



## CHIMICA ANALITICA E SVILUPPO DI UN NUOVO FARMACO

*Lo sviluppo di un nuovo farmaco rappresenta un processo molto lungo e complesso che si articola in diverse fasi e viene effettuato prima in laboratorio e in modelli animali (sperimentazione preclinica), poi sull'uomo (sperimentazione clinica). In questo contesto, il contributo della chimica analitica risulta fondamentale al fine di garantire qualità, sicurezza ed efficacia di un medicinale, requisiti che qualsiasi farmaco deve possedere dallo sviluppo alla produzione fino alla commercializzazione.*

### Introduzione

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è un ente pubblico che protegge e promuove la salute dei cittadini valutando e monitorando i farmaci a uso umano in Italia. L'AIFA governa la spesa farmaceutica e segue il ciclo di vita del medicinale per garantirne efficacia, sicurezza e appropriatezza ai fini dell'accesso e della messa in commercio sul territorio nazionale. Ogni anno vengono esaminate decine di migliaia di sostanze da aziende farmaceutiche e biotecnologiche, per verificarne il potenziale per la cura delle malattie. Solo un numero limitato di queste si rivelerà promettente da essere testato sui pazienti e solo una piccola parte riuscirà a conseguire risultati abbastanza buoni da raggiungere il mercato.

I dati presentati dagli sviluppatori di medicinali nella loro domanda di autorizzazione all'immissione in

commercio devono essere conformi alla legislazione dell'Unione Europea. Essi devono includere una serie di informazioni: il modo in cui il medicinale è prodotto, i suoi effetti negli studi di laboratorio, i benefici e gli effetti indesiderati osservati nei pazienti, come saranno gestiti i rischi e le informazioni proposte da fornire a pazienti e medici.

All'interno di questo processo, il ruolo della chimica analitica nelle scienze regolatorie del farmaco è ampio: da sviluppo e convalida di metodi analitici per la determinazione dei principi attivi e delle loro impurezze per il controllo di qualità delle specialità farmaceutiche (laboratorio di ricerca) fino alla verifica di tali metodi analitici nel dossier di registrazione di un farmaco (sperimentazione clinica su farmaco), così come nel controllo routinario di prodotti finiti nelle produzioni di larga scala (produzione industria-



Fig. 1 - Chimica analitica e ciclo di vita di un farmaco

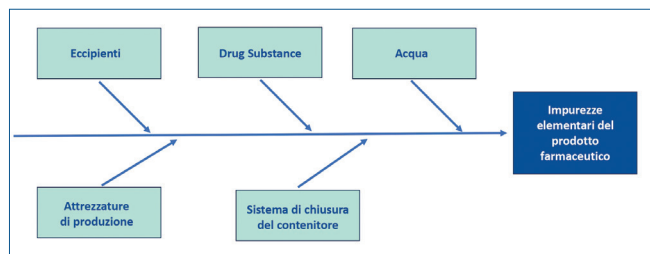


Fig. 2 - Fonti di impurezze nel prodotto finito

le). Lo schema presentato in Fig. 1 sintetizza il contributo della chimica analitica nel ciclo di vita di un farmaco e mette in evidenza come questa disciplina sia presente in diverse fasi, prima e dopo l'autorizzazione in commercio di esso.

### Laboratorio di ricerca

Le attività e i processi di controllo qualità farmaceutico si svolgono non solo nelle aziende farmaceutiche ma anche in laboratori di ricerca specializzati, ancora prima che il farmaco sia immesso in commercio. Ad esempio, da diversi anni alcune università italiane hanno laboratori di ricerca che hanno maturato grande esperienza proprio in questo settore. Il controllo di qualità dei farmaci è un requisito necessario per l'utilizzo sicuro di un prodotto farmaceutico e l'analisi dei farmaci, la determinazione simultanea del principio attivo e delle sue impurezze (*impurity profiling*) e la determinazione della purezza enantiomerica rappresentano processi regolamentati che devono essere documentati e verificati. Specifiche linee guida trattano il tema delle impurezze di sintesi e di degradazione, stabilendo i limiti di queste sulla base della dose massima giornaliera del farmaco e i casi in cui è necessario identificare e qualificare le impurezze da un punto di vista tossicologico mediante specifici studi. Le impurezze presenti in un farmaco possono avere diversa origine e natura, come mostra la Fig. 2. In questo contesto, sviluppare metodi analitici selettivi in modo da ottenere una risoluzione alla linea di base degli analiti in un basso tempo di analisi rappresenta una sfida analitica complessa in quanto nella forma farmaceutica coesistono composti che hanno spesso strutture e proprietà chimico-fisiche simili. In aggiunta, i metodi devono avere adeguata sensibilità poiché è richiesta la determinazione delle impurezze ad un livello di concentrazione pari allo 0,1% rispetto al componente principale, di cui nel campione test è presente un *overloading*. Recentemente, la Food and Drug Administration

(FDA) e le linee guida dell'International Conference on Harmonization (ICH) hanno anche raccomandato di ottimizzare i metodi analitici attraverso i principi del Quality by Design (QbD), modello di qualità che prevede l'utilizzo della valutazione dei rischi e di strategie multivariate, consentendo di raggiungere una profonda comprensione del processo analitico e di sfruttarne in modo efficace le potenzialità [1].

Per queste ragioni, per l'*impurity profiling* occorrono tecniche analitiche convalidate e la cromatografia liquida ad alta prestazione risulta la tecnica maggiormente raccomandata da diverse farmacopee.

### Sperimentazione clinica su farmaco

La modalità di conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea (UE) ha visto un cambiamento importante con l'entrata in vigore del regolamento sulla sperimentazione clinica [Regolamento (UE) n. 536/2014] in data 31 gennaio 2022 [2]. Il regolamento ha armonizzato i processi di presentazione, valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche nell'UE tramite il sistema informativo sulle sperimentazioni cliniche (Clinical Trials Information System, CTIS). Oggi il CTIS è il punto di accesso unico per la presentazione delle informazioni sulla sperimentazione clinica nell'UE e nello Spazio Economico Europeo (SEE). Il CTIS è una piattaforma destinata ai promotori di sperimentazioni cliniche e alle organizzazioni che lavorano assieme a loro, uno spazio di lavoro riservato alle autorità per gli Stati membri dell'UE, i Paesi del SEE e la Commissione Europea nonché un sito web pubblico. I promotori di una sperimentazione clinica che desiderano ottenere l'approvazione normativa per un trial clinico in uno o più Stati membri dell'UE e nei Paesi del SEE dovranno presentare un unico modulo di domanda e un fascicolo di supporto tramite il CTIS.

Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014. La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di

tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7. La parte I entra nel merito della qualità tecnica, scientifica, non clinica e clinica, stato delle conoscenze, rilevanza clinica, obiettivi, sicurezza, rischio/beneficio. La parte II si focalizza, invece, su aspetti etici e di fattibilità locale: foglio informativo/consenso, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, aspetti assicurativi, idoneità del *principal investigator* e del centro clinico e rimborsi. L'autorità competente (AIFA per l'Italia) valuta la documentazione della parte I, mentre i comitati etici possono essere coinvolti nella parte I dell'assessment e devono esprimersi sulla parte II. Nell'allegato I del Regolamento UE n. 536/2014 è riportato puntualmente, per ciascuna parte, ciò che è necessario sia presente nel fascicolo di domanda affinché questo sia completo e valutabile (Fig. 3). I dati presentati in una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco devono includere informazioni riguardanti la qualità del medicinale (comprese le sue proprietà chimiche e fisiche, stabilità, purezza e attività biologica). Tra i documenti necessari (punto G dell'allegato I) troviamo il dossier del medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) che fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi farmaco sperimentale, alla sua fabbricazione e al suo controllo nonché ai dati ottenuti da studi non clinici e dall'uso clinico. Al comma 40 del suddetto punto viene specificato che "I dati di qualità sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 3 del documento tecnico comune (CTD) dell'ICH". Il CTD, modello approvato a livello internazionale, il cui scopo è quello di armonizzare i requisiti tecnici

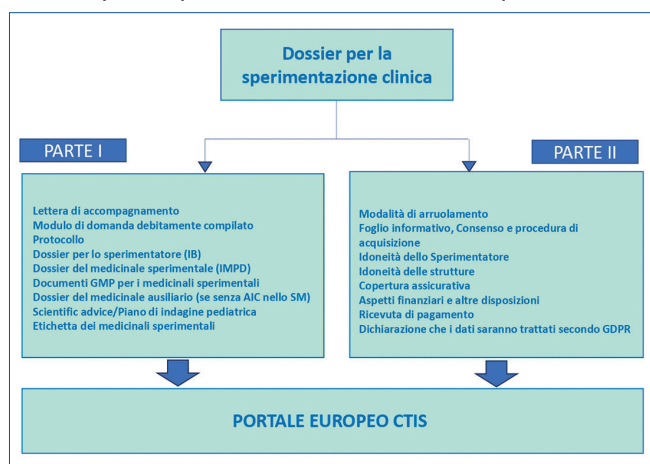


Fig. 3 - Documentazione di Parte I e Parte II

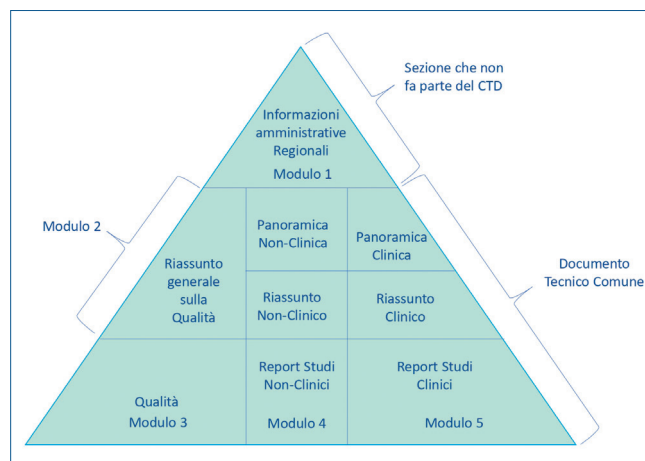


Fig. 4 - Il Documento Tecnico Comune (CTD)

(qualità, sicurezza ed efficacia) per la registrazione dei farmaci ad uso umano, è organizzato in 5 moduli e, nello specifico, il modulo 3 contiene tutte le informazioni relative alla qualità sia del principio attivo che del prodotto medicinale, fornendo informazioni di tipo chimico, farmaceutico e biologico (Fig. 4). Le principali sezioni del modulo ovvero la "Drug substance" e la "Drug product" provvedono, per esempio, a dare un modello e una struttura armonizzata per le informazioni CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) e definiscono i criteri di convalida per i test qualitativi e quantitativi del principio attivo e delle impurezze.

## Produzione industriale

Con controllo qualità intendiamo tutte le misure adottate per garantire prodotti farmaceutici finiti che siano conformi a quanto stabilito nelle specifiche per identità, forza, purezza e altre caratteristiche. Il controllo qualità assicura, attraverso le analisi, che il farmaco o il prodotto finale non devii dallo standard richiesto. Dalla materia prima al prodotto finito, i test sui farmaci avvengono in vari e precisi stadi della produzione, così che siano assicurati tracciabilità, un controllo puntuale e la sicurezza di non terminare la produzione di un prodotto farmaceutico con valori fuori dagli standard. In questo modo, prima dell'immissione in commercio, ogni lotto di farmaco di origine chimica viene controllato dal produttore con dei metodi convalidati e secondo delle specifiche di qualità autorizzate. Successivamente, nell'ambito dei controlli nazionali ed europei, campioni di farmaci verranno inoltre prelevati sul territorio ed inviati ai laboratori ufficiali di controllo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS)



che è il rappresentante italiano per l'Europa e il riferimento nazionale per l'Italia. Nei laboratori dell'ISS il farmaco viene controllato sperimentalmente con tecniche strumentali. I controlli analitici riguardano sia il principio attivo, cioè la sostanza che possiede attività farmacologica, sia il prodotto finito, cioè la forma farmaceutica che contiene il principio attivo, generalmente in associazione con altri ingredienti inattivi (eccipienti). Vengono eseguite verifiche anche sugli eccipienti nel caso in cui ciò sia ritenuto necessario per valutare la qualità del medicinale. Nella definizione dei test analitici da effettuare sui principi attivi, oltre ai test routinari (Identificazione, Dosaggio, Determinazione della purezza) vengono considerate quelle caratteristiche che possono influenzare la sua biodisponibilità e, di conseguenza, la sua efficacia (p. es. le caratteristiche chimico fisiche, quali la dimensione delle particelle e la forma cristallina). Sui prodotti finiti, oltre ai test routinari (identificazione e dosaggio del principio attivo nella forma farmaceutica, uniformità di dose, determinazione degli eventuali prodotti di degradazione) vengono considerate le caratteristiche tecnologiche della formulazione che possono influenzare il rilascio del principio attivo.

### Conclusioni

Al termine di questo *excursus* attraverso le fasi di sviluppo e autorizzazione di un medicinale, tra ricerca e normativa, emerge che l'esperto in chimica analitica, dotato di competenze specifiche sul farmaco, rappresenta una figura professionale che, in ambito regolatorio, può contribuire alla salvaguardia del benessere dei pazienti in un team multidisciplinare. Molti sono gli attori coinvolti nella nascita e sviluppo di un nuovo farmaco (Fig. 5) e in questo contesto il chimico analitico può svolgere un compito specifico

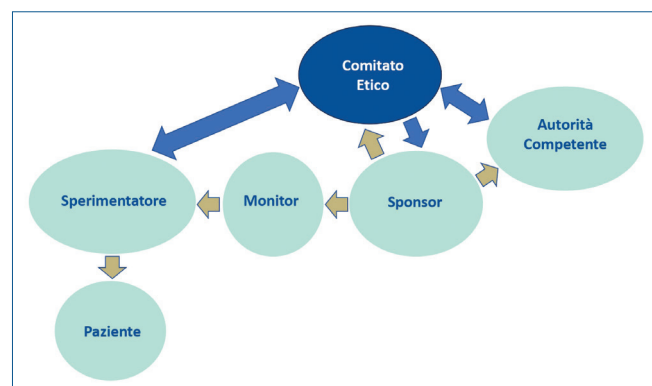


Fig. 5 - I principali attori coinvolti nella ricerca clinica

all'interno della ricerca preclinica, così come nelle fasi di valutazione dei dati nel dossier autorizzativo e nella produzione industriale. Tale ruolo pone le proprie basi in quelle competenze che i curricula accademici farmaceutici offrono ai propri studenti. L'evoluzione degli attuali modelli organizzativi deputati alla valutazione della documentazione relativa ai nuovi farmaci restituisce una fotografia di una professione in continua evoluzione ed innovazione. Sono proprio le conoscenze di base maturate nei percorsi di studi universitari e in master specialistici a dare al chimico analitico la capacità di verificare con metodo e rigore i requisiti regolatori nella documentazione di ricerca sottomessa da aziende e centri di ricerca. Al contempo, i corsi di studio universitari, vista la crescente domanda di questo genere di profili, dovranno sempre più dotarsi di programmi specifici e percorsi dedicati agli affari regolatori per far sì che i propri laureati possano cogliere al meglio le ampie opportunità che si presentano al termine della loro formazione. L'auspicio è quello di rafforzare una vera cultura alla ricerca etica e scientifica capace di tutelare la cura del paziente e la promozione del suo benessere in tutte le specifiche dimensioni.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2) (2009) International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.
- [2] Regolamento (UE) n. 2014/536 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva n. 2001/20/CE.

### Analytical Chemistry and New Medicines

The development of a new drug represents a very long and complex process which is divided into different phases: it starts in the laboratory and in animal models (preclinical phase), then on humans (clinical phase). In this context, the contribution of analytical chemistry is fundamental in order to guarantee the quality, safety and efficacy of a medicine. All these represent the requirements that any drug must possess from development to production up to commercialization.