo. Tra tutti i medicinali utilizzati, quelli più presenti nelle acque reflue sono emtricitabina (172 µg/L) e efavirenz (140 µg/L).

Uno dei problemi principali che non si ritrova in molti altri Paesi è la mancanza di acqua che implica l'utilizzo di acque reflue contaminate anche per uso personale per lavarsi,

mangiare, bere. Questo espone cronicamente la popolazione ai residui farmaceutici presenti nelle acque. Dalle statistiche è però anche emerso che il Sudafrica ha un'altissima incidenza di malattie, soprattutto infettive e in combinazione, che richiedono l'uso di numerosi medicinali. [38]

#### 4.4 AMERICA

Negli USA il problema dei contaminanti farmaceutici è attuale e preoccupa soprattutto per i rischi alla salute dati dall'esposizione cronica. Il problema riguarda non solo le acque reflue e quelle usate per l'irrigazione, ma anche l'acqua potabile.

I principi attivi più presenti nell' "acqua di fonte" (cioè acqua prima del trattamento per l'ottenimento dell'acqua potabile) sono atenololo, carbamazepina, naprossene, fenitoina, trimetoprim, mentre quelli più presenti nell'acqua potabile sono fenitoina (6.2 ng/L), atrazina (erbicida, 49 ng/L), carbamazepina (6 ng/L) e meprobamato (5.7 ng/L), anche se al di sotto dei limiti fissati dall'autorità regolatoria locale (3000 ng/L).

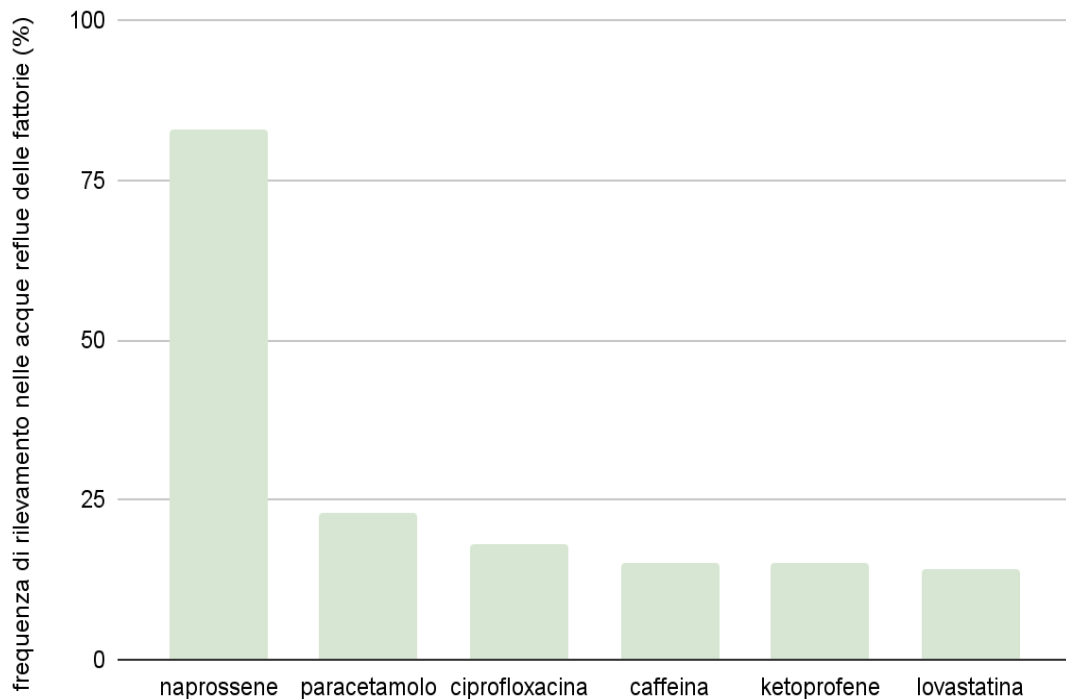
L'atorvastatina, medicinale molto prescritto in USA non è stato trovato in nessun tipo di acqua, mentre atenololo e fenitoina, meno prescritti, sono stati trovati in molti campioni. Questo fa capire che il problema non riguarda solo la quantità prescritta, ma anche le sue caratteristiche chimiche, farmacocinetiche, il dosaggio e l'efficienza nella rimozione dalle acque.

La riduzione dei principi attivi nell'acqua potabile rispetto a quella di fonte è data dai processi di ossidazione con ozono o con cloro, processo a cui fenitoina, carbamazepina, meprobamato e atrazina sono resistenti. [39]

Oltre al consumo farmaceutico umano, anche quello veterinario è causa di una grande dispersione di residui. Il problema è maggiore negli allevamenti, dove la quantità di medicinali usati per la prevenzione e la cura delle malattie è maggiore rispetto all'uso per gli animali da compagnia, soprattutto degli antibatterici. La contaminazione riguarda le acque, che poi si riversano nei torrenti circostanti creando danni agli animali acquatici, ma anche i terreni che sono trattati con il letame contenente residui. [40]

In Costa Rica molti allevamenti non dispongono di impianti di trattamento delle acque reflue e le leggi non sono molto chiare, ragioni per cui l'inquinamento è ancora molto alto. I risultati mostrano che alcuni residui sono dati da medicinali usati sia da umani che da animali (naprossene, paracetamolo, ciprofloxacina, ketoprofene), altri solo da una delle due categorie; ne deriva che l'inquinamento farmaceutico è un fenomeno causato da più fattori e, quindi, ancora più difficile da contenere.

La figura 23 riporta la frequenza percentuale di rilevamento dei principali principi attivi nelle acque reflue delle fattorie in Costa Rica.



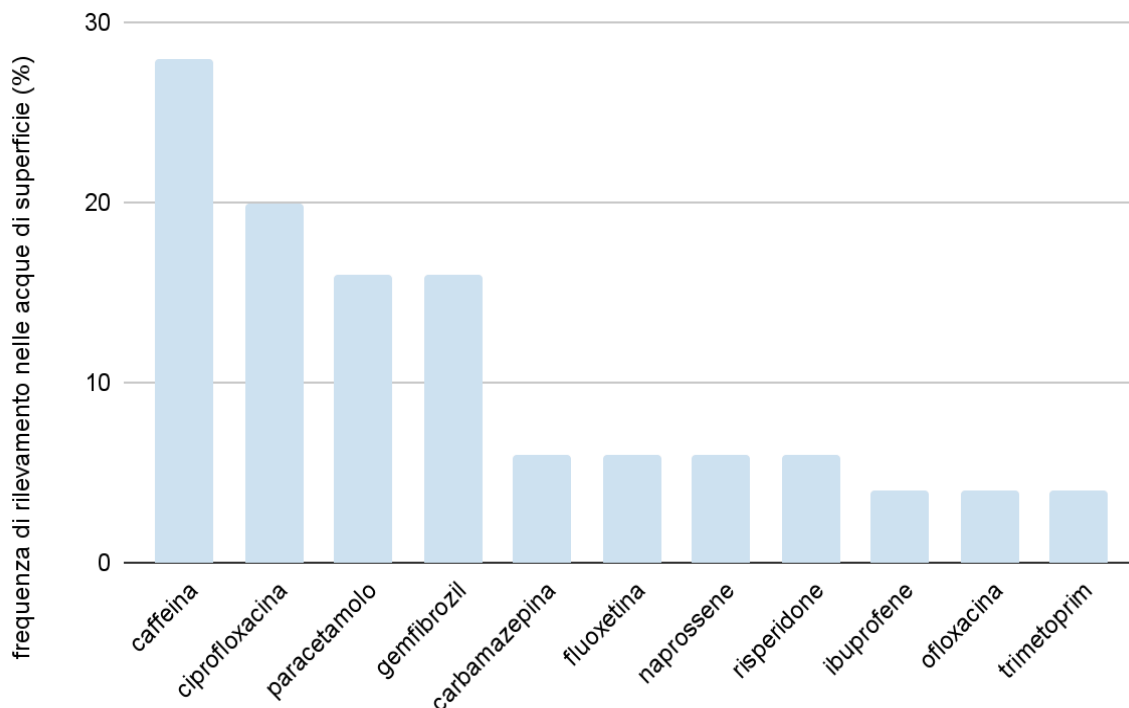
**Figura 23:** principi attivi nelle acque reflue delle fattorie in Costa Rica

La situazione nelle acque di superficie vicino a zone agricole in Costa Rica ricalca quella di molti altri Paesi dell'America latina, con un'alta concentrazione di caffeina (37 ng/L), seguita da alcuni antibatterici (ciprofloxacina), FANS e farmaci che regolano i livelli di lipidi (gemfibrozil).

Questi risultati mostrano che le acque agricole reflue non incidono tanto sulle concentrazioni di residui quanto la presenza umana, infatti abbiamo un dato elevato di caffeina (uso solo umano) perché le acque reflue vengono molto diluite prima di arrivare a torrenti e fiumi.

La figura 24 riporta la frequenza di rilevamento percentuale dei principali principi attivi nelle acque di superficie in Costa Rica. [40]

Bisogna tenere in considerazione, però, che l'inquinamento non riguarda solo le acque, ma anche il suolo, sia per l'utilizzo di letame con residui, sia per l'irrigazione fatta con acqua proveniente dalle zone immediatamente limitrofe alle fattorie, che risultano più inquinate perché poco diluite. [40]



**Figura 24:** principi attivi nelle acque di superficie in Costa Rica

#### 4.5 EUROPA

Il seguente capitolo illustra la situazione relativa all'inquinamento ambientale causato dai residui farmaceutici in Europa e nella seconda parte più nello specifico in Italia.

In Germania e nei Paesi Bassi è stato studiato per la prima volta l'impatto farmaceutico ambientale come impronta idrica, intesa come misura dell'inquinamento delle acque per unità di tempo, cioè il volume di acqua necessario per diluire gli inquinanti al punto che la qualità delle acque torni sopra gli standard di qualità.

La figura 25 rappresenta l'iter dei medicinali riversati nell'ambiente da case e ospedali, che vengono trattati dagli impianti delle acque reflue e, poi, riversati nell'ambiente, ma anche l'iter dei medicinali veterinari dopo il passaggio nei campi e nei terreni coltivati. [41]

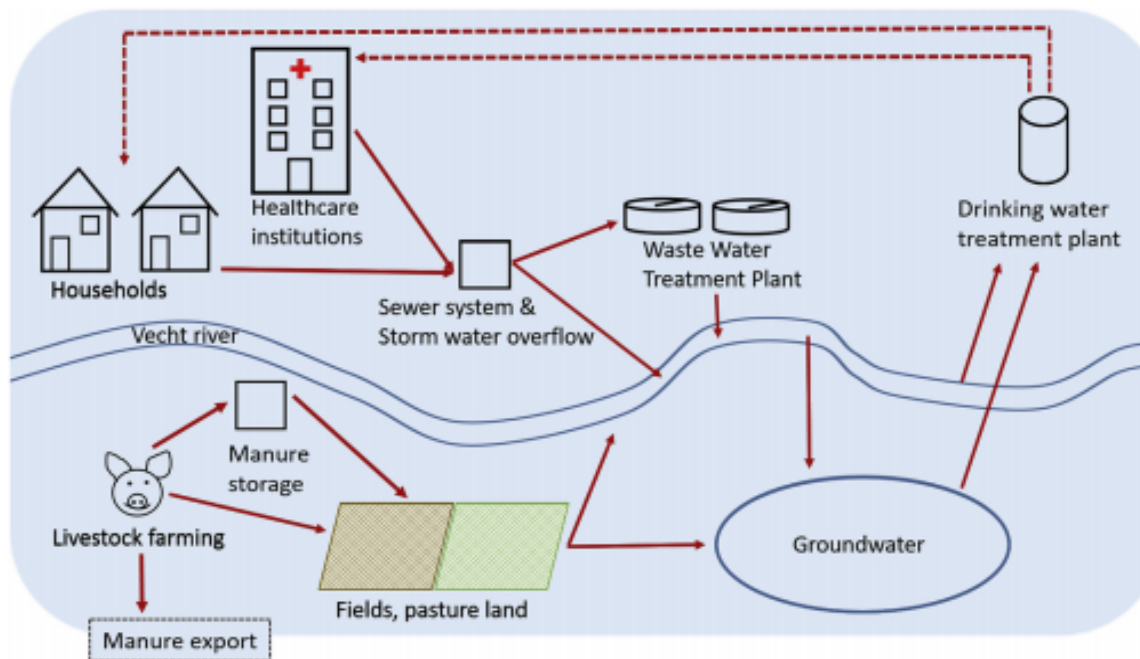
È stato osservato che questo valore non è necessariamente correlato al consumo elevato, ma anche alle caratteristiche chimiche e farmacocinetiche dei principi attivi.

Secondo alcune stime, a livello mondiale il farmaco con maggiore impatto è la ciprofloxacina (1900 m<sup>3</sup>/anno pro capite); bisogna però tenere in considerazione che molti principi attivi non sono ancora inclusi nel calcolo di questo indice, il che significa che questo dato potrebbe variare.

Un esempio è l'etinilestradiolo, non incluso a livello mondiale, ma che è stato osservato essere tra i farmaci con maggior impatto ambientale in Germania e nei Paesi Bassi (193\*10<sup>9</sup> m<sup>3</sup>/anno).

I Paesi Bassi hanno un impatto maggiore per 2 medicinali, etinilestradiolo e oxazepam, rispetto alla Germania, nonostante la popolazione sia minore; questo dato si spiega con il largo consumo delle molecole nei Paesi Bassi di cinque volte rispetto alla Germania che, però, ha un alto impatto con l'antibiotico eritromicina.

Per quanto riguarda i medicinali veterinari è più difficile fare una netta distinzione tra i due Paesi data l'esportazione di letame; questo implica che i residui farmaceutici di un Paese si trovano nel terreno e, quindi, nelle acque dell'altro. L'impatto ambientale maggiore è dato dall'amoxicillina. [41]

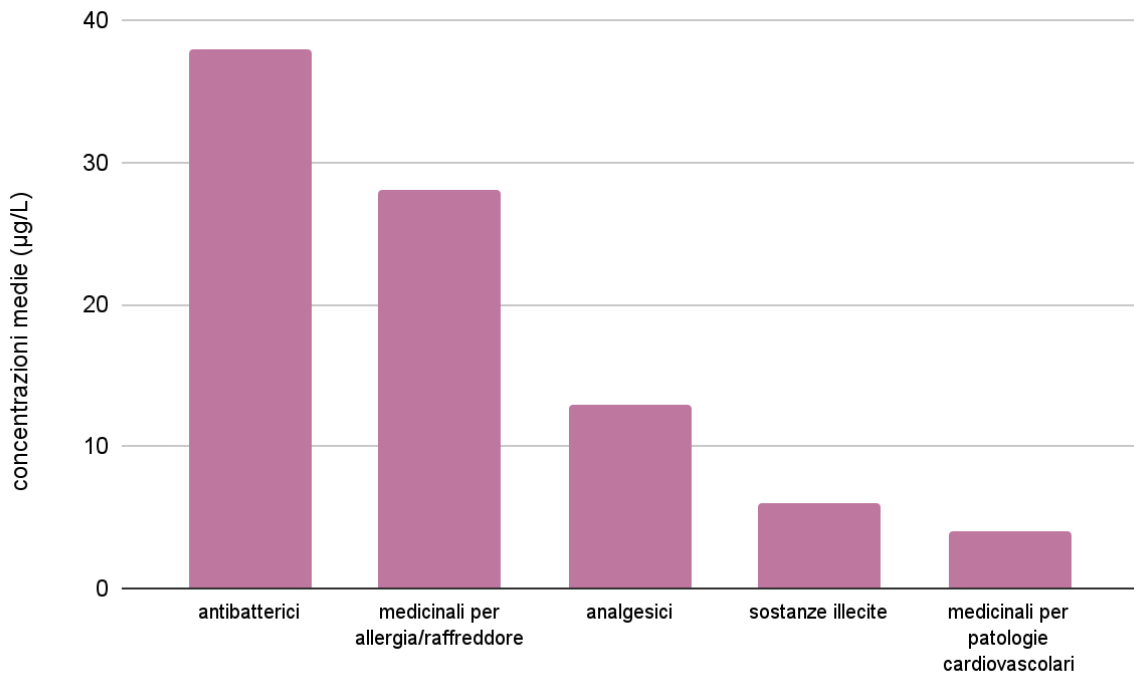


**Figura 25:** iter dei medicinali umani e veterinari riversati nell'ambiente [41]

Da studi condotti in Croazia, e più precisamente nelle vicinanze del fiume Sava, è emerso che il problema degli inquinanti farmaceutici riguarda anche l'Europa meridionale. Sono stati trovati 80 principi attivi e 10 sostanze illecite, rilevati anche nei pesci nel fiume Sava. Così come si è osservato in molti altri Paesi, anche in Croazia le classi di farmaci più presenti sono analgesici, antinfiammatori e antibatterici, ma anche farmaci per l'allergia. Prednisolone, desametasone, paracetamolo, aloperidolo, simvastatina, trimetoprim, azitromicina ed eritromicina sono i principi attivi più rilevati, mentre tra le sostanze psicoattive troviamo caffeina, nicotina, ossicodone e cannabinoidi.

Da questo studio è stato stimato che nicotina, prednisolone e desametasone rappresentano il rischio maggiore sui pesci. [42]

In figura 26 si riportano le concentrazioni, espresse in  $\mu\text{g/L}$ , dei principali principi attivi trovati nel plasma di pesce selvatico.



**Figura 26:** concentrazioni medie dei principi attivi nel plasma di pesce selvatico

In Italia, nel 2017, il consumo di medicinali ammontava a 972.2 dosi per 1000 abitanti, dato in continua crescita. Tutti questi medicinali, una volta utilizzati, sono eliminati prevalentemente tramite urine e feci nelle acque di fogna, che vengono poi riversate in fiumi e mari, compromettendo l'ambiente marino.

In Unione Europea è stata realizzata una normativa più stringente rispetto ad altri continenti con la Direttiva 2008/56/CE, o Marine Strategy Framework Directive (MSFD), proprio a tutela dell'ambiente marino da tutti i contaminanti. [43]

Successivamente l'Unione Europea ha emanato la Direttiva 2013/39/EU in cui sono riportate delle molecole potenzialmente pericolose tramite una *Watch List* e la necessità di potenziare i sistemi di trattamento delle acque reflue.

Una classe di medicinali molto pericolosi per l'ambiente sono gli antibiotici, i cui residui contribuiscono all'antibiotico-resistenza, riducendo l'efficacia delle terapie con i medicinali in commercio. Inoltre, modificano i batteri presenti nell'ambiente, eliminando o diminuendo comunità di microrganismi importanti per l'ecosistema. [44]

Un esempio italiano di inquinamento farmaceutico è rappresentato dalla costa di Augusta, in Sicilia, dove l'ambiente marino è inquinato già dagli anni '60 a causa delle aziende petrolifere e, dagli anni '90, anche da residui farmaceutici. Il problema è ancora maggiore rispetto ad altre città italiane perché le acque reflue della città di Augusta non vengono trattate prima di essere immessa in mare, con conseguente aumento dei residui.

Dalle analisi è emerso che le concentrazioni di residui farmaceutici in alcuni campioni variano dai 2500 ai 4300 ng/L nelle acque reflue non trattate. I principi attivi

maggiormente presenti sono valsartan, atenololo, paracetamolo, carbamazepina, atorvastatina, claritromicina e amoxicillina.

Sono stati trovati altri residui, tra cui tensioattivi e componenti di prodotti cosmetici, a indicare che i contaminanti sono prevalentemente di origine urbana.

In prossimità degli scarichi di acqua reflua in mare, si è calcolato un rischio ambientale alto per amoxicillina, claritromicina, paracetamolo, ketoprofene ed estrone, moderato per diclofenac e furosemide, basso per l'atenololo.

Questo rischio fortunatamente si abbassa quando queste acque si riversano in mare grazie alla diluizione con grandi volumi, ad eccezione dell'estrone; in ogni caso il rischio non è mai nullo per nessun principio attivo. [43]

Un altro esempio di inquinamento è a Roma, dove è stato condotto uno studio sugli antibatterici per capire quanto questa classe di medicinali influenzasse l'ecosistema locale. Le concentrazioni più alte sono quelle di amoxicillina (863 ng/L) e di clorotetraciline (897 ng/L), mentre quelle di sulfametossazolo sono tra le più basse (34 ng/L).

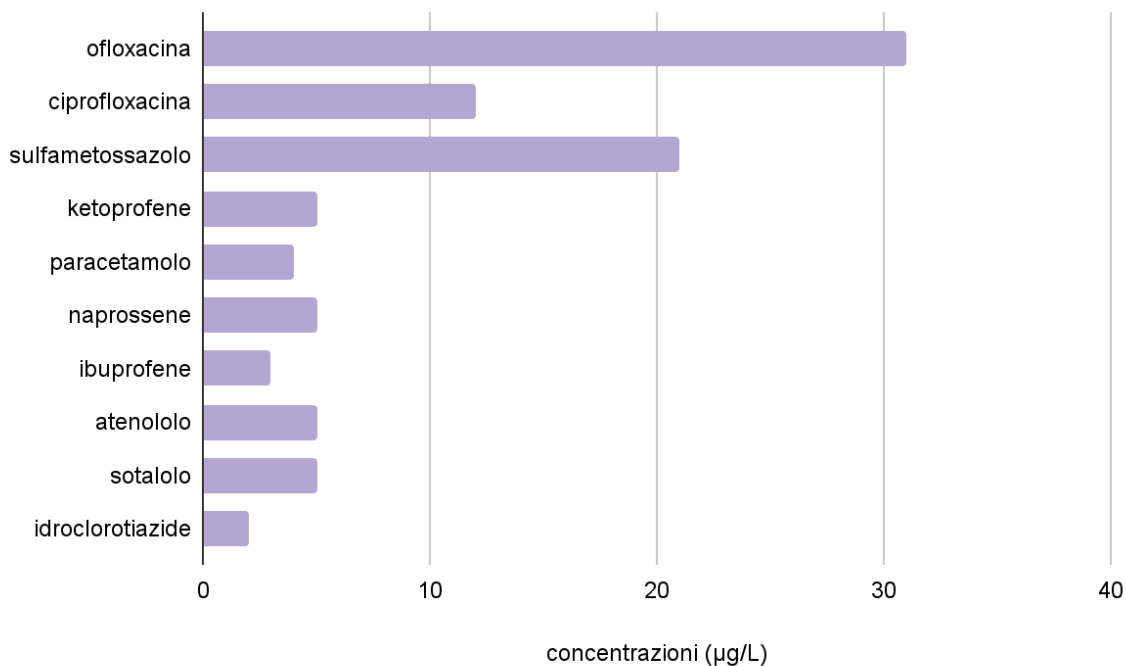
Il dato più interessante riguarda il coefficiente di rimozione dei residui da parte degli impianti di trattamento delle acque reflue: la percentuale più bassa di rimozione riguarda amoxicillina e clorotetraciline, quelle più alta sulfametossazolo e ciprofloxacina.

I risultati dimostrano che queste concentrazioni sono abbastanza elevate per rappresentare un rischio per l'ambiente, soprattutto per azitromicina, claritromicina e sulfametossazolo; il rischio infatti non dipende solo dalla concentrazione, ma anche dalle caratteristiche delle molecole. Ovviamente, come per tutte le altre molecole, anche per gli antibatterici il rischio diminuisce quando i fiumi si riversano nel mare, grazie al fenomeno della diluizione e della naturale degradazione; ciò non toglie che il rischio per l'ambiente acquatico nei fiumi e in prossimità degli sbocchi al mare sono elevate. [44]

Oltre alle acque reflue domestiche, anche quelle ospedaliere rappresentano un rischio ambientale; negli ospedali, infatti, si utilizzano una grandissima quantità di medicinali, che vengono poi eliminati dai pazienti, oltre che attività di laboratorio, esami radiodiagnostici, centri trasfusionali, utilizzi di metalli pesanti, sterilizzanti e disinfettanti. In uno studio condotto a Ferrara si è voluto capire quanto le acque reflue ospedaliere incidessero sull'inquinamento farmaceutico. [45]

Le classi di principi attivi più concentrate sono antinfiammatori, in particolare ketoprofene, paracetamolo, naprossene e ibuprofene e antimicrobici, con ofloxacina, ciprofloxacina e sulfametossazolo. Altri medicinali importanti sono atenololo, sotalolo, idroclorotiazide, mevastatina, atorvastatina, fenobarbital, gemfibrozil e salbutamolo.

In figura 27 sono riportate le concentrazioni dei principi attivi presenti in modo significativo nelle acque reflue ospedaliere. [45]



**Figura 27:** concentrazioni dei principi attivi più presenti nelle acque reflue ospedaliere

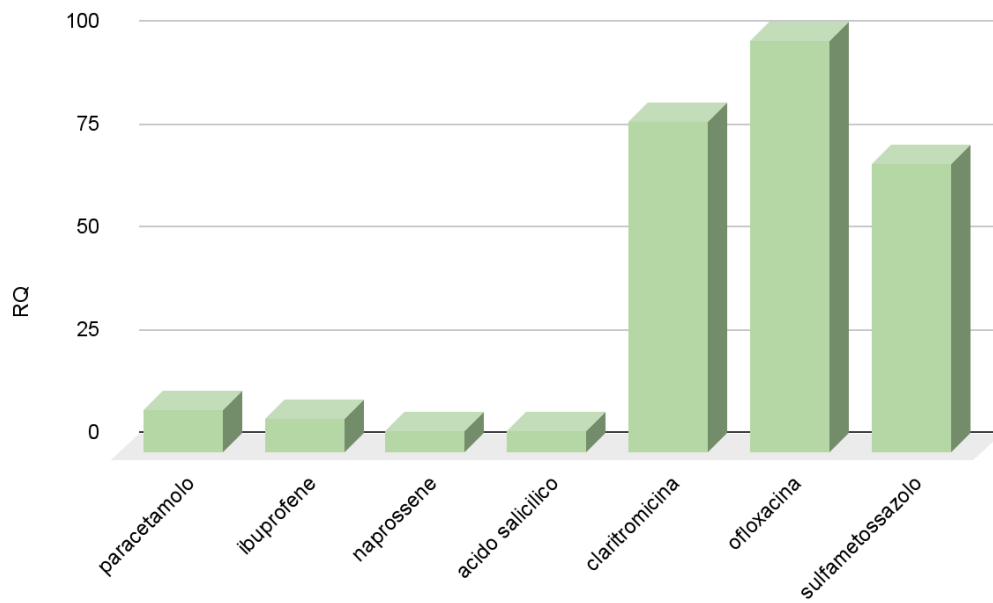
È stato anche considerato il rischio ambientale che questi residui possono dare all'ambiente, soprattutto marino, in cui sono riversati.

Utilizzando i valori di Risk Quotient (RQ) ottenuti dal rapporto di esposizione e tossicità, sono stati considerati principi attivi con rischio più alto, paracetamolo, ibuprofene, naprossene, acido salicilico, claritromicina, ofloxacina e sulfametossazolo, che sono anche quelli trovati a maggior concentrazione; quasi tutti gli altri sono a rischio intermedio e solo pochissimi, per esempio nadololo e ciprofloxacina, sono a rischio basso. Questi dati sono stati riportati in figura 28.

Gli studi mostrano che la classe più dannosa è rappresentata dagli antibatterici, perchè sono i più difficili da eliminare e da degradare. A prova di questo, sono stati misurati i livelli di questa classe terapeutica nelle acque reflue prima e dopo il trattamento negli impianti appositi e si è osservato che la percentuale di eliminazione è molto bassa rispetto alle altre classi. Questo sottolinea anche che gli impianti di trattamento delle acque reflue esistenti devono essere migliorati per permettere una rimozione completa e sicura dei residui.

Le concentrazioni di residui farmaceutici nelle acque reflue ospedaliere sono maggiori rispetto a quelle urbane, in particolare per quanto riguarda analgesici e antibatterici, sempre tenendo in considerazione che la quantità di scarti dipende molto dalle dimensioni degli ospedali e dai servizi e prestazioni offerti. [45]





**Figura 28:** valori di RQ per diversi principi attivi

## 5 RICICLO, PACKAGING INTELLIGENTI E TECNOLOGIE AVANZATE

Per cercare di ovviare al problema dell'inquinamento farmaceutico, negli anni, sono stati studiati dei metodi di sviluppo sostenibile, di eliminazione dei residui e molte altre tecnologie. In questo capitolo si trovano riassunte le principali soluzioni sviluppate, mentre l'estensione della data di scadenza viene proposta nel capitolo successivo in modo più dettagliato.

### 5.1 MEDICINA GREEN

Un metodo per ridurre lo spreco potrebbe essere lo sviluppo di terapie sempre più personalizzate, ma anche l'utilizzo di "prescrizioni *green*", cioè un approccio secondo cui il medico prescrittore decide il tipo di medicinale da prescrivere non solo in base alle esigenze del paziente, ma anche in base all'impatto che questo ha nell'ambiente, preferendo molecole che si degradano più rapidamente o che vengono metabolizzate quasi totalmente nel corpo prima di essere eliminate.

A Stoccolma, per esempio, è stata creata una classifica ambientale di medicinali in base a tossicità, bioaccumulo e persistenza nell'ambiente. [25]

Anche lo sviluppo di nuove molecole con queste caratteristiche è importante e rientra nella categoria della medicina *green*, in particolare con il concetto di "*benign by-design pharmacology*", cioè farmacologia benigna fin dalla progettazione.

In particolare, si fa riferimento alla sintesi di molecole più facilmente degradabili nell'ambiente dopo l'escrezione, ma non per questo meno efficaci: per esempio si potrebbero sfruttare la degradazione con pH e raggi UV. Anche una maggior selettività d'azione per ridurre la dose utilizzata potrebbe essere un punto su cui focalizzare gli studi. Un altro progetto già avviato nel secolo scorso riguarda l'utilizzo di nanoparticelle per lo sviluppo di sistemi a rilascio modificato, cioè dei sistemi nano che sono responsivi a un microambiente (variano in base a pH, temperatura, concentrazione di determinate molecole come il glucosio) in modo tale da interagire solo con un determinato recettore. Un aspetto, però, da tenere in considerazione è che l'impatto ambientale delle particelle di dimensioni nanometriche è ancora in fase di studi. [25]

Un altro punto importante della medicina *green* è lo sviluppo di molecole alternative agli antibiotici, come per esempio enzimi, peptidi, immunostimolazione o lo sviluppo di antibiotici batterio-specifici; questo approccio è indispensabile non solo per la questione ecologica, ma anche per il problema dell'antibiotico-resistenza. Un ultimo punto sarebbe rivedere la data di scadenza che molto spesso viene accorciata dai produttori per avere maggiore profitto; questo punto viene discusso nel capitolo 6 di questa tesi. [24]

Un esempio attuale di medicina *green* è lo sviluppo di un composto che potrebbe sostituire la ciprofloxacina, ancora in fase di sviluppo, ma partiranno a breve i test in vitro. Sarebbe una molecola più facilmente degradabile e con un profilo tossicologico più basso. [25]

## 5.2 RACCOLTA DIFFERENZIATA E RICICLO

Come specificato nel capitolo relativo all'inquinamento, ad oggi non è possibile il riciclo nei medicinali scaduti, ma solo la loro combustione controllata. Questo non vuol dire che i medicinali devono essere dispersi nell'ambiente o gettati nell'indifferenziato perché, in questo caso, la loro combustione non sarebbe controllata e ancora più residui sarebbero dispersi nell'ambiente e nell'aria. Per questo sempre più spesso si parla di raccolta differenziata dei medicinali scaduti.

In Italia esistono dei contenitori appositi nelle farmacie, ma nonostante ciò molti cittadini ancora non gettano i rifiuti nel modo corretto; in più, in alcuni Paesi nel resto del Mondo questa raccolta nelle farmacie non viene effettuata. Per questo sono in corso negli ultimi anni campagne informative a riguardo, così come è avvenuto negli anni '70 per la raccolta differenziata di vetro, carta, plastica e umido/organico. È quindi importante che anche i cittadini sviluppino una maggiore consapevolezza sull'argomento, in modo tale da contribuire in modo significativo alla riduzione dell'inquinamento farmaceutico. In alcuni Paesi come gli USA sono, inoltre, organizzate delle giornate di raccolta di medicinali scaduti per sensibilizzare ulteriormente la popolazione a riguardo. Anche le farmacie giocano un ruolo di rilievo perché rappresentano il punto principale sia per la raccolta di medicinali scaduti che per l'informazione al paziente/cliente sull'argomento. [25]

Ci sono inoltre dei progetti innovativi per quanto riguarda il riutilizzo dei medicinali mai aperti riportati da pazienti che li hanno acquistati e mai assunti. Le norme su questo sono ancora molto restrittive nella maggior parte dei Paesi, soprattutto per quei medicinali la cui scadenza è inferiore ai 6 mesi. Esiste nei Paesi Bassi un rivenditore certificato gestito unicamente da farmacisti che vende questi medicinali con prezzo inferiore, ma anche delle *start up* statunitensi che ridistribuiscono questi medicinali a persone con basso reddito. [25]

Sulla stessa linea, esiste anche il problema di tutti i medicinali aperti ma inutilizzati da pazienti che cambiano la terapia o non utilizzano tutte le unità posologiche; in questo caso la confezione risulta aperta e le leggi a riguardo sono ancora più restrittive perché non possono essere in alcun modo riutilizzati.

In Italia si possono donare scatole non più utilizzate ad enti come la Croce Rossa grazie alla collaborazione delle farmacie, ma in molti altri Paesi non è così. Inoltre, in Nazioni in cui la sanità non è gratuita, ci si chiede se sarà mai possibile donare o vendere a prezzi più bassi i medicinali aperti inutilizzati che, inevitabilmente andrebbero sprecati.

Un altro approccio ecologicamente sostenibile potrebbe essere quello di implementare dei veri e propri processi di riciclo dei medicinali scaduti. Questo approccio sarebbe possibile estraendo il principio attivo del medicinale scaduto e valutandolo quali-quantivamente, dal punto di vista dell'attività farmacologica con metodi *in vitro* e *in vivo* e della potenza; una volta superati questi test il principio attivo potrebbe essere nuovamente inserito nella forma farmaceutica e reimmesso nel mercato. [49]

In un mondo sempre più improntato inevitabilmente a scelte *green*, è importante che anche nel mondo farmaceutico vengano adottate misure per ridurre il problema ambientale, anche tramite il riciclo di tutte le tonnellate di principi attivi già prodotti, ma mai utilizzati. Ad

oggi pensare di riutilizzare medicinali scaduti può sembrare una scelta folle e pericolosa, ma con lo sviluppo di nuove tecnologie e l'impegno delle aziende farmaceutiche anche questo sarà possibile e sicuro.

### 5.3 RIMOZIONE DEI RESIDUI DALLE ACQUE REFLUE

Come più volte specificato nel corso di questa tesi, le acque reflue domestiche, ospedaliere e delle fattorie contengono una gran quantità di residui farmaceutici; queste acque vengono poi filtrate con sistemi appositi e riversate in mari e fiumi. Come visto, però, questi sistemi non sono in grado di rimuoverne una grande percentuale; da qui l'enorme problema delle acque contaminate, anche potabili e di superficie che rischiano di creare danni irreversibili agli ecosistemi e all'uomo.

I residui farmaceutici rientrano nel grande gruppo dei contaminanti chimici, che sono stati definiti come *Chemicals of Emerging Concern* (CEC) dalla United States Geological Survey, cioè "qualsiasi costituente naturale o sintetico mai rilevato o conosciuto o considerato contaminante, che interferisce con le funzioni ormonali del corpo". Questa definizione include quindi anche sostanze che già erano state rilevate, ma a cui non è stata data importanza negli anni passati.

La tabella 11 mostra in modo riassuntivo i principali residui trovati nell'ambiente acquatico nel Mondo. [50]

Penicillin-Type Antibiotics	Anti-Inflammatory Drugs /NSAIDS	Beta-Blockers/ Antihypertensive	Steroids and Hormones
Amoxicillin	Acetaminophen	Atenolol	Diethylstilbestrol
Ampicillin	Aspirin (acetylsalicylic acid)	Betaxolol	Diethylstilbestrol acetate
Chlortetracycline	Diclofenac	Diltiazem	17- $\alpha$ -ethinyl estradiol
Ciprofloxacin	Codeine	Enalapril	17- $\beta$ -estradiol estrone
Erythromycin	Ibuprofen	Furosemide	Estrone
Flumequine	Indomethacin	Losartan	Mestranol
Lincomycin	Metamizole	Metoprolol	
Penicillin	Naproxen	Nadolol	
Ofloxacin	Phenazone	Propranolol	
Oxacillin		Sotalol	
Oxytetracycline			
Spiramycin			
Streptomycin			
Sulfamethoxazole			
Trimethoprim			
Lipid Regulators	Anticonvulsants/Antiepileptic	Antidepressants	Cancer Therapeutics
Bezafibrate	Carbamazepine	Diazepam	Cyclophosphamide
Clofibrac acid	Dilantin	Furosemide	Ifosfamide
Fenofibrate	Phenobarbital	Fluoxetine	
Gemfibrozil	Primidone	Meprobamate	
		Paroxetine	

**Tabella 11:** principali contaminanti farmaceutici presenti nelle acque a livello globale [50]

Per questo motivo, negli ultimi anni lo sviluppo di metodi più innovativi per la rimozione dei residui è diventata una priorità. Vengono utilizzate tecniche di flocculazione, filtrazione, precipitazione, adsorbimento con carbone attivo, osmosi inversa, coagulazione, ossidazione, *Microbial Electrochemical Technique* (MET), fotolisi, fotocatalisi con TiO<sub>2</sub>, ozonazione.

La maggior parte di questi metodi sono molto costosi, possono produrre inquinanti secondari derivati dai processi e richiedono attrezzature piuttosto sofisticate che molti Paesi non possono permettersi; in più, è bene considerare che le tecnologie innovative devono basarsi sul trattamento delle acque su larga scala per ridurre i costi di trattamento. Ad oggi, tra i metodi più evoluti si trovano la combinazione di tecniche di ossidazione avanzata combinata con tecnologie al plasma.

Il plasma è il quarto stato della materia, definito come un gas ionizzato, costituito da elettroni, ioni e particelle neutre. Andando più nel dettaglio, esso si divide in plasma termico (in cui le particelle sono a una temperatura di  $10^6$  K) e non termico (la temperatura è inferiore a 50000 K).

Il plasma non termico viene utilizzato come base della tecnica *Dielectric Barrier Discharge* (DBD), una tecnologia innovativa per la rimozione di composti tossici. Uno studio ha utilizzato questo metodo per l'eliminazione di medicinali veterinari come oxitetraciclina, lincomicina, ciprofloxacina e sulfametossazolo; si è osservato che la degradazione dipende dall'energia fornita. In questo caso specifico è stata fornita energia compresa tra 0,39 kJ e 2,06 kJ per la degradazione del 90% delle particelle.

In seguito, anche altri studi hanno analizzato le condizioni ottimali per la degradazione anche su altre classi di molecole; in quasi tutte le prove effettuate si è dimostrato che fornendo la giusta energia è possibile avere una degradazione quasi completa.

In tabella 12 sono riportati i dati di alcuni composti esaminati, dove è interessante osservare la colonna relativa alla degradazione (%). [50]

Pharmaceutical Compounds	Wastewater Source	Initial Concentration (mg/L)	pH	DBD Reactor Configuration and Process Design	Treatment Scale	Treatment Time (min)	Degradation %
sulfadiazine antibiotics	Synthetic wastewater	10	9	Water falling film DBD	Laboratory scale	30	87
Veterinary antibiotics	Synthetic wastewater	5	NA	Single cylindrical DBD plasma reactor	Laboratory scale	30	60-90
carbamazepine	Synthetic wastewater	20	NA	Ex situ DBD system	Laboratory scale	60	81-90
atrazine	Synthetic wastewater	0.03	5.06	Atmospheric pulsed DBD	Laboratory scale	45	61
17 $\beta$ -estradiol	Synthetic wastewater	0.4	5.6	non-thermal plasma (DBD)	Laboratory scale	30	72.0
pentoxifylline	Synthetic wastewater	100	7	DBD coaxial reactor configuration	Laboratory scale	60	92.5
Three b-lactam antibiotics (Atrazine, chlorfeninfos, 2,4-dibromophenol, and lindane)	Synthetic wastewater	100	NA	DBD coaxial reactor configuration	Laboratory scale	10-30	25-30% of TC
iopromide	Synthetic wastewater	1-5	NA	Batch reactor (R1) and Coaxial reactor (R2) DBD	Laboratory scale	15	86.6-98.0 (R1) and 40.3-93.6 (R2)
enalapril	Synthetic wastewater	17	NA		Laboratory scale	10	99
carbamazepine	Synthetic wastewater	50	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	120	99.4
carbamazepi	Synthetic wastewater	20	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	60	90.7
iopromide	Synthetic wastewater	23.6	NA	DBD rotating drum reactor	Laboratory scale	60	94
clofibrac acid	Synthetic wastewater	79.1	NA	DBD rotating drum reactor	Laboratory scale	60	98
amoxicillin	Synthetic wastewater	21.5	NA	DBD rotating drum reactor	Laboratory scale	30	100
ampicillin	Synthetic wastewater	100	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	10	100
oxacillin	Synthetic wastewater	100	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	30	100
pentoxifylline	Synthetic wastewater	100	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	30	100
carbamazepine	Synthetic wastewater	100	NA	DBD with falling liquid film	Laboratory scale	60	92
clofibrac acid	Synthetic wastewater	23.6	NA	DBD	Laboratory scale	30	98
iopromide	Synthetic wastewater	21.5	NA	DBD	Laboratory scale	30	100
	Synthetic wastewater	79.1	NA	DBD	Laboratory scale	30	99

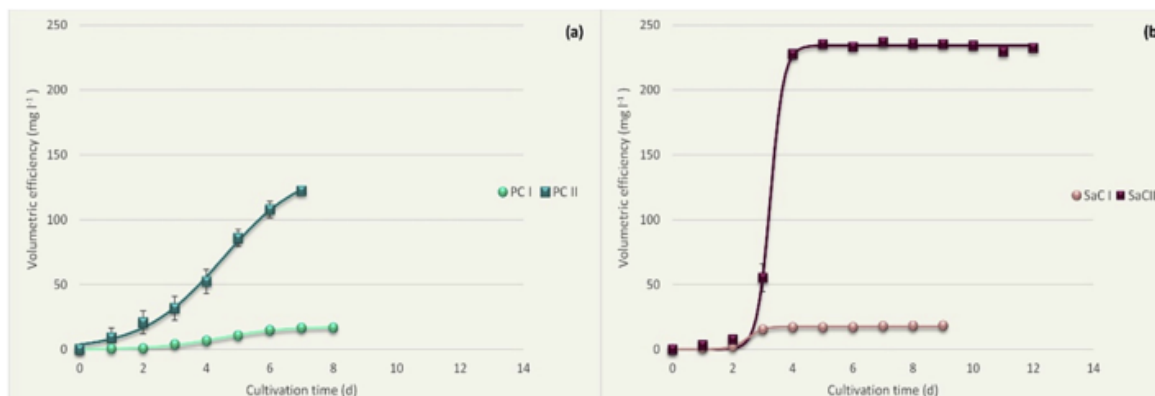
**Tabella 12:** degradazione di diversi composti con specifiche operative di pH e concentrazione. [50]

In conclusione, si può affermare che la degradazione tramite barriera dielettrica è un metodo efficace, anche dal punto di vista di risparmio energetico ed economico. Per una maggiore efficienza bisogna variare i parametri in base a diversi fattori, come pH, concentrazione e natura della molecola da trattare. [50]

Un altro metodo studiato in questi anni è l'utilizzo di microalghe per la rimozione dei residui farmaceutici sfruttando il processo di biodegradazione. In particolare la specie utilizzata è *Chlorella sorokiniana*, un'alga che cresce molto rapidamente in acqua dolce.

Dagli esperimenti condotti su paracetamolo e acido salicilico è infatti emerso che la presenza di questa alga rimuove in modo efficace i residui; inoltre è stato osservato che l'efficacia di rimozione è maggiore quanto più la concentrazione del principio attivo è elevata.

Nella figura 29 vengono confrontati i grafici relativi a paracetamolo (a) e acido salicilico (b) a concentrazioni più alte (PC2 e SaC2: 250 mg/l) e più basse (PC1 e SaC1: 25 mg/L). [51]



**Figura 29:** efficacia di rimozione di paracetamolo e acido salicilico [51]

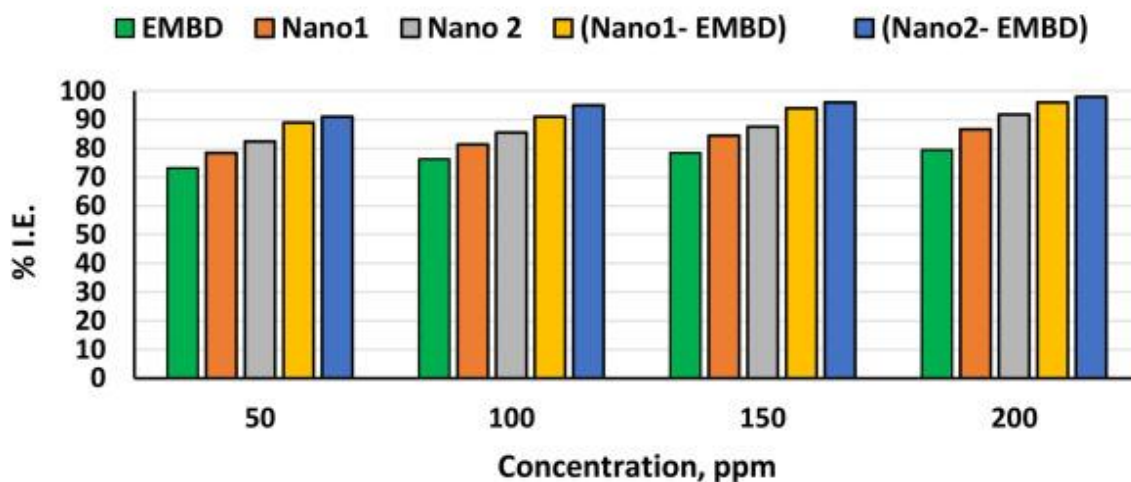
Altri studi hanno confermato questi dati, anche con l'utilizzo di altre microalghe per la rimozione dei residui; l'efficacia varia in base al principio attivo e di conseguenza sono necessari diversi studi per capire quale alga è adatta ai principi attivi più inquinanti. Per esempio, *C. sorokiniana* è molto efficace per l'acido salicilico, mentre *S. obliquus* per paracetamolo e diclofenac. Anche gli antibiotici vengono rimossi con una buona efficacia e la percentuale maggiore (oltre l'88%) riguarda fluorochinoloni in colture di *D. tertiolecta*, ma anche piridopirimidina e sulfapiridina con *C. reinhardtii*. [51]

Un metodo diverso dai precedenti per ridurre i residui farmaceutici nell'ambiente è l'utilizzo di nanoparticelle combinate ai medicinali scaduti, metodo illustrato in uno studio condotto in Arabia Saudita. In questo caso l'obiettivo non è stato lo sviluppo di un metodo per la rimozione dei residui dalle acque reflue, ma il riutilizzo dei medicinali scaduti in altri processi produttivi.

In particolare, è stato utilizzato come principio attivo di prova il baclofen, un miorilassante ad azione centrale utilizzato per le spasticità e le nanoparticelle di argento. I medicinali scaduti e inutilizzati in questo caso vengono utilizzati come inibitori della corrosione *green*; in questo modo si evita l'accumulo di rifiuti farmaceutici scaduti tramite riutilizzo degli stessi nel fenomeno della corrosione.

Confrontando i risultati, è emerso che la combinazione nanoparticelle-baclofen scaduto è più efficace nell'inibizione della corrosione dell'acciaio in ambiente acido, rispetto alle sole nanoparticelle. Il miglioramento è probabilmente dovuto a un effetto sinergico.

Nella figura 30 sono mostrati i dati confrontati delle combinazioni utilizzate tramite valutazione del valore di inibizione di corrosione (IE) del solo principio attivo (EMBD), delle sole nanoparticelle (Nano1: Ag) (Nano2: Ag-PVA) e delle combinazioni (Nano1-EMBD e Nano2-EMBD) [52]



**Figura 30:** efficienza nell'inibizione della corrosione [52]

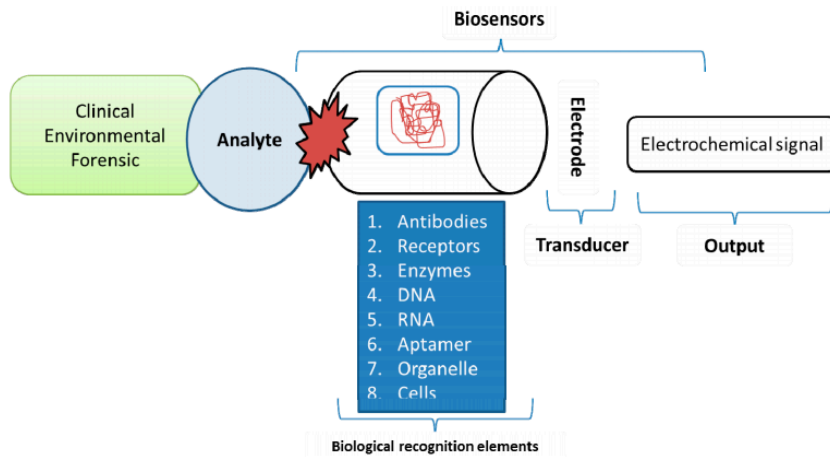
Confrontando i dati emerge che la combinazione più efficace è Nano2-EMBD, seguita da Nano1-EMBD, poi Nano2, Nano1 e infine EMBD; quindi, la sinergia d'azione di argento-PVA-principio attivo (Nano2-EMBD) risulta sperimentalmente la combinazione più efficace.

In conclusione, grazie ai dati forniti dallo studio si può affermare che il riutilizzo di medicinali scaduti come inibitori della corrosione può essere un metodo efficace per aumentare il riuso dei materiali di scarto come i medicinali, andando così a ridurre in parte la quantità di residui dispersi nell'ambiente. [52]

#### 5.4 PACKAGING INTELLIGENTI

Oltre al medicinale in sé, negli ultimi anni si stanno studiando dei metodi innovativi anche in ambito di *packaging*.

Lo sviluppo sempre crescente dei nanomateriali ha portato un enorme sviluppo delle nuove tecnologie, in particolare tramite la creazione di biosensori e sensori chimici. Sono costituiti da un substrato per il biorilevamento e un trasduttore per identificare gli agenti biochimici; gli analiti target sono riconosciuti da materiali come proteine e anticorpi. In figura 31 è illustrato un biosensore. [53]

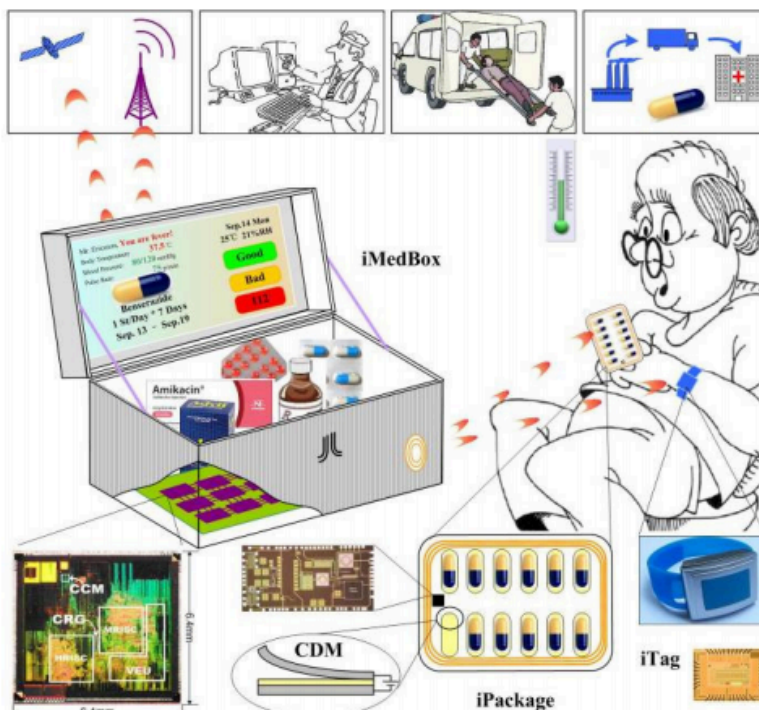


**Fig.ura 31:** illustrazione schematica dei costituenti del biosensore [53]

I sensori sono in grado di rilevare cambiamenti di temperatura, di pH, di sviluppo microbico, così da capire se la confezione è conservata nel modo corretto. Inizialmente questa tecnologia era applicata solo al mondo alimentare, ma negli ultimi anni sono in corso studi sull'applicazione anche in ambito farmaceutico.

Questi nuovi *packaging* contenenti nanoparticelle sarebbero in grado di avvisare l'utilizzatore quando un alimento/medicinale non è più sicuro da utilizzare. [53]

Un altro approccio è la possibilità di sfruttare internet per la creazione di *packaging* con la tecnologia Health-IoT (IoT: *Internet of Things*, cioè l'utilizzo di oggetti *smart* nella vita quotidiana), in particolare con l'intelligent Medicine box (iMedBox), illustrata in figura 32.



**Figura 32:** schema del funzionamento della iMedBox [54]



L'esigenza nasce dal problema della bassa aderenza alla terapia di molti pazienti che, oltre a essere dannosa per la loro salute, incide sullo spreco di medicinali e, quindi, sull'inquinamento ambientale perché questi medicinali arrivano a scadenza e vengono gettati inutilizzati.

Grazie a un sistema di rilevamento da remoto tramite sensori, la iMedBox permette di tracciare e monitorare da lontano la terapia del paziente, in modo tale da verificare se sta assumendo i medicinali nel modo corretto. Da una parte è collegata a un centro ospedaliero a cui inviare le informazioni che vengono recepite dagli specialisti e dall'altra rileva i *packaging* intelligenti (iPackage) per verificare l'aderenza alla terapia, oltre che i parametri vitali tramite sensori (iTag). In questo modo vengono tracciate tutte le quantità di medicinali assunte dal paziente; quindi il *packaging* funge da mezzo di comunicazione tra il paziente e gli operatori sanitari.

Un'altra funzione della iMedBox è quella di tenere in memoria tutti i dati, con la possibilità di creare statistiche in modo automatico, ma anche scaricare automaticamente le prescrizioni del medico e ricordare al paziente di assumere la terapia di volta in volta.

Ad oggi sono stati creati dei prototipi, come illustrato in figura 33, ma non sono ancora accessibili al pubblico, questi prototipi sono stati provati da un gruppo di studio ed è emerso che la *box* è funzionante e aiuta in modo significativo i pazienti ad aumentare l'aderenza alla terapia; i risultati più sorprendenti si sono avuti con persone che soffrono di demenza. [54]

È un approccio completamente diverso rispetto ai *packaging* intelligenti citati precedentemente, ma è un approccio futuristico che potrà aiutare a contribuire, seppur in parte, alla risoluzione dei problemi terapeutici di aderenza alla terapia e ambientali.



**Figura 33:** prototipo reale della iMedBox [54]

In conclusione, si può affermare che sono state trovate tante soluzioni al problema dell'inquinamento e solo con una collaborazione da parte di tutti gli anelli della catena, dal produttore al consumatore, si potranno avere dei cambiamenti significativi .

## 6 ESTENSIONE DELLA DATA DI SCADENZA

Partendo dal presupposto che non è possibile invertire la rotta di questo enorme problema solo con una soluzione e tenendo in considerazione tutte le soluzioni già citate nel capitolo precedente, ci si è chiesti se l'estensione della data di scadenza potesse essere uno dei modi per risolvere in parte il problema. Infatti con una data di scadenza più estesa ci sarebbero meno medicinali eliminati e, di conseguenza, presenti nell'ambiente.

La legislazione impone che la data di scadenza per i medicinali sia al massimo di 5 anni. In questo capitolo si vanno ad analizzare i principali studi e progetti che sono stati fatti nel corso degli ultimi anni in tutto il mondo per capire se l'estensione sia possibile.

Ogni medicinale, prima di essere immesso in commercio, deve essere testato seguendo le linee guida ICH (il contenuto del principio attivo deve essere tra il 90% e il 110%) per poter determinare la data di scadenza, che normalmente va fino ai 5 anni. Durante questo periodo è garantita la stabilità grazie a test di esposizione del medicinale a diverse condizioni di temperatura, luce e umidità. [55]

I problemi a cui vanno maggiormente incontro i medicinali sono ossidazione, fotolisi, idrolisi, polimerizzazione e isomerizzazione, quindi per valutare l'estensione devono essere condotti test per capire se questi processi rendono il medicinale inutilizzabile dopo la data di scadenza.

Una scadenza troppo breve è un grande problema per ospedali e agenzie che stoccano grandi quantità di medicinali, con gravi perdite economiche (circa 200000 \$/anno per ogni ospedale degli USA nel 2019), così come per tutti i magazzini. [56]

### 6.1 PROBLEMI LEGATI ALLA DURATA DELLA SCADENZA

Il problema della data di scadenza riguarda gli ospedali, le farmacie e tutte le strutture che immagazzinano grandi quantità di medicinali, con un alto rischio di farli scadere. L'ospedale Tufts Medical Center, in Massachusetts, nel 2015 ha perso circa 200000\$ in medicinali scaduti. [55]

È stato condotto uno studio in Canada per stabilire la relazione data di scadenza-spreco su medicinali chemioterapici e si è osservato un risparmio di 80000\$ se la data di scadenza fosse estesa fino alla reale stabilità del medicinale, di cui 15000\$ solo per l'epirubicina.

È, inoltre, stato osservato che in alcuni ospedali canadesi l'estensione annullerebbe addirittura completamente lo spreco. La media su 5 ospedali ha dimostrato che l'estensione di 30 giorni oltre la scadenza ridurrebbe lo spreco del 25%. [57]

Ci sono altri problemi che l'estensione della data di scadenza andrebbe a risolvere, per esempio i medicinali donati ai Paesi in via di sviluppo: la normativa impone infatti di scartare un medicinale oltre la sua data di scadenza, anche se gli studi effettuati suggeriscono che quel prodotto è ancora efficace. Questo rappresenta uno spreco sia per i Paesi che donano questi medicinali che, soprattutto, per i Paesi più poveri che ricevono meno aiuti solo per date di scadenza troppo brevi.

Un altro esempio è la carenza di medicinali, che spesso avviene in modo improvviso; se si estendesse la data di scadenza ci sarebbe più tempo per sopperire a queste mancanze.

Un ultimo punto centrale è la problematica ambientale; l'estensione della data di scadenza avrebbe un ruolo molto positivo in quanto ci sarebbe una minor presenza di residui nelle acque e una minor quantità di medicinali scaduti da smaltire, che rappresentano una percentuale molto importante nell'inquinamento farmaceutico, soprattutto perché vengono eliminati dagli utilizzatori finali con superficialità e con modalità errate (nel gabinetto, nell'indifferenziata, nell'ambiente...). [55]

## 6.2 PROGRAMMA DI ESTENSIONE DELLA DATA DI SCADENZA

Nel 1986 fu creato il programma di estensione della data di scadenza, lo *Shelf Life Extension Program* (SLEP) dalla FDA seguendo le linee guida relative alla scadenza proposte nella loro farmacopea (USP). Questo progetto è stato pensato per far fronte all'enorme spreco di denaro dato dall'eliminazione di medicinali scaduti stoccati nelle basi militari statunitensi con il progetto SNS (Strategic National Stockpile). Il progetto è pensato per avere un rifornimento di medicinali in caso di emergenze pubbliche come, ad esempio, attacchi terroristici e radiazioni; questo progetto garantisce forniture di medicinali e dispositivi medici, oltre che di cibo per tutto il Paese. I medicinali più stoccati sono antinfettivi, antidoti, anti tossine, vaccini e medicine salvavita.

Si è iniziato a testare diversi principi attivi oltre la data di scadenza assegnata dalle case farmaceutiche per l'immissione in commercio.

Uno studio condotto dalla FDA ha addirittura dimostrato che il 90% dei loro medicinali erano ancora efficaci dopo 15 anni. [55]

Quello che emerse dagli studi su 122 farmaci condotto dal programma SLEP fu un'estensione media di 5,5 anni dalla data di scadenza originaria; alcuni arrivarono addirittura oltre i 20 anni. [55, 56]

Nel corso degli anni molte date di scadenza sono state estese e si è calcolato un risparmio di 94\$ per ogni dollaro speso in ricerca.

Uno dei medicinali più utilizzati è la ciprofloxacina, antibatterico ad ampio spettro appartenente alla famiglia dei fluorochinoloni di seconda generazione; sono farmaci chemioterapici (di sintesi), che agiscono inibendo due enzimi (DNA topoisomerasi 4 nei gram positivi e DNA girasi nei gram negativi) indispensabili al batterio per la duplicazione del DNA. Proprio grazie al suo spettro d'azione è molto utilizzato in diverse infezioni ed è uno dei più stoccati perché in grado di trattare la maggior parte delle malattie respiratorie che potrebbero essere causate da attacchi bioterroristici (ad esempio l'antrace, una malattia respiratoria causata dal batterio *Bacillus anthracis* che causa febbre, capogiri, brividi, vomito, dolori in tutto il corpo e mancanza di fiato).

Il problema principale di questo medicinale è la breve data di scadenza, che rende i costi di smaltimento e riacquisto troppo elevati, invertendo il rapporto costo-efficacia; da qui la nascita del progetto SLEP. Il *focus* del progetto era soprattutto per i medicinali stoccati in

grandi quantità e quelli di rilevanza militare. Da qui iniziarono anche studi indipendenti per verificare se questa estensione potesse riguardare altri medicinali. [57]

Alcuni dati raccolti dal programma SLEP in venti anni (1986-2006) sono stati riesaminati ed è stato provato che dei 122 medicinali testati, l'88% era ancora stabile per un periodo medio di 66 mesi (5 anni e mezzo) dopo la data di scadenza. I principali medicinali che non hanno dato esito positivo in questi test sono la soluzione iniettabile di ampicillina, le compresse di clorpromazina e la soluzione iniettabile di furosemide.

I medicinali con la migliore probabilità di estensione in base a questi dati sono invece riportati nella tabelle 13,14,15, in cui tutti i lotti testati hanno dato esito positivo all'estensione; il gruppo 1A riportato in tabella 13 fa riferimento ai farmaci in cui tutti i lotti testati hanno dato esiti positivi su un campione superiore ai dieci lotti, il gruppo 1B in tabella 14 comprende farmaci con campioni da cinque a nove lotti, mentre 1C in tabella 15 con tre o quattro lotti. In tutti i casi gli esiti sono sempre stati positivi. [58]

Drug Product	Dosage Form	Number of Lots			Extension Time (mo.)	
		Tested	Dormant	Active	Mean	Range
Amoxicillin sodium	Tablets	21	0	21	23	22-23
Ciprofloxacin	Tablets	242	37	205 <sup>f</sup>	55	12-142
Diphenhydramine HCl	Syringe-needle <sup>a</sup>	12	12	0	76	33-126
Doxycycline hyclate	Capsules <sup>b</sup>	13	3	10 <sup>g</sup>	50	37-66
Doxycycline hyclate	Powder <sup>b</sup>	31	1	30 <sup>h</sup>	27	14-52
Halothane	Liquid	12	12	0	67	51-92
Mannitol	Injection-solution	10	10	0	66	21-109
Morphine sulfate	Syringe-needle <sup>c</sup>	13	11	2 <sup>i</sup>	89	35-119
Naloxone HCl	Injection-solution	10	10	0	77	60-95
Oxacillin sodium	Powder	13	13	0	56	28-116
Potassium iodide	Tablets <sup>d</sup>	12	0	12	69	28-184
Sodium bicarbonate	Injection-solution	37	37	0	55	14-101
Sodium chloride	Irrigation <sup>e</sup>	16	16	0	72	40-108
Sodium nitrite	Injection-solution	10	7	3 <sup>j</sup>	89	35-180
Sodium thiosulfate	Injection-solution	14	13	1 <sup>k</sup>	131	24-151

**Tabella 13:** elenco dei farmaci più stabili del gruppo 1A[58]

Drug Product	Dosage Form	Number of Lots			Extension Time (mo.)	
		Tested	Dormant	Active	Mean	Range
Acetaminophen pseudophedrine	Capsules	3	3	0	24	24–24
Benzonatate	Capsules	4	4	0	44	12–73
Bretylium tosylate	Injection-solution	4	4	0	49	15–71
Bupivacaine HCl	Injection-solution	3	3	0	88	79–95
Ceftriaxone sodium	Powder	4	4	0	60	44–69
Chloroquine HCl	Injection-solution	4	4	0	64	27–98
Chlorpromazine HCl	Injection-solution <sup>a</sup>	3	3	0	74	59–88
Dextrose 10%	Injection-solution	4	4	0	25	23–29
Dextrose and sodium chloride	Injection-solution	4	4	0	64	51–73
Dobutamine HCl	Injection-solution	3	3	0	47	29–79
Edrophonium chloride	Injection-solution	4	4	0	65	33–114
Erythromycin lactobionate	Powder	4	4	0	60	38–83
Hydrocortisone sodium succinate	Injection-solution	3	3	0	43	37–56
Mafenide acetate	Cream	3	3	0	59	56–63
Mepivacaine HCl	Cartridge-needle	3	3	0	41	33–45
Naproxen	Tablets	4	4	0	52	46–62
Neostigmine methylsulfate	Injection-solution	4	4	0	60	31–78
Penicillin G benzathine	Suspension	4	4	0	70	61–84
Phenylephrine HCl	Injection-solution	4	4	0	60	53–78
Prochloroperazine edisylate	Injection-solution	4	4	0	43	28–66
Protamine sulfate	Powder	4	4	0	64	57–77
Sulfisoxazole	Tablets	4	4	0	56	45–68
Tubocurarine chloride	Injection-solution	4	4	0	59	47–69

*Tabella 14:* elenco dei farmaci più stabili del gruppo 1B [58]

Drug Product	Dosage Form	Number of Lots			Extension Time (mo.)	
		Tested	Dormant	Active	Mean	Range
Ampicillin	Capsules <sup>a</sup>	5	3	2 <sup>f</sup>	49	22–64
Amyl nitrite	Inhalant	6	6	0	59	37–76
Atropine sulfate-pralidoxime chloride	Autoinjector	5	0	5	31	25–38
Calcium chloride	Injection-solution	8	8	0	81	66–106
Calcium gluceptate	Injection-solution	8	8	0	49	23–82
Cephalexin	Capsules	6	6	0	57	28–135
Cimetidine HCl	Tablets <sup>b</sup>	5	5	0	67	59–75
Ciprofloxacin	Suspension <sup>c</sup>	7	0	7	32	25–40
Dexamethasone sodium phosphate	Syringe-needle	7	7	0	61	24–93
Enflurane	Liquid	8	8	0	48	15–94
Ephedrine sulfate	Injection-solution	5	5	0	46	21–80
Fentanyl citrate	Injection-solution	6	6	0	84	70–96
Guaifenesin	ER Tablets	7	5	2 <sup>g</sup>	85	39–122
Hetastarch in sodium chloride	Injection-solution	5	5	0	44	30–61
Hexachlorophene cleansing	Emulsion	8	8	0	81	58–106
Iothalamate meglumine	Injection-solution	7	7	0	51	20–78
Ketamine HCl	Injection-solution	6	6	0	64	42–87
Mebendazole	Tablets	8	8	0	58	28–89
Meperidine HCl	Injection-solution	6	6	0	89	32–128
Phenytoin sodium	Injection-solution	5	5	0	63	29–100
Potassium iodide	Granules <sup>d</sup>	5	0	5	254	225–278
Povidone-iodine	Ointment <sup>e</sup>	7	7	0	65	35–134
Promethazine HCl	Injection-solution	9	9	0	51	28–73
Triamterene and hydrochlorothiazide	Capsules	6	6	0	19	18–19
Undecylenic Acid and zinc salt	Powder	9	9	0	68	43–82

*Tabella 15:* elenco dei principi attivi più stabili del gruppo 1C [58]

### 6.3 MODELLI ANALOGHI ALLO SLEP E STUDI INDIPENDENTI

Altri studi condotti su lotti diversi rispetto a quelli del programma SLEP dimostrano, allo stesso modo, che l'estensione oltre la data di scadenza è possibile sia per forme solide che per quelle liquide. [56]

Per quanto riguarda gli analgesici come paracetamolo, naprossene e codeina, l'estensione è possibile fino a 24, 52 e 89 mesi rispettivamente. Anche gli antifettivi sono stabili, tanto che tutti i lotti di ciprofloxacina si sono dimostrati stabili fino a 55 mesi, dopo la data di scadenza, e il 97% dei lotti di doxiciclina è stabile oltre i 27 mesi. Eccezione per la meflochina che non ha superato le prove di stabilità.

Per quanto riguarda le forme liquide, nei test effettuati entro i 50 mesi oltre la data di scadenza, si è rivelato che il 60% delle penne di epinefrina da 1 mg/mL e il 56% delle penne da 0,5 mg/mL contengono almeno il 90% del principio attivo e nessuna inferiore all'80%.

Il discorso è analogo per gli analgesici e gli anestetici, con estensioni fino a 89 mesi. [56]

In particolare quattro medicinali (comprese di captopril, capsule di flucloxacina, soluzione iniettabile di cefoxitina e compresse di teofillina) se conservati correttamente, riescono ad avere un contenuto di principio attivo del 98% dopo 170 mesi, circa 14 anni, dalla data di scadenza. [58]

Un altro studio condotto in India recentemente conferma ciò che è stato dimostrato da altri scienziati; in questo caso i test sono stati condotti unicamente su analgesici e sono stati testati fino a 2 anni dopo la loro data di scadenza. Gli autori hanno studiato la concentrazione, misurata con il metodo dell'HPLC, e l'efficacia, misurata con modelli animali, e, quindi, non solo sulla stabilità fisico-chimica.

I medicinali coinvolti in questo studio sono piroxicam compresse, diclofenac compresse, ibuprofene compresse, piroxicam iniettabile e diclofenac iniettabile. Ne è emerso che tutti i medicinali testati rimangono nell'intervallo di accettazione della concentrazione.

In tabella 16 sono riportati i dati ottenuti su questi analgesici. [59]

Time of testing	Mean Chemical Potency of the active ingredient in the drug formulations (n = 10)				
	Tab Piroxicam (20 mg)	Tab Diclofenac (50 mg)	Tab Ibuprofen (200 mg)	Inj Piroxicam (20 mg/ml)	Inj Diclofenac (25 mg/ml)
Before expiry	20.41 ± 0.28	50.44 ± 0.31	197.83 ± 0.58	19.52 ± 0.21	24.97 ± 0.26
At expiry	20.22 ± 0.19	49.07 ± 0.25	198.37 ± 0.63	19.38 ± 0.07	24.00 ± 0.70
6 months after expiry	20.35 ± 0.31	51.87 ± 0.38	196.97 ± 0.58	19.63 ± 0.16	25.31 ± 0.11
12 months after expiry	19.73 ± 0.22	51.71 ± 0.19	198.53 ± 0.79	19.91 ± 0.16	25.12 ± 0.32
18 months after expiry	20.17 ± 0.25	51.60 ± 0.36	204.04 ± 3.06	20.09 ± 0.10	24.86 ± 0.31
2 years after expiry	19.84 ± 0.15	49.75 ± 0.20	201.69 ± 1.90	20.19 ± 0.24	25.35 ± 0.27
Acceptable range of active ingredient in the tested formulation as per IP (mg)	18.5 mg–21.5 mg (92.5%–107.5%)	45 mg–55 mg (90%–110%)	190 mg–210 mg (95%–105%)	18 mg/ml–22 mg/ml (90%–110%)	23.75 mg/ml–26.25 mg/ml (95%–105%)

**Tabella 16:** concentrazione (*chemical potency*) dei principali analgesici [59]

Questi risultati indicano che tutti i principi attivi testati non si sono degradati per tutto il periodo in quanto neanche un campione ha fallito il test mostrando risultati positivi sia per i valori individuali che come media.



Il test di concentrazione non è l'unico che è stato effettuato; gli scienziati hanno condotto anche test sul tempo di disgregazione e velocità di dissoluzione per le formulazioni orali con esito positivo.

Il test di dissoluzione ha come obiettivo quello di misurare la velocità alla quale il principio attivo è rilasciato dalla forma farmaceutica in un particolare mezzo di dissoluzione; solitamente è condotto alla temperatura corporea e, in base allo strumento utilizzato e al tipo di forma farmaceutica, ci sono dei tempi accettabili secondo la farmacopea. Questo perché la solubilità dà informazioni solo sull'equilibrio e non sulla velocità per raggiungerla. [5]

Il test di disgregazione indica il tempo affinché la forma farmaceutica si disintegra; in questo caso i tempi limite sono 3 minuti per le compresse dispersibili, 30 minuti per le compresse rivestite da film e 60 minuti per le compresse gastroresistenti.

In tabella 17 sono riportati i risultati dei test di disgregazione misurati su sei campioni in diversi periodi di vita della formulazione relativa a ibuprofene, diclofenac e piroxicam, mentre la tabella 18 mostra i risultati dei test di dissoluzione su ibuprofene e diclofenac. In entrambi i casi sono stati misurati i tempi in minuti, mentre solo per il piroxicam l'unità di misura scelta dai ricercatori è stata quella dei secondi.[59]

Time of testing	Mean disintegration time of the tested oral formulations (n = 6)		
	Tab Ibuprofen (mins)	Tab Diclofenac (mins)	Tab Piroxicam dispersible (sec)
Before expiry	6.94 ± 1.56	17.25 ± 3.43	49.83 ± 11.34
At expiry	5.41 ± 1.91	20.04 ± 4.36	44.67 ± 9.24
6 months after expiry	5.94 ± 1.69	16.11 ± 3.79	49.17 ± 8.16
12 months after expiry	6.17 ± 2.07	15.42 ± 4.79	41.67 ± 9.81
18 months after expiry	7.21 ± 1.27	13.66 ± 3.47	50.83 ± 10.17
2 years after expiry	8.26 ± 1.90	14.62 ± 2.71	46.33 ± 7.12
Reference range as per IP	30 min	60 min	3 min

**Tabella 17:** risultati dei test di disgregazione delle formulazioni orali degli analgesici [59]

Time of testing	Mean dissolution time of the tested oral formulations (n = 6)	
	Tab Ibuprofen (min)	Tab Diclofenac (min)
Before expiry	18.99 ± 6.43	38.34 ± 6.33
At expiry	14.71 ± 6.17	28.25 ± 10.63
6 months after expiry	28.99 ± 7.97	32.80 ± 7.90
12 months after expiry	24.84 ± 7.90	42.18 ± 9.34
18 months after expiry	26.92 ± 6.83	28.27 ± 7.75
2 years after expiry	28.57 ± 13.31	30.02 ± 10.34
<b>One-way ANOVA df (5,30)</b>	F = 2.78 P < 0.05	F = 2.54 P < 0.05

**Tabella 18:** risultati dei test di dissoluzione delle formulazioni orali degli analgesici [59]

Un ultimo test che è stato effettuato riguarda l'attività analgesica utilizzando due modelli animali differenti. Il primo prende il nome di *Radiant heat tail-flick model* in cui il dolore viene fornito sotto forma di calore radiante e il tremolio della coda è usato come indice del dolore misurabile ed è un modello utilizzato per il dolore centrale. Il secondo, chiamato *Acetic acid-induced Writhing Model* induce il dolore tramite somministrazione intraperitoneale di una soluzione allo 0,06% di acido acetico e il dolore viene misurato in base alle contrazioni dell'addome e all'estensione delle zampe e questo modello è usato per la misurazione del dolore viscerale.

Anche in questo caso non ci sono differenze statistiche nell'efficacia prima e dopo la data di scadenza. In tabelle 19 e 20 sono riportati i risultati di questi test effettuati su sei campioni valutati nello studio in diversi periodi di tempo. [59]

Time of testing	Mean Maximum Possible Efficacy (%) of the tested formulations in radiant heat tail-flick model in mice (n = 6)				
	Tab Piroxicam	Tab Diclofenac	Tab Ibuprofen	Inj Piroxicam	Inj Diclofenac
Before expiry	44.72 ± 8.24	57.56 ± 6.53	64.86 ± 4.52	58.54 ± 5.87	68.67 ± 9.02
At expiry	51.63 ± 5.30	52.41 ± 5.54	60.02 ± 5.26	55.59 ± 6.88	64.13 ± 9.24
6 months after expiry	53.69 ± 8.46	55.52 ± 4.27	65.05 ± 6.94	62.76 ± 10.04	69.70 ± 8.95
12 months after expiry	55.11 ± 14.07	58.75 ± 5.20	65.73 ± 6.16	57.43 ± 7.82	65.68 ± 6.67
18 months after expiry	48.84 ± 9.05	51.34 ± 6.84	63.65 ± 5.47	56.10 ± 7.70	60.03 ± 9.58
2 years after expiry	50.08 ± 3.18	53.98 ± 4.61	61.24 ± 4.44	59.38 ± 6.60	63.43 ± 3.74
<b>One-way ANOVA df (5,30)</b>	F = 1.082 p = 0.38	F = 1.60 p = 0.18	F = 1.03 p = 0.41	F = 0.70 p = 0.62	F = 1.18 p = 0.34

(P > 0.05 for all the drugs during the entire study period).

**Tabella 19:** risultati del test di valutazione dell'attività analgesica con il modello *Tail-Flick* [59]



Time of testing	Mean Percentage protection (%) of the tested formulations in acetic acid-induced writhing in mice (n = 6)				
	Tab Piroxicam	Tab Diclofenac	Tab Ibuprofen	Inj Piroxicam	Inj Diclofenac
Before expiry	37.46 ± 5.92	54.81 ± 7.51	58.31 ± 6.75	46.56 ± 5.80	59.70 ± 4.74
At expiry	38.02 ± 9.32	50.67 ± 3.59	57.48 ± 3.47	45.76 ± 8.81	60.20 ± 2.88
6 months after expiry	45.36 ± 8.50	49.88 ± 6.82	60.03 ± 6.35	40.69 ± 8.41	58.52 ± 4.26
12 months after expiry	45.51 ± 9.41	53.77 ± 3.57	59.03 ± 3.70	39.20 ± 6.93	61.50 ± 2.42
18 months after expiry	38.81 ± 7.25	51.40 ± 2.19	57.482 ± 0.27	39.60 ± 9.05	59.57 ± 2.98
2 years after expiry	39.17 ± 6.52	54.30 ± 1.95	61.76 ± 4.10	39.35 ± 8.52	56.73 ± 3.83
One-way ANOVA df(5,30)	F = 1.30 p = 0.29	F = 1.13 p = 0.16	F = 0.94 p = 0.46	F = 1.07 p = 0.39	F = 1.04 p = 0.41

(P > 0.05 for all the drugs during the entire study period).

**Tabella 20:** risultati del test di valutazione dell'attività analgesica con il modello *Acetic acid-induced writhing* [59]

Tutti questi dati suggeriscono che l'idea del progetto SLEP è fondata; stabilità, potenza ed efficacia dopo la data di scadenza sono dati reali e sono dimostrati da studi condotti su medicinali e forme farmaceutiche diverse e in Paesi del mondo diversi. Questo fa pensare che la data di scadenza assegnata non rifletta perfettamente la reale scadenza dei medicinali. [59]

Uno studio molto particolare è stato condotto su un medicinale prodotto più di ottant'anni prima; si tratta di un prodotto iniettabile di adrenalina del 1934 di Bayer (Suprarenin®) ed è emerso che conteneva ancora il 70,4% del principio attivo, quindi non accettabile dal punto di vista delle linee guida attuali (in cui la riduzione di principio attivo può essere fino al 10%), ma comunque un risultato sorprendente nell'ambito degli studi di stabilità. [56]

Un altro studio è stato condotto su altri medicinali più recenti, prodotti circa 40 anni fa ed è emerso che un campione di Effortil® (etilefedrina) ha un contenuto del 98,1%, uno di Lasix® (furosemide) il 99,3% e un campione di Novalgina® (metamizolo) addirittura del 99,7%, quindi accettabili dalle linee guida ICH. [60]

Altri Paesi hanno uno stoccaggio nazionale di medicinali, come nel caso di Israele. La ciprofloxacina è stata presa in considerazione perchè uno di medicinali centrali per le infezioni batteriche; la data di scadenza assegnata ai lotti acquistati dal governo israeliano era di 3 anni, con costi molto alti per lo Stato, ragion per cui il ministero della Salute ha iniziato a finanziare studi sul prolungamento della data di scadenza. Ne è emerso che i lotti erano ancora stabili e la data è stata estesa per altri 2 anni.

Negli anni successivi è nato un programma di estensione della data di scadenza per la ciprofloxacina, l'*Israeli Ciprofloxacin Shelf-Life Extension Program* (ICSLEP); il focus di questo progetto riguarda cinque punti: contenuto di principio attivo, impurità, dissoluzione, peso medio della compressa e integrità della confezione. I range di accettazione per ogni punto sono determinati in base alla farmacopea nazionale e i test sono effettuati ogni 12 mesi, in parallelo ai test normalmente effettuati dall'azienda produttrice in accordo alle linee guida ICH. [57]

In Europa non esiste un programma simile a quello condotto dalla FDA negli USA, anche per le leggi molto limitanti sulla vendita/donazione di medicinali scaduti. Un

cambiamento però sembra esserci, per ora solo in ambito alimentare, in quanto la Commissione UE ha proposto agli esperti degli Stati membri una revisione delle norme sulla data di scadenza per ridurre lo spreco alimentare. [56]

Alcune soluzioni che vengono proposte da studi scientifici al problema della vita di scaffale troppo breve dei medicinali sono i seguenti: richiedere alle aziende farmaceutiche di condurre studi di monitoraggio a lungo termine, anche modificando la data dopo l'immissione in commercio, ma anche la possibilità di condurre test indipendenti dalla casa farmaceutica con progetti simili allo SLEP. Sarebbe almeno indispensabile che i dati ricavati da SLEP fossero utilizzati dai governi per i medicinali stoccati per situazioni di emergenze, solo nel momento in cui la conservazione è avvenuta nel modo corretto.[55]

Prima di estendere la data di scadenza è importante che le agenzie del farmaco, le aziende farmaceutiche e i comitati scientifici delle farmacopee valutino il rapporto rischio-beneficio associato a questa modifica, ragion per cui ancora oggi vengono condotti studi per capire se è sicuro e se è possibile farlo.

Bisogna anche tenere in considerazione che tutti questi dati e, quindi, tutte queste soluzioni sono applicabili solo nel momento in cui il medicinale è conservato correttamente per quanto riguarda temperatura, umidità, luce e la confezione è sigillata. [58]

La stabilità è, ovviamente, molto variabile perchè non dipende solo dalla struttura chimica della molecola di principio attivo, ma anche dalle condizioni di conservazione, uso di antiossidanti o altri additivi e dagli eccipienti. Da questi studi si capisce che l'estensione è possibile e risolverebbe sia i problemi economici della sanità dei vari Paesi legata al rimpiazzo dei medicinali vecchi con quelli nuovi, che il problema dello spreco dei medicinali, che contribuisce in larga parte alla diffusione di residui nell'ambiente.

L'interesse economico di alcune aziende produttrici però, è quello di non estendere troppo la data di scadenza, così da poter produrre in larga scala i medicinali; inoltre, bisogna ricordare che la responsabilità della casa produttrice decade nel momento in cui il medicinale scade, altra ragione per cui il loro interesse non è quello di estendere ulteriormente la data di scadenza. [56]

È stato registrato un episodio di una compagnia di reselling di Chicago, la Walgreen Company, che volontariamente modificava la data di scadenza per far buttare più velocemente il prodotto e comprarne sempre di nuovi; ovviamente questo è un caso isolato e molte aziende farmaceutiche trarrebbero benefici dall'estensione della data di scadenza, soprattutto dal punto di vista logistico. [55]

#### 6.4 PAXLOVID: UN ESEMPIO REALE

Un esempio di estensione della data di scadenza non solo teorica, ma applicata realmente, sia a livello europeo che statunitense, è quello del Paxlovid®.

A causa di esigenze date dal periodo storico, è stato deciso dalle autorità regolatorie che la data di scadenza di questo medicinale dovesse essere estesa da 18 a 24 mesi. Il medicinale in questione è dell'azienda Pfizer e contiene nirmatrelvir e ritonavir, due farmaci antivirali

utilizzati in combinazione per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti fragili. È formulato in compresse rivestite con film contenenti 150 mg di nirmatrelvir e 100 mg di ritonavir. Nell'avviso di estensione della data di scadenza è specificato, per ogni lotto, la vecchia data di scadenza e quella nuova; questo avviso deve essere allegato a ogni confezione che viene dispensata in quanto sulla confezione del medicinale la data di scadenza non è aggiornata. Questo serve quindi all'utilizzatore finale per capire il motivo della dispensazione di una scatola che pare scaduta o in scadenza.

In figura 34 e 35 è riportato parte dell'avviso che l'AIFA ha rilasciato in data 22 febbraio 2023 e che viene allegato alle confezioni di Paxlovid®; questo documento è stato emanato pochi giorni dopo rispetto all'FDA negli Stati Uniti.

La pagina riporta le informazioni che l'AIFA vuole comunicare al paziente e, in particolare, specifica che il prodotto che è stato consegnato non è scaduto, anche se dalla confezione potrebbe sembrare, ma la sua data di scadenza è stata prolungata; la tabella in fondo alla stessa pagina riposta il riferimento al numero di lotto, la scadenza segnata sulla confezione e la nuova data di scadenza che è stata assegnata, infine viene riportato un codice QR che riposta al foglietto illustrativo del medicinale. [61]

Il Paxlovid® è un esempio di come l'estensione della data di scadenza sia possibile e, potenzialmente, applicabile anche ad altri medicinali.

Come già specificato all'inizio di questo capitolo, bisogna ricordare che l'estensione non può essere l'unica soluzione a un problema così ampio come l'inquinamento farmaceutico, ma è uno dei tasselli da tenere in considerazione per arrivare a un punto di svolta in questa condizione ambientale così problematica.

Anche i cittadini hanno un ruolo fondamentale come si può constatare dai dati; infatti, grazie all'impegno di tutti, si potrebbero ridurre notevolmente i residui dispersi nell'ambiente anche evitando l'abuso o l'uso scorretto senza consultazione del medico o del farmacista.

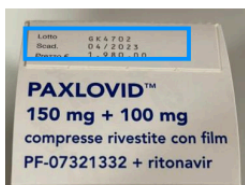
Considerando che l'inquinamento farmaceutico contribuisce all'inquinamento generale che sta distruggendo il nostro Pianeta sempre più velocemente, è importante ricordare che solo con l'impegno collettivo si potrà creare realmente il cambiamento.

**INFORMAZIONE IMPORTANTE PER IL PAZIENTE****Estensione del periodo di validità di PAXLOVID (nirmatrelvir 150 mg/ritonavir 100 mg) compresse rivestite con film**

Gentilissima/o,

desideriamo informarLa che la confezione di Paxlovid che Le è stata consegnata presenta sulla confezione una data di scadenza non aggiornata. Quindi nel caso in cui ad oggi la data di scadenza risulti superata, questo non significa che il prodotto sia da considerarsi scaduto. Infatti, il 24 gennaio 2023 l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato un nuovo periodo di validità per PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), estendendolo da 18 mesi a 2 anni.

Questo significa che le confezioni che riportano sulla scatola e sul blister una data di scadenza compresa tra novembre 2022 e novembre 2023 **restano valide per un periodo più lungo rispetto alla data di scadenza stampata.**



La nuova data di scadenza può essere determinata attraverso l'identificazione dello specifico numero di lotto riportato nella seguente tabella. Il farmacista la aiuterà ad identificare il lotto a cui appartiene la confezione che Le è stata consegnata con la corrispondente data di scadenza aggiornata.

<u>Numero di lotto della confezione</u>	<u>Data stampata</u>	<u>Data di scadenza aggiornata</u>
FX0242	11/2022	07/2023
FT5749	11/2022	07/2023
FT0015	11/2022	07/2023
FW7269	12/2022	07/2023
FX0257	12/2022	09/2023
FY4411	01/2023	08/2023
FX7596	01/2023	10/2023
FX7851	01/2023	10/2023
FY2642	01/2023	08/2023
GC0763	02/2023	10/2023
GC1427	02/2023	10/2023
GE7696	03/2023	12/2023
GE7697	03/2023	12/2023
GF5097	03/2023	12/2023

In caso di dubbi sull'estensione della data di validità della confezione di Paxlovid in Suo possesso, La invitiamo a rivolgersi al farmacista o al medico di riferimento.

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Il foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Scansionare il codice sottostante con un dispositivo mobile per consultare il foglio illustrativo nelle diverse lingue.



URL: <https://pfi.sr/c19oralrx>

In fede,

Dott.ssa Eva Agostina Montuori

*Eva Agostina Montuori*

eb58ec20-9e72-96a3-98ba-2ef43ee960e3.....

Covid Franchise Medical Lead  
Pfizer S.r.l.

**Figura 34:** comunicato dell'AIFA sull'estensione della data di scadenza di Paxlovid® [61]

## CONCLUSIONI

Ci si è chiesti se l'estensione della data di scadenza possa incidere sull'inquinamento farmaceutico; ovviamente non esiste una risposta univoca perché, come si è dimostrato con gli studi esaminati in questa tesi, l'inquinamento non ha una sola causa.

Assegnare la corretta scadenza a un medicinale per l'immissione in commercio non è cosa semplice, perché la stabilità dipende non solo dal principio attivo, ma anche dagli eccipienti e dal contenitore. Inoltre, in base alle condizioni di esposizione del prodotto, la stabilità viene notevolmente modificata, basti pensare a una variazione di temperatura o alla presenza della luce o di umidità eccessiva.

Quando gli esperti eseguono le valutazioni, devono tenere in considerazione le proprietà fisiche, la contaminazione microbiologica e le reazioni chimiche che si possono verificare nel medicinale, ad esempio l'idrolisi, l'ossidazione, la polimerizzazione e l'isomerizzazione. Tutte queste reazioni hanno dei fattori scatenanti, come la luce, l'ossigeno, le alte temperature, i metalli pesanti e tutte hanno dei possibili rimedi per ridurre la degradazione.

Questi diversi tipi di stabilità devono essere valutati seguendo dei test contenuti nelle linee guida internazionali ICH che prevedono diverse prove in base al tipo di medicinale che si vuole commercializzare e la zona climatica.

Accanto ai test di stabilità effettuati normalmente come il test di stabilità accelerata con l'equazione di Arrhenius, ad oggi gli scienziati hanno sviluppato dei metodi che sfruttano l'utilizzo dei *software* (il PCS o l'AKTS ad esempio) per elaborare dei calcoli più complessi relativi alle cinetiche di reazioni meno prevedibili.

I test hanno anche come obiettivo quello di valutare quali siano le condizioni ottimali di conservazione, ad esempio "conservare in frigorifero" oppure "conservare entro i 25°C" ed è ovviamente indispensabile che queste condizioni siano rispettate per garantire la shelf-life prevista dall'azienda.

L'assegnazione e l'indicazione sulla confezione della data di scadenza per prodotti con AIC è stata resa obbligatoria per la prima volta con la Direttiva 65/65/CEE che obbligava tutte le case farmaceutiche ad apporre la data di scadenza sulla confezione, solo se essa era inferiore ai tre anni dalla fabbricazione e, con Direttive successive e Decreti Legislativi di recepimento in Italia si è fissato anche il limite massimo della stabilità di un medicinale a 5 anni.

Anche le preparazioni galeniche hanno una legislazione stringente contenuta nelle Norme di Buona Preparazione e nel Decreto del Ministero della Salute del 2003; in queste preparazioni la data limite deve essere stabilita dal farmacista preparatore in base alle linee guida e alla propria esperienza e non può superare i 6 mesi, ma può essere ridotta a 30 giorni o meno se il preparato è sterile o se è a base acquosa o idroalcolica con una bassa quantità di alcool.

La legislazione è estremamente restrittiva anche sulla distribuzione dei medicinali, regolamentata dalle Linee guida sulle Buone Pratiche di Distribuzione (BPD), per garantire che la stabilità sia preservata anche in questo anello della catena.

Il codice penale, agli articoli 443 e 445 punisce chiunque commercializzi medicinali scaduti con la reclusione e con una multa; nel 2018 si ha la depenalizzazione con la sola pena pecuniaria in casi particolari.

Il problema dell'inquinamento farmaceutico è esteso a livello globale ed è dimostrato dai dati degli studi raccolti in ogni continente. L'Asia rappresenta il maggior produttore di medicinali nel mondo e, come è facile concludere, è anche il continente più inquinato, perché lo smaltimento dei rifiuti e il trattamento delle acque non è appropriato alla gestione di un carico così ingente di produzione. È sorprendente che in Paesi poco raggiungibili e abitati, come l'Antartide, il problema sia ugualmente presente ed è causato dalle persone che per lavoro o turismo la raggiungono. Anche il nostro Paese, soprattutto nelle città più popolate, è molto inquinato.

L'inquinamento riguarda tutto il ciclo di vita di un medicinale, a partire dalla sua produzione, fino all'utilizzo da parte di uomini ed animali, con conseguente eliminazione, dopo il metabolismo nel corpo, nelle acque reflue e lo scorretto smaltimento dei rifiuti farmaceutici, scaduti e non.

Gli studi dimostrano, per quanto riguarda l'eliminazione, che la tendenza nella maggior parte dei Paesi è l'abbandono dei rifiuti a cielo aperto o nelle discariche in modo indifferenziato rispetto a rifiuti di altra natura con conseguente presenza di rifiuti potenzialmente tossici nell'ambiente. Lo smaltimento dei medicinali inutilizzati rappresenta un problema perché, ad oggi, il riciclo non è possibile e di conseguenza l'unico destino di questi prodotti è l'incenerimento. In più, l'eliminazione di prodotti farmaceutici insieme ad altri rifiuti può causare la liberazione di residui tossici per l'ambiente, ma anche per gli animali e l'uomo. La differenziata assumerebbe ancora più importanza se si riuscissero a implementare dei metodi di riciclo, così come è avvenuto in Arabia Saudita con il riutilizzo dei medicinali scaduti combinati con le nanoparticelle per inibire la corrosione dell'acciaio in modo *green*; questo è solo uno degli esempi di come i medicinali possano avere una seconda vita.

Le possibili soluzioni sono tante, alcune già in parte utilizzate e altre solo in fase di studio; la medicina *green*, ad esempio, prevede sforzi congiunti da parte dei chimici che sviluppano nuove molecole e dai medici prescrittori che dovrebbero prediligere medicinali più ecologicamente sostenibili, come avviene ad oggi in Svezia.

Infine si può affrontare il problema lavorando alla radice con l'estensione della data di scadenza grazie al contributo degli studi condotti con il progetto SLEP della FDA e, successivamente, da studi indipendenti. I risultati confermano che più dell'80% dei medicinali testati sono stabili per un periodo medio di 5 anni oltre la data assegnata dalle case farmaceutiche. I test sono stati eseguiti sia sulla quantità di principio attivo contenuto nella forma farmaceutica che sull'attività terapeutica.

Gli USA hanno fondato il progetto SLEP per ridurre gli sprechi di medicinali nelle loro basi militari, stoccati per possibili emergenze nazionali, e negli anni, altri Paesi hanno voluto seguire questo modello, come ad esempio Israele, mentre in Unione Europea, ad oggi, non esistono progetti simili.

Durante la pandemia da COVID-19 per esigenze economiche e sanitarie, qualcosa è cambiato anche in Europa con il medicinale Paxlovid®. Una nota AIFA permette di

dispensare un prodotto “scaduto” secondo la data di scadenza, ma che in realtà è ancora valido; il farmacista gioca un ruolo fondamentale perché si pone da tramite tra le agenzie regolatorie e il paziente.

In conclusione, si può affermare che l'estensione della data di scadenza ovviamente non eliminerebbe l'inquinamento farmaceutico, perché, come si è visto, le cause sono molteplici, ma garantirebbe una riduzione degli sprechi che contribuiscono ad aumentare i rifiuti che devono essere smaltiti e ridurrebbe la produzione di nuovi medicinali che ad oggi è necessaria per sostituire i prodotti scaduti e garantire una copertura della richiesta mondiale.

## ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

OMS: Organizzazione Mondiale della sanità  
BPD: Buone Pratiche di Distribuzione  
SLEP: Shelf Life Extension Program  
TULS: Testo Unico delle Leggi Sanitarie  
FF: forme farmaceutiche  
PEG: polietilenglicole  
FU: Farmacopea Ufficiale  
Ph Eur: Farmacopea europea  
AIC: autorizzazione di immissione in commercio  
ICH: Consiglio Internazionale per l'Armonizzazione  
CMC: Chemistry, manufactural, control  
PCS: Predictive Characterization Study  
FDA: Food and Drug Administration  
EMA: Agenzia europea per i medicinali  
FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei  
RQ: Risk Quotients  
SNS: Strategic National Stockpile  
HDI: Human Development Index  
FEFO: First Expired First Out  
AIFA: Agenzia Italiana del farmaco  
IoT: Internet of Things  
CAPA: Corrective Actions, Preventive Actions  
RQ: Risk Quotient  
UNESCO: Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura



## BIBLIOGRAFIA

- [1] Colombo et al. Principi di tecnologie farmaceutiche, CEA, 2015
- [2] sito: Scadenza dei farmaci: fino a quando si possono utilizzare? - ISSalute
- [3] Amorosa M. Principi di tecnica farmaceutica, Piccin, 2021
- [4] Ullah Bhuyian H. et al. *An overview: stability study of pharmaceuticals products and shelf life prediction*, European Journal of biomedical and pharmaceutical sciences. 2015; 2: 30-40
- [5] Michael E. Aulton, Kevin M. Taylor. Tecnologie farmaceutiche. Progettazione e allestimento dei medicinali, Edra, 2015
- [6] Chad J Briscoe & David S Hage, *Factors affecting the stability of drugs and drug metabolites in biological matrices*, Byoanalysis. 2009; 1: 205-220
- [7] Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII, 2009
- [8] sito: <https://medicamenta.cofa.it/opera/>
- [9] Suthar Narayan, Choudhary Manupriya. *A review of stability studies of pharmaceutical products*, International journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research. 2017; 2: 67-75
- [10] Pokharana M. et al. *Stability testing guidelines of pharmaceuticals products*, Journal of drug delivery and therapeutics. 2018; 8: 169-175
- [11] Kim Huynh-Ba and Michael W. Dong, *Stability Studies and Testing of Pharmaceuticals: An Overview*, LCGC. 2020; 38: 325-336
- [12] D. Clènet, *Accurate prediction of vaccine stability under real storage conditions and during temperature excursions*, European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals. 2018; 125: 76-84
- [13] D. Crommelin et al. *Addressing the cold reality of mRNA vaccine stability*, Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021, volume 110: 997-1001

[14] Direttiva del Consiglio 65/65/CEE “Direttiva del Consiglio per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali”, GUUE n. 369/65

[15] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio “Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano”, GUUE n. 311/67

[16] Decreto legislativo 219/2006, “Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE”, GU n.142/06

[17] Regolamento (UE) 2019/6 del Parlamento europeo e del Consiglio “Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE”, GUUE n. 4/43

[18] Decreto del Ministero della Salute, 18 novembre 2003, “Procedure per l'allestimento in farmacia di medicinali non sterili in scala ridotta” GU

[19] Linee guida della Commissione europea del 5 novembre 2013 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano, “Linee guida relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano”, GUUE n. 343/1

[20] Linee guida della Commissione europea del 19 marzo 2015 sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano, “Linee guida relative alle buone prassi di distribuzione di sostanze attive per la fabbricazione di medicinali per uso umano”, 95/1

[21] sito: FEFO: Ottimizzare la gestione delle scorte con il metodo First Expired, First Out - Simco Srl

[22] Regio decreto TULS Testo unico in Materia dell Leggi Sanitarie, 1934, re Vittorio Emanuele

[23] Legge 3/2018, “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute”, GU n.25/2018

[24] Magda Caban, Piotr Stepnowski, *How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review*, Environmental Chemistry Letters. 2021, 19: 3115–3138

- [25]Milica Paut Kusturica, Marija Jevtic, Jovana Trifunovic Ristovski, *Minimizing the environmental impact of unused pharmaceuticals: Review focused on prevention*, *Frontiers*. 2022, 10: 298-318
- [26]Faez A. et al. *Expired Medication: Societal, Regulatory and Ethical Aspects of a Wasted Opportunity*, *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17: 787-799
- [27]Pascal Vaudin et al. *When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms*, *Environmental Research*. 2022; 205: 112-126
- [28]Helena de Oliveira Souza, Rafaela dos Santos Costa, Gabrielle Rabelo Quadra, Marcos Antonio dos Santos Fernandez. *Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way?*, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2021,21: 123-140
- [29] Keshava Balakrishna et al. *A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2017; 137: 113-120
- [30]Qingwei Bu et al. *Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review*, *Journal of Hazardous Materials*. 2013; 262: 189-211
- [31]Stephanie Klatt, Hans-Christian Schaefer, Maximilian Hempel, *Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems*, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2017; 5: 61-66
- [32]sito: <https://www.tuttogreen.it/raccolta-differenziata-dei-farmaci-scaduti/>
- [33]Helena de Oliveira Souza, Rafaela dos Santos Costa, Gabrielle Rabelo Quadra, Marcos Antonio dos Santos Fernandez. *Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way?*, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2021, 21: 100-123
- [34]J. Lindsay Oaks, *Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan*, *Nature*. 2004, 427: 630-633
- [35] Begum et al. *Disposal Practices of Unused and Leftover Medicines in the Households of Dhaka Metropolis*, *Pharmacy*. 2021; 9:103-118
- [36] Silvia Gonzalez-Alonso et al. *Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region*, *Environmental Pollution*. 2017,229: 241-254

- [37]Aliyu Zakari-Jiya et al. *Pharmaceutical and personal care products as emerging environmental contaminants in Nigeria: A systematic review*, Environmental Toxicology and Pharmacology. 2022; 94: 414-421
- [38]Nosiphiwe P. Ngqwala, Petros Muchesa. *Occurrence of pharmaceuticals in aquatic environments: A review and potential impacts in South Africa*, S Afr J Sci. 2020; 116: 7-13
- [39]Benotti M. et al. *Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water*; Environ. Sci. Technol. 2009; 43: 597-603
- [40]Ramirez-Morales D. et al. *Pharmaceuticals, hazard and ecotoxicity in surface and wastewater in a tropical dairy production area in Latin America*, Chemosphere. 2023; 346: 546
- [41]Wohler L. et al. *The grey water footprint of human and veterinary pharmaceuticals*, Water Research X. 2020, 7: 100-111
- [42] Malev O. et al. *Toxicity prediction and effect characterization of 90 pharmaceuticals and illicit drugs measured in plasma of fish from a major European river (Sava, Croatia)*, Environmental Pollution. 2020; 266: 115- 126
- [43]Maria Luisa Feo et al. *Pharmaceuticals and other contaminants in waters and sediments from Augusta Bay (southern Italy)*, Science of the Total Environment. 2020; 739: 139-153
- [44]F. Spataro et al. *Antibiotic residues and endocrine disrupting compounds in municipal wastewater treatment plants in Rome, Italy*, Microchemical Journal. 2019; 148: 634-642
- [45]Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., Barcelo, D. *Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment*, Sci. Total Environ. 2012; 430: 109-118
- [46]Direttiva 2008/56/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, “Direttiva del Parlamento Europeo e del consiglio che istituisce un quadro per l’azione comunitaria nel campo della politica per l’ambiente marino”, n. 164/19
- [47]Direttiva 2017//845/UE della Commissione europea, “Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda gli elenchi indicativi di elementi da prendere in considerazione ai fini dell’elaborazione delle strategie per l’ambiente marino”, 125/27
- [48]Direttiva 2013/39/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, “Direttiva del parlamento europeo e del Consiglio che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque”, 226/1

- [49]S. Chand Basha et al. *Recycling of drugs from expired drug products: comprehensive review*, Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences. 2015; 6: 2596– 2599
- [50]Emile S. Massima Mouele et al. *Removal of Pharmaceutical Residues from Water and Wastewater Using Dielectric Barrier Discharge Methods—A Review*, International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021; 18: 1683-1725
- [51]C. Escapa et al. *Paracetamol and salicylic acid removal from contaminated water by microalgae*, Journal of Environmental Management. 2016; 122: 1-8
- [52]Reda S. Abdel Hameed et al. *Silver nanoparticles – Expired medicinal drugs waste accumulated at hail city for the local manufacturing of green corrosion inhibitor system for steel in acidic environment*, Journal of Materials Research and Technology. 2022; 21: 2743-2756
- [53]Chelliah R. et al. *Development of Nanosensors Based Intelligent Packaging Systems: Food Quality and Medicine*, Nanomaterials. 2021; 11: 1515-1540
- [54]Pang Z. et al. *Intelligent Packaging and Intelligent Medicine Box for Medication Management towards the Internet-of-Things*, Transactions on Advanced Communications Technology. 2013; 2: 352-360
- [55]Dayna G. et al. *Extending shelf life just makes sense*, Mayo Clinic Proceedings. 2015; 90: 1471-1474
- [56]Markus Zilker, Fritz Sörgel, Ulrike Holzgrabe, *A systematic review of the stability of finished pharmaceutical products and drug substances beyond their labeled expiry dates*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2019; 166: 222-235
- [57]Bodas M. et al. *Shelf-Life Extension Program (SLEP) as a Significant Contributor to Strategic National Stockpile Maintenance: The Israeli Experience with Ciprofloxacin*, Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science. 2012; 10: 182-187
- [57]Scott E. Walker, John Iazzetta, Carlo De Angelis. *Chemotherapy Waste Reduction Through Shelf-Life Extension*, The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. 1994; 47: 15-23
- [58]Robbe C. Lyon et al. *Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates*, Journal of Pharmaceutical science. 2006; 95: 1549-1560

[59]Shrma S. et al. *A study to investigate the chemical potency, physical stability, and efficacy of analgesic agents over a period of two years post their expiry date*, Medical Journal Armed Forces India. 2022; 78: 194-200

[60]Markus Zilker, Fritz Sörgel, Ulrike Holzgrabe, *A stability-study of expired ampoules manufactured more than 40 years ago*, Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2018; 150: 318-326

[61]sito: <https://www.aifa.gov.it/>

[62] sito: <https://www.who.int/>

[63] European Pharmacopoeia Ph Eur XI, 2023

## RINGRAZIAMENTI

Sono arrivata alla parte più difficile di questa tesi, i ringraziamenti. Ho la fortuna di avere tante persone intorno a cui tengo e a cui sento di voler dedicare parte di questo mio traguardo.

La prima dedica la vorrei fare alla professoressa **Silvia Morel**, la mia relattrice che ha creduto subito nel progetto che Le ho proposto e mi ha seguito con estrema professionalità e disponibilità.

I ringraziamenti più grandi vanno alla mia famiglia, le persone che più hanno creduto in me in tutti questi anni supportandomi e sopportandomi, senza mai ostacolarmi; non è scontato avere dei genitori che appoggiano le scelte dei figli senza intromettersi, ma fortunatamente loro sono così, quindi grazie a mia mamma **Federica** e mio papà **Enrico**. Sarebbe difficile descriverli in poche righe perché sono uno più matto dell'altro a modo loro, ma la cosa più importante che voglio dire è che sarò sempre grata di tutto quello che fanno per me perché mi hanno sempre dato tutto quello di cui avevo bisogno per raggiungere i miei obiettivi in modo autonomo creando la persona che sono oggi.

Ho l'immensa fortuna di avere al mio fianco **Giorgia**, una sorella che non sempre è perfetta e che sa essere molto fastidiosa quando vuole, ma che era, è e sarà per sempre la persona più importante della mia vita, il mio punto fermo e la mia ancora nei momenti più tormentati.

Non posso non ringraziare anche le mie nonne **Angelina e Fiorella** e i miei nonni che ci guardano da lassù, le persone più disponibili e amorevoli che abbia mai incontrato; non mi hanno mai fatto mancare nulla e non parlo solo di cose materiali, ma soprattutto del tempo e dell'amore che solo i nonni possono dare.

Tutta la mia famiglia ha contribuito a creare la persona che sono adesso di cui vado tanto fiera, quindi dedico loro non solo questo traguardo, ma tutti quelli che ho raggiunto e che raggiungerò.

Ci tengo particolarmente a citare anche i miei animaletti, **Bignè, Olly** e il piccolo **Grisù**; loro sono gli esseri che più hanno assistito ai miei scleri e che più hanno ascoltato le infinite ore di videolezioni e di ripassi; sanno dare amore incondizionato senza volere nulla in cambio e saranno sempre i miei piccoli bimbi.

Un enorme grazie alle mie amiche, tutte, a partire dalle persone che conosco da più tempo. È nato tutto da dei semplici allenamenti insieme fino a creare un legame speciale e indissolubile; davvero grazie a **Beatrice, Elisabetta, Emanuela, Ginevra, Simona, Silvia**; abbiamo passato insieme tantissime ore della nostra vita prima solo in palestra e, poi, al di fuori creando un'amicizia sempre più forte e speciale.

Grazie a **Monica, Isabella e Zaira**, che hanno reso le mie giornate più leggere dal liceo e continuano a farlo in modo speciale; abbiamo condiviso insieme tantissime avventure, viaggi e anche qualche dramma e tutto questo ha contribuito a creare un'amicizia forte che

non ha bisogno di presenza fisica costante, perché sappiamo tutte che l'importante non è vedersi tutte le settimane, ma esserci l'una per l'altra sempre.

Gran parte di questo percorso è stato reso possibile grazie alle mie compagne e ormai amiche dell'università **Rebecca, Chiara, Rebecca, Nada, Isabella e Giorgia** con cui ho condiviso un'infinità di ore di scleri, pranzi, lezioni che sembravano non passare mai, gossip e tanto divertimento; vi ringrazio per aver reso questo percorso più leggero e spero che questo legame possa durare nel tempo perché siete diventate persone davvero speciali per me.

Ci tenevo particolarmente a ringraziare tutte le farmaciste della Farmacia Comunale 1 di Cameri **Anna, Claudia, Enrica, Michela, Nicoletta e Petra** che mi hanno accolta nella loro famiglia insegnandomi tutto con una pazienza e una dolcezza infinita, senza mai farmi sentire in difetto e per questo vi sarò sempre riconoscente. Siete state il primo capitolo in questo mondo che mi era nuovo e me lo avete fatto vivere nel modo più sereno possibile, quindi non posso fare a meno che ringraziarvi e portarvi nel mio cuore. Auguro a tutti gli studenti che devono affrontare un tirocinio di poter incontrare delle persone come loro che riescono a trasmettere la passione per il proprio lavoro e le proprie conoscenze in un ambiente sereno, senza pressioni e inclusivo come lo è stato per me, grazie davvero di cuore.

L'ultimo ringraziamento, forse il più importante, lo dedico a **me stessa** perché sono fiera di come sono diventata e della forza che ho dimostrato per affrontare le difficoltà, non solo nel percorso universitario, ma soprattutto nella vita. Per alcune persone ho un carattere troppo forte, determinato e troppo sincero, ma sono caratteristiche che nel tempo mi hanno portato a raggiungere tutti i miei traguardi. Auguro a me stessa che questo possa essere solo uno dei successi che raggiungerò da qua in avanti, ma so che, se la mia disciplina, positività e, soprattutto, il mio sorriso non mi abbandoneranno, tutto sarà possibile.

A questo punto so che avrò finito tutte le lacrime del mio corpo, quindi direi che posso concludere qua i miei ringraziamenti con una frase in cui credo tanto: *“Sorridi e lascia che il tuo sorriso cambi l'umore e non che l'umore cambi il tuo sorriso”*.

**Alessia**