



1853

## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare



Lo  
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare  
per le  
**MALATTIE RARE**

Roma 18 Dicembre 2013  
1°M.Ilo Camillo BORZACCHIELLO

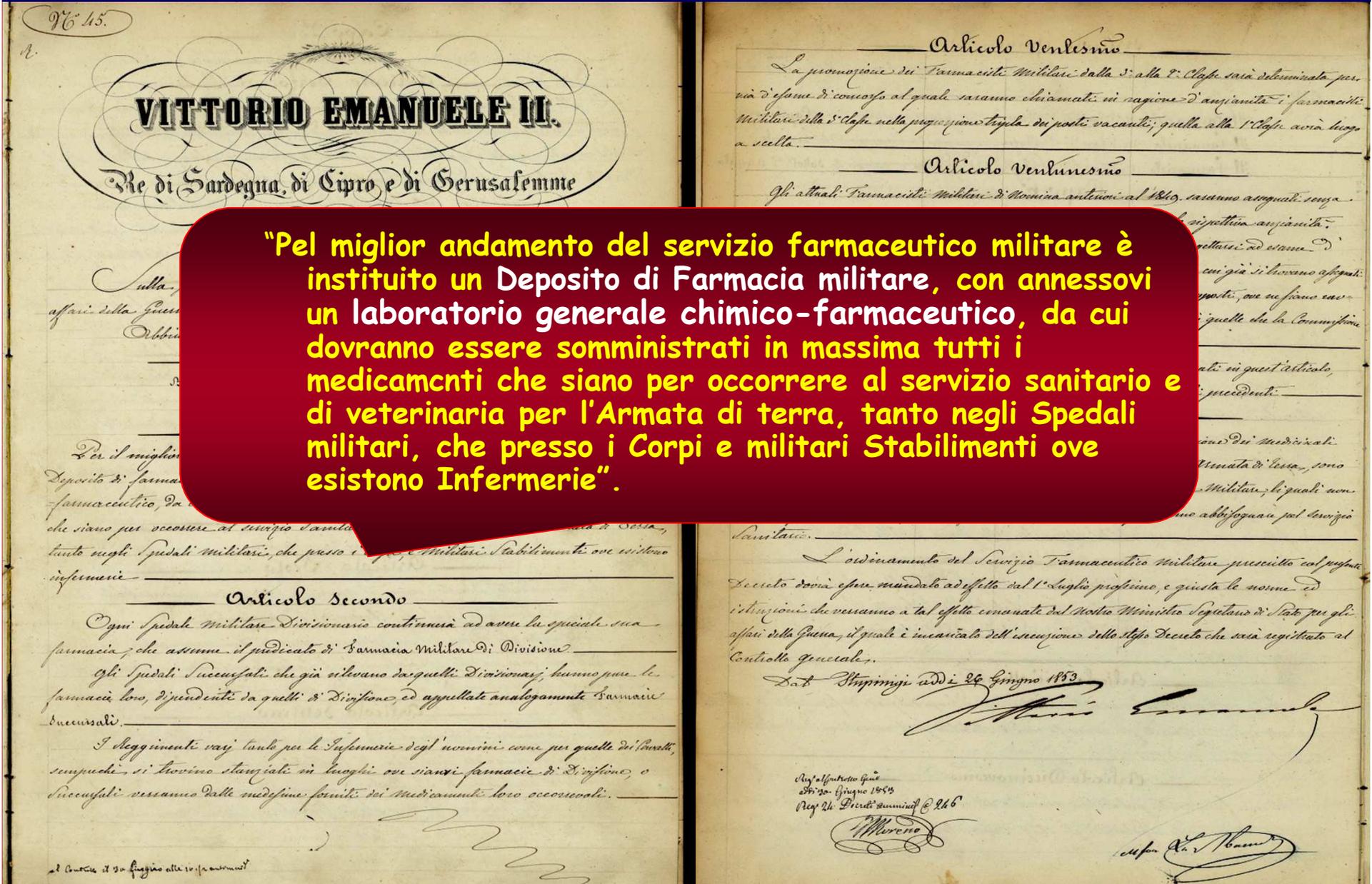


**Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

# **Sommario**

- ❖ CENNI STORICI**
- ❖ MISSION E OBIETTIVI**
- ❖ ATTIVITA'**
- ❖ SCFM PER LE MALATTIE RARE**

# STUPINIGI (TO): Regio Decreto 26 giugno 1853





## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# La Farmacia Centrale Militare

Nel 1884 il "Laboratorio generale chimico-farmaceutico"  
assume il nome di  
"FARMACIA CENTRALE MILITARE "





**Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

## **La Farmacia Centrale Militare - Torino (1904)**



# LA MALARIA IN ITALIA

CON  
SPECIALI CONSIDERAZIONI  
SULLA DISTRIBUZIONE DI ESSA

NELLE PRINCIPALI  
GUARNIGIONI DELL' ESERCITO

DEL DOTTORI  
C. SFORZA E R. GIGLIARELLI  
CAPITANI MEDICI



ROMA

EDIZIONE 1902

LE FEBBRI DA MALARIA NELL' ESERCITO



La Farmacia Centrale Militare, nel maggio del 1902, iniziò la produzione di chinino per tutto il Paese (da 15000 a 3000 decessi /anno)



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### Un'esperienza di successo tutta italiana: Il Laboratorio per la produzione del Chinino di Stato

- Nel marzo del 1903 fu rapidamente costruito e inaugurato uno specifico “Laboratorio del chinino di Stato” e a dirigerlo fu nominato il Col. chimico farmacista Carlo Martinotti, del Corpo Sanitario Militare.
- Nel 1904 il farmaco era diventato un genere di consumo gratuito, distribuito ai malati e ai sani che lavoravano in zone riconosciute a rischio, tra le quali le risaie.
- È una storia di successi e l'attività fu di elevatissimo significato sociale.



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare



### Il Laboratorio del Chinino di Stato

agenzia industrie difesa



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare



**Reparto confettaggio**  
(per mascherare sapore  
amaro della chinina)

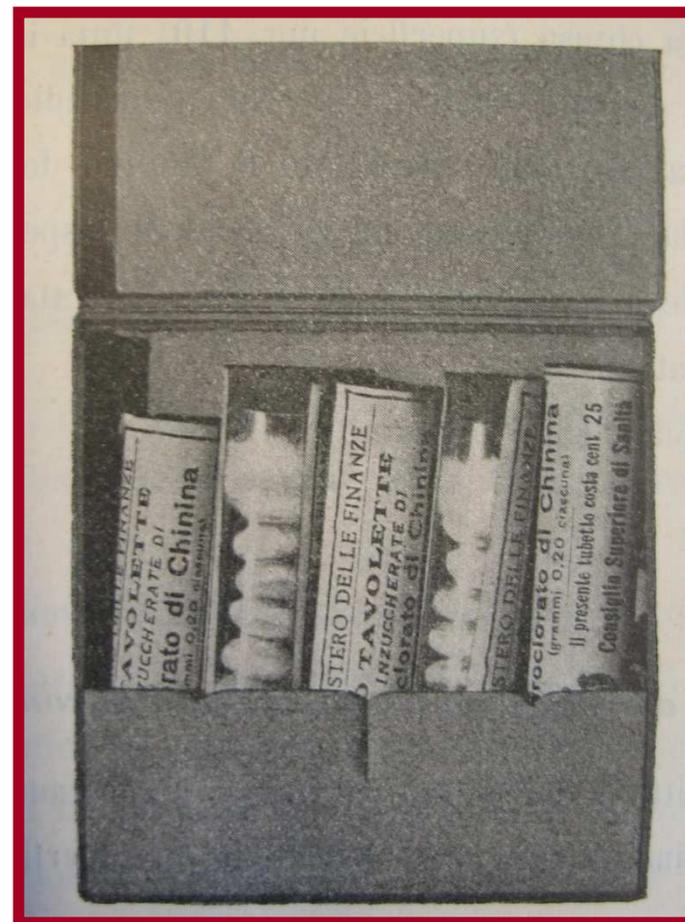


**Reparto confezionamento**

## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare



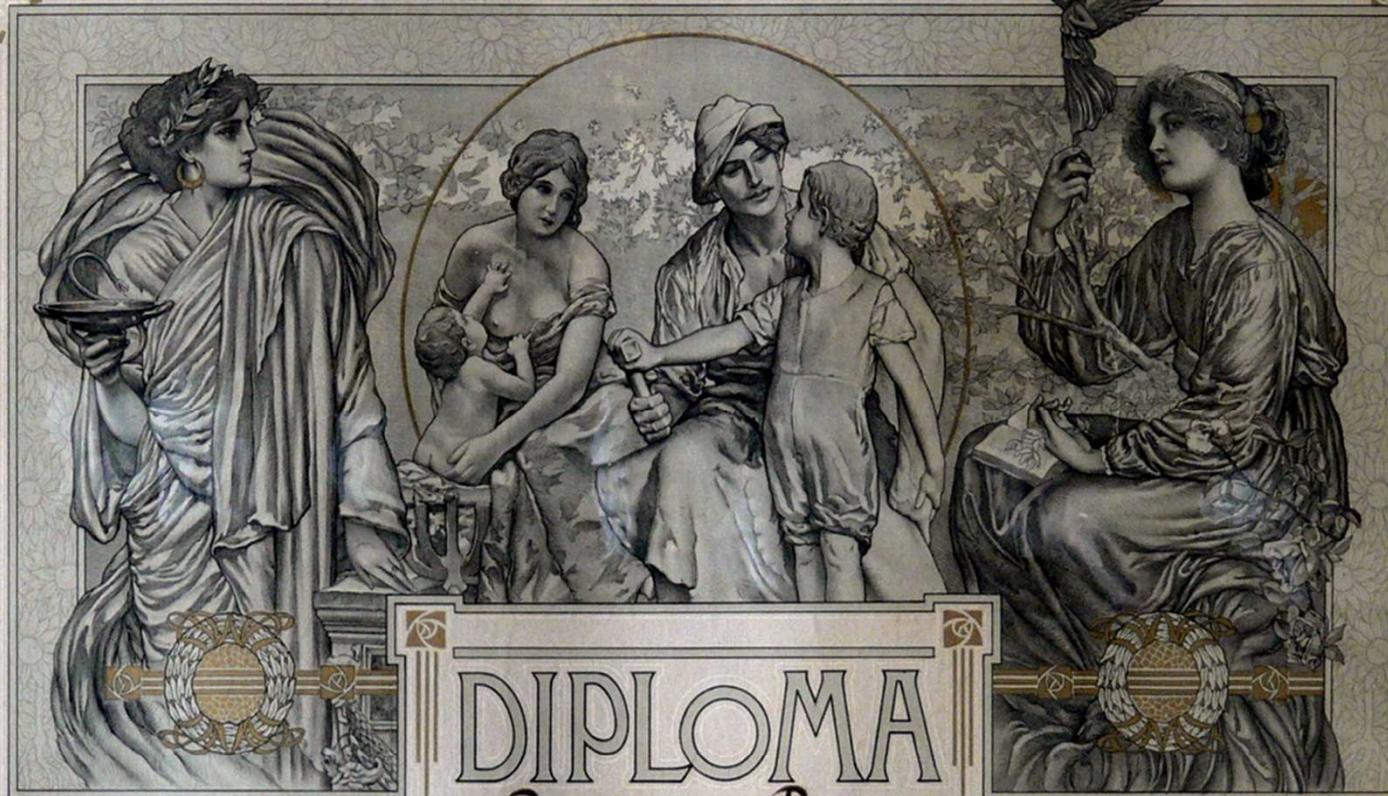
Fiale



Tavolette "inzuccherate"

# ESPOSIZIONE INTERNAZIONALE D'IGIENE SOCIALE 1911-ROMA-1912

SOTTO L'ALTO PATRONATO DI S.M. LA REGINA ELENA



## DIPLOMA

di Gran Premio

*conferito alla Farmacia Centrale Militare  
per la fabbricazione del chinino di Stato*

IL SEGRETARIO GENERALE

IL RELATORE GENERALE DELLA GIURIA

IL PRESIDENTE DEL COMITATO ESECUTIVO

IL PRESIDENTE DELLA GIURIA



# F.O.: MEDICINALI ANTIMALARICI

## CHININA CLORIDRATO

FIALE

Concentrato per soluzione per  
infusione

500 mg/2ml

USO OSPEDALIERO



Autorizzazione all'Immissione in Commercio n. 036310011  
pubblicata su GU n. 237 del 11/10/2005

Salvavita per malaria da *Plasmodium falciparum*

**7 gennaio 1923: la Farmacia Centrale Militare assume la denominazione di ISTITUTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE**

**17 ottobre 1931: l'Istituto si trasferisce a FIRENZE**

Dopo la I Guerra Mondiale, si avvertì l'esigenza di una sede più adeguata strategicamente e funzionalmente: al centro della penisola in modo da favorire le distribuzioni dei materiali; venne così disposta la costruzione dell'attuale sede su un'area di circa 55.000 mq di cui 26.000 coperti.

## **Cambio di guarnigione**

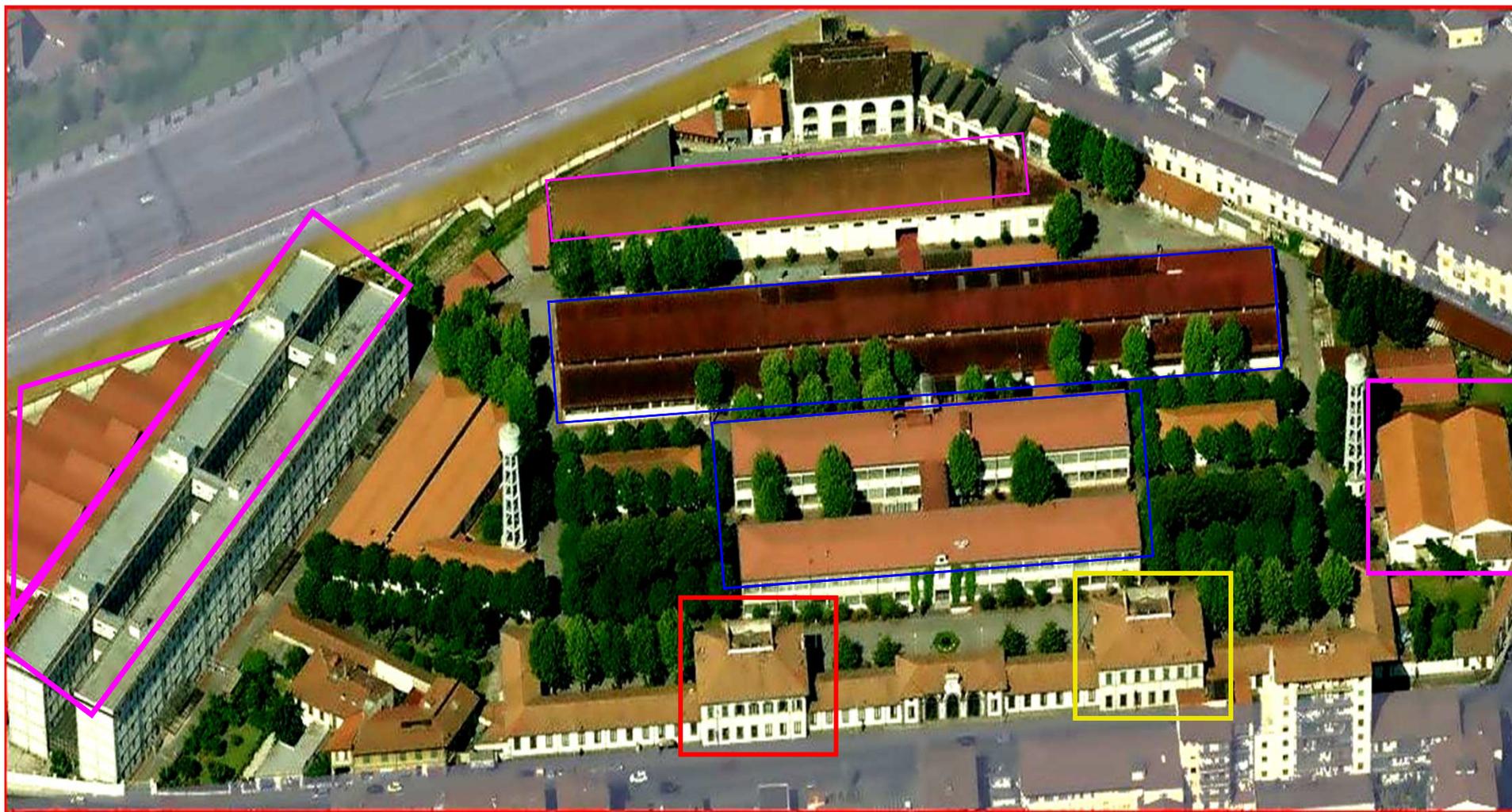
L'Istituto Chimico farmaceutico militare si trasferisce da Torino a Firenze

La Presidenza della Società di Farmacia, che aveva avuto il saluto dei farmacisti dell'Istituto chimico farmaceutico militare, che si trasferiscono a Firenze, con squisita deferenza portato in forma ufficiale dal Ten. Col. direttore dell'Istituto stesso Prof. A. Pagniello, ricevuto dal Presidente Cav. Bruno, dal Segretario dr. M. Donegana e dal direttore del giornale (assenti i colleghi Bergesio e Martinotti,



1853

# 18 ottobre 1931: trasferimento a Firenze



agenzia industrie difesa





1853

## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

- Nel 1976 l'Istituto, a seguito della riorganizzazione dell'Area tecnico-industriale della Difesa assume la denominazione di:  
"STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE".
- Il 24 aprile 2001 lo Stabilimento transita, insieme a altri 8 stabilimenti e arsenali, nella Agenzia Industrie Difesa, ente autonomo, dotato di personalità giuridica di diritto pubblico, posto sotto la vigilanza del Ministro della Difesa.  
**(principi imprenditoriali, bilancio civilistico).**



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# MISSION

Offrire una risposta pronta e sicura alle esigenze delle Forze Armate e del Paese, fornendo servizi nel settore sanitario e producendo medicinali e presidi, etici e strategici, secondo criteri di qualità, efficienza ed efficacia.

# **CAPACITA' PRODUTTIVE**

(attività per campagne)

Lo Stabilimento è autorizzato a produrre:

**Medicinali** (G.M.P.)(4 con A.I.C., fra cui la chinina cl. fiale)

**Solidi orali (cpr., cps., buste, c.a 100.000 cpr/g)**

**Soluzioni iniettabili (c.a 2000 fiale/g)**

**Preparazioni topiche (c.a 10.000 tubetti/g)**

***Preparazioni per sperimentazione clinica***

**Alimentari e cosmetici** (Integratori salini e vitaminici, elisir di china, crema dermofila, ecc., c.a 12000 buste/g)

**Presidi Medico-Chirurgici** (2 con A.I.C.: lozione insettorepellente, kit protettivo per tuta da combattimento, per personale in missione fuori area, c.a 2000 tub./g)

**Allestimento di kit sanitari e dispositivi medici: corredi NBC, kit soccorritore militare**



Unico Farmaceutico

**FORZE ARMATE**  
Produzione  
Procurement  
Logistica  
**CTM**

**MINISTERO DELLA SALUTE**  
Medicinali per emergenze e  
bioterrorismo:  
Antidoti, Antivirali, Vaccini  
(produzione e/o gestione tecnico-  
logistica)

**A.I.FA.**  
Verifiche Ispettive  
(NBF)

**Università**  
**Firenze – Pisa - Milano**  
Didattica e R/S

**AID  
SCFM**

**S. S. N. - I.S.S.**  
Medicinali non  
reperibili (orfani)  
per ASL e ospedali

**PROTEZIONE  
CIVILE**  
Kit sanitari e  
servizio logistico

**MINISTERO DEGLI  
AFFARI ESTERI**  
Cooperazione internazionale:  
Medicinali per PVS

**COMPLEMENTARIETA' E SINERGIE**



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# FARMACI ORFANI

Vengono chiamati orfani quei prodotti (farmaci, diagnostici, vaccini, ecc.) potenzialmente utili, ma non disponibili sul mercato per mancanza di interesse commerciale e che comprendono fra gli altri: farmaci per malattie rare, farmaci per malattie diffuse in Paesi particolarmente poveri, farmaci di potenziale uso relativamente ampio, ma non brevettabili o con brevetto vicino alla scadenza.

- **Farmaci per le malattie rare\* compresi gli avvelenamenti e le intossicazioni acute (antidoti)**
- **Farmaci per le malattie parassitarie con alta prevalenza nei PVS, rare di importazione nei Paesi industrializzati**

Tali farmaci non vengono prodotti perché nel primo caso sarebbero destinati a un numero limitato di pazienti, nell'altro caso sarebbero destinati a pazienti non capaci economicamente di pagare i medicinali.

**In entrambi i casi siamo di fronte a fattori economici che frenano la ricerca o la produzione.**

-----  
**Prof. Marini-Bettolo, 1989. (Accademia delle Scienze, "detta dei XL")**

\*(meno di una persona su 2000 in Europa, Regolamento (CE) N°141/2000)



**aid** agenzia industrie difesa



Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# Malattie Rare e Farmaci Orfani

Esigenze cliniche e sinergie terapeutiche

Sotto l'Alto Patronato del  
Presidente della Repubblica

*Firenze, 6 giugno 2012*

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare  
Via Reginaldo Giuliani, 201

Con il patrocinio di:

MINISTERO DELLA DIFESA  
MINISTERO DELLA SALUTE  
REGIONE TOSCANA  
PROVINCIA DI FIRENZE  
COMUNE DI FIRENZE

Con il supporto non condizionante di:



Distretto 2070



I:  
DOTI



Firenze  
10-13 Marzo  
1999

**E FARMACI  
ORFANI  
in Italia**

una società avanzata  
e un millennio

[...rate/homepage.html](#)

**1999**

agenzia industrie





# Preparazioni farmaceutiche effettuate per ASL e Ospedali

**Tabella 1**  
Preparazioni farmaceutiche  
effettuate per il Ministero della Sanità

| ANNO             | PRODOTTO                                  | QUANTITÀ NR |
|------------------|---|-------------|
| 1965/66/67/68/69 | PAM 0,5 g + solvente                      | 39.590      |
| 1968             | Sulfanilamidometossipiridazina 0,25 g cpr | 1.000.000   |
| 1968             | Sulfanilamidometossipiridazina 0,50 g cpr | 490.000     |
| 1978/84/87/88    | Chinina cloridrato 500 mg/1 ml fiale      | 25.850      |
|                  | Chinina bicloridr. 500 mg/2 ml fiala      | 3.000       |
|                  | Obidossima cl 200 mg/2 ml fiala           | 5.000       |
| 1992             | Potassio ioduro compresse                 | 1.000.000   |
|                  | Chinina bicl.500 mg/2 ml fiala            | 5.000       |
| 1995             | Chinina bicl.500 mg/2 ml fiala            | 5.000       |
| 1996             | Potassio ioduro 65 mg cp                  | 1.000.000   |
| 1998             | Chinina fiale                             | 5.000       |
|                  | SOLUZIONE AI RETINOIDI flac.              | 32.400      |
|                  | MELATONINA comp.                          | 6.840.000   |
| 1999             | Chinina fiale                             | 5.000       |
|                  | SOLUZIONE AI RETINOIDI flac.              | 13.000      |
|                  | MELATONINA comp.                          | 2.340.000   |

**Tabella 2**

Preparazioni farmaceutiche effettuate per altri enti sanitari

| ANNO    | PRODOTTO                  | ENTE   | QUANTITÀ NR |
|---------|---------------------------|--|-------------|
| 1979/80 | Apomorfina HCl fiale      | Osp. Civ. GR, BN, ecc.                         | 1.250       |
| 1982    | Preparato polivitaminico  | Casa di Cura Oltrarno (FI)                     | 360.000     |
|         | Fenolo al 7% fiale        | Casa di Cura Val di Sieve (FI)                 | 200         |
| 1983    | Chinina HCl fiale         | Casa di Cura ed Enti vari(TN)                  | 100         |
|         | Alcool etilico 96 % fiale | Casa di Cura Val di Sieve (FI)                 | 10.000      |
|         | Fenitoina sodica cpr      | Clin. Neur. Univ. Firenze                      | 10.000      |
| 1984    | Chinina HCl fiale         | Casa di Cura ed Enti vari (TN, PA, BO, FI, TO) | 15.000      |
| 1985    | Fenitoina sodica cpr      | Clin. Neur. Univ. Firenze                      | 10.000      |
| 1986    | Naloxone HCl fiale        | Ist. Pat. Med. Univ. Firenze                   | 2.400       |
|         | Chinina HCl fiale         | Osp. Meyer Firenze                             | 200         |
| 1987    | Naloxone HCl fiale        | Ist. Pat. Med. Univ. Firenze                   | 500         |
|         | Naltrexone                | Ist. Pat. Med. Univ. Firenze                   | 1.000       |
|         | Apomorfina HCl fiale      | Ist. Farmacologia Univ. CA                     | 3.000       |
| 1991    | Sodio Benzoato flac.      | Osp. Meyer Firenze                             | 107         |
|         | Eparina alto dos. fiale   | Osp. Meyer Firenze                             | 100         |
|         | Fenitoina sodica cpr      | Clin. Neur. Univ. FI                           | 3.000       |
| 1992    | Melatonina cpr            | Clin. Med. IV Firenze                          | 1.000       |
|         | Bradichinina fiale        | Centro Cefalee Firenze                         | 100         |
|         | Apomorfina cpr            | Clin. Neur. Univ. Pisa                         | 1.000       |
| 1993    | Chinina bicl.             | Policlinico Umberto I                          | 300         |
|         | Chinina bicl.             | Usl - Chianti                                  | 200         |
|         | Apomorfina cl.            | Ist. Neurologico Pavia                         | 1.000       |
|         | Apomorfina cl.            | USL PISA                                       | 1.000       |
|         | Apomorfina cl.            | USL Perugia                                    | 100         |
|         | Sodio benzoato f.         | Osp. Meyer                                     | 300         |
|         | Fisostigmina f.           | Policlinico Umberto I                          | 300         |
|         | Melatonina cpr            | Clin. Med. IV Firenze                          | 14.000      |
|         | Sulfadiazina cpr          | Policlinico Umberto I                          | 20.000      |
| 1994    | Apomorfina cl. f.         | USL Parma                                      | 200         |
|         | Chinina bicl. F.          | USL Firenze                                    | 200         |
|         | Chinina Cpr               | USL Firenze                                    | 1.000       |



# Rame istidinato

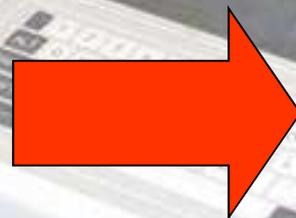
- Farmaco non reperibile, impiegato per la cura della rarissima Sindrome di Menke (1 caso ogni 50.000 nascite)

• 1998: 1 caso da trattare esigenza del Dipartimento di Sc. Neurologiche Università "La Sapienza"

ISS

SCFM

- Ricerca bibliografica
- Sintesi p.a.
- Produzione
- Studi di stabilità



# F.O.:Medicinali per malattie rare per S.S.N.

1853

## In produzione

| MEDICINALE              | PATOLOGIA            | A. INIZIO (N.) |
|-------------------------|----------------------|----------------|
| KETOCONAZOLO            | M. DI CUSHING        | 2008 (60.000)  |
| MEXILETINA (BOEHRINGER) | MIOTONIE             | 2010 (500.000) |
| COLESTIRAMINA           | M. DI CRIGLER-NAJJAR | 2010 (2000)    |
| D-PENICILLAMINA (LILLY) | MORBO DI WILSON      | 2011 (600.000) |

## Trasferimento tecnologico/sviluppo in corso

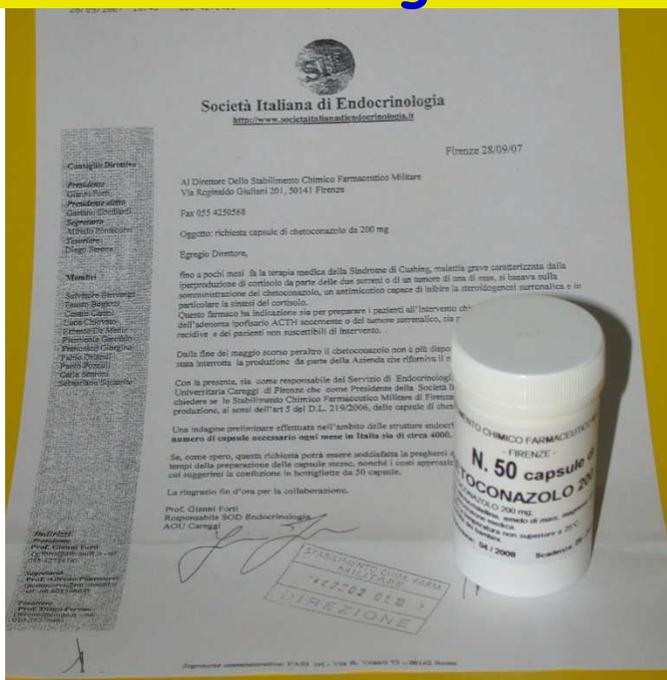
| MEDICINALE                      | PATOLOGIA          |
|---------------------------------|--------------------|
| FENAMIDE                        | PARALISI PERIODICA |
| TIOPRONINA                      | CISTINURIA         |
| METIXENE (TREMARIL® - NOVARTIS) | DISTONIE FOCALI    |



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# UN FARMACO PER UNA MALATTIA RARA: IL MORBO DI CUSHING

## Società Italiana di Endocrinologia



**KETOCONAZOLO, cps.  
(attualmente in produzione)**

**Difficoltà reperimento  
specialità medicinali**

**Prodotto dal 2008  
su richiesta del  
medico  
(art. 5 D.Lgs  
219/06)**

**Profilo di sicurezza  
in fase di revisione  
come antifungino**

**Inibizione corticosteroidi**

agenzia industrie difesa





## DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 9.8.2012

**relativa all'assegnazione della qualifica di medicinale orfano al medicinale "Ketoconazolo", in forza del regolamento (CE)n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio**

LA COMMISSIONE EUROPEA,

*Omissis.....*

considerando quanto segue:

- (1) La domanda presentata da Agenzia Industrie Difesa-Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare in merito al medicinale "Ketoconazolo", è stata convalidata il 8 giugno 2012, conformemente all'articolo 5, paragrafo 4 del regolamento (CE) n. 141/2000.

*Omissis.....*

La qualifica di medicinale orfano è assegnata al medicinale "Ketoconazolo" per la seguente indicazione: Trattamento della sindrome di Cushing. Tale medicinale è iscritto nel registro comunitario dei medicinali orfani sotto il numero EU/3/12/1031.



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### RINNOVO AIC

**Il D.Lgs. 219/06 ha stabilito le modalità per il rinnovo dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, anche per medicinali già registrati da molti anni.**

**Art. 38. Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'autorizzazione.**

- 1. .... l'AIC ha una validità di cinque anni.**
- 2. L'AIC, anche se rilasciata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto, può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio effettuata dall'AIFA.**
- 2-bis. Nei casi in cui non venga presentata domanda di rinnovo, l'AIFA ne dà sollecita comunicazione al titolare dell'AIC e rende noto, con un comunicato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, che il medicinale non può essere più commercializzato**



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### CARENZA MEDICINALI

Mancato rinnovo AIC per scelta del titolare:

- **Dismissione impianti obsoleti**
- **Valutazioni economiche non favorevoli**
- **Alternative terapeutiche efficaci?**
- **Indisponibilità della materia prima con i requisiti richiesti**

**POSSIBILE IMPIEGO OFF-LABEL PER MALATTIE RARE**



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### CARENZE DI MEDICINALI DI USO NOTO

#### MANCATO RINNOVO AIC

Alcuni esempi che hanno coinvolto direttamente lo Stabilimento:

- **Mexiletina cloridrato**
- **D- Penicillamina**

# **MEXILETINA CLORIDRATO**

**Capsule da 200 mg**

**indicazioni terapeutiche della specialità  
medicinale: aritmie ventricolari**

**Uso off-label precedente alla carenza:  
miopatie rare**

**Estate 2010: carenza per decadenza AIC  
(mancato rinnovo)**

**Attivazione SCFM per la gestione della carenza**

**Inserimento del farmaco nelle liste L. 648/96 per le  
miotonie distrofiche e non**

# **MEXILETINA CLORIDRATO**

**produzione iniziale di 250.000 cps  
Inizio distribuzione ai centri : ottobre 2010**

**Situazione attuale:**

**circa 50.000 cps/mese  
Circa 70 spedizioni/mese**

**Carenza del medicinale a livello Europeo**

**Criticità:  
Problematiche legate alla gestione delle richieste**



**Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

## **D-PENICILLAMINA CLORIDRATO**

**Forma farmaceutica: cps da 150 mg**

**Indicazioni terapeutiche della specialità medicinale: morbo di Wilson, avvelenamenti da rame e piombo , artrite reumatoide**

**Estate 2010: carenza per decadenza AIC  
(mancato rinnovo)**

**Trasferimento del processo produttivo presso SCFM  
Produzione a partire da giugno 2011  
-600.000 cps/anno –**

**NUOVA REGISTRAZIONE IN ITINERE**



## COLESTIRAMINA

Resina a scambio anionico (complessante  
acidi biliari)

Forma farmaceutica: buste da 3 g

Richiesta medica per il trattamento di una malattia  
rara: morbo di Crigler-Najjar  
(malattia del metabolismo della bilirubina)

Produzione di circa 4000 buste/anno alcune decine di  
pazienti anche pediatrici



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### CARENZA MEDICINALI

**Tiopronina (THIOLA<sup>®</sup>): cistinuria**

**Metixene (TREMARIL<sup>®</sup>): distonie focali**

**Altri:**

**Niaprazina (NOPRON<sup>®</sup>)**

**Barbexaclone (MALIASIN<sup>®</sup>)**



**REPARTO SOLIDI ORALI**





**Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

# **Reparto soluzioni iniettabili**





## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

### SERVIZIO CONTROLLO QUALITA'



agenzia industrie difesa



## PUNTI DI FORZA

- ❖ Unica officina farmaceutica dello Stato: risposta pronta e sicura
- Elevata flessibilità produttiva per molteplicità di forme farmaceutiche e a vari livelli di scala: dalla farmacia al livello industriale
- Sito industriale che permette l'insediamento di nuove linee produttive

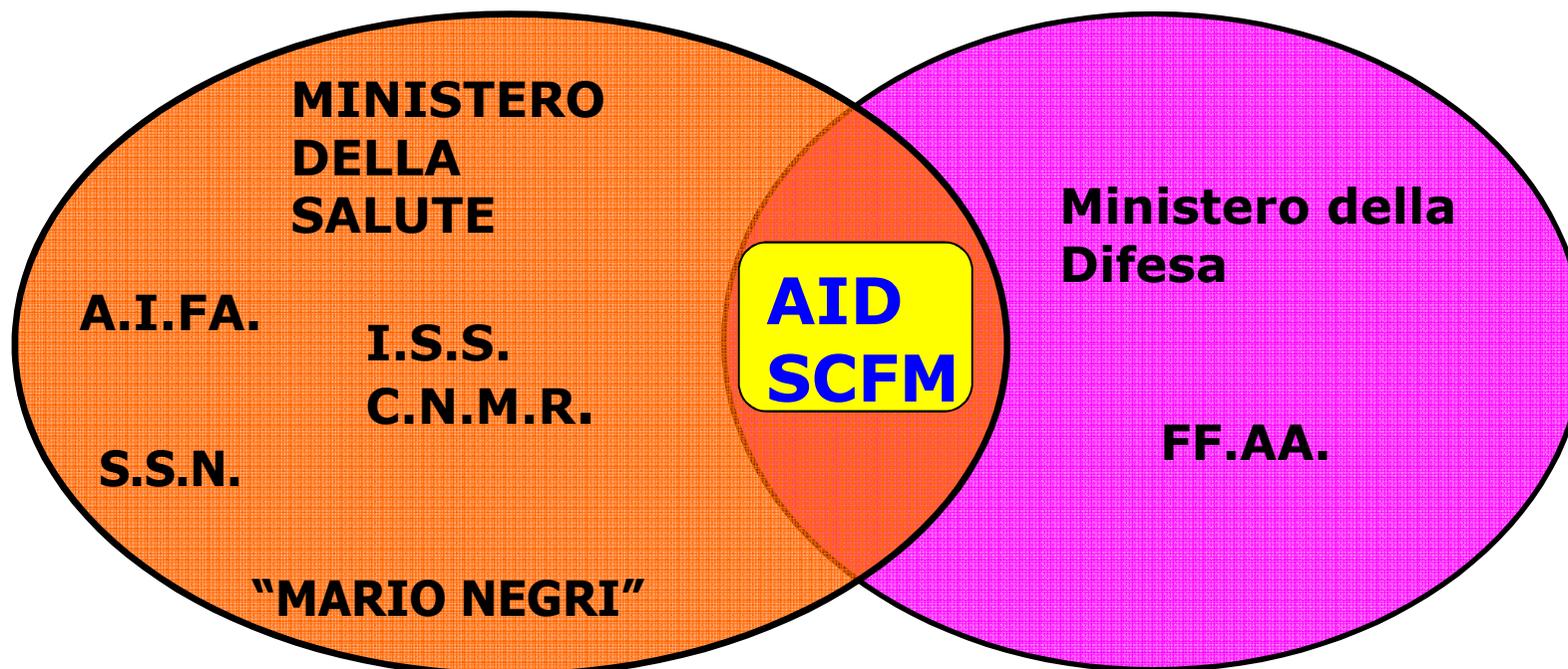
## CRITICITA'

- ❖ Quadro normativo (art. 5, D.Lgs. 219/2006 o A.I.C.)
- ❖ Mantenimento dei reparti di produzione costantemente pronti ed efficienti e adeguati alle Norme di Buona Fabbricazione



## Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

# CONCLUSIONI...



**FARMACI ORFANI      EMERGENZE SANITARIE**  
**BIOTERRORISMO    ANTIDOTI    MALATTIE PARASSITARIE**



**Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare**

**Grazie per l'attenzione**



**[www.farmaceuticomilitare.it](http://www.farmaceuticomilitare.it)**

agenzia industrie difesa

