



STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE

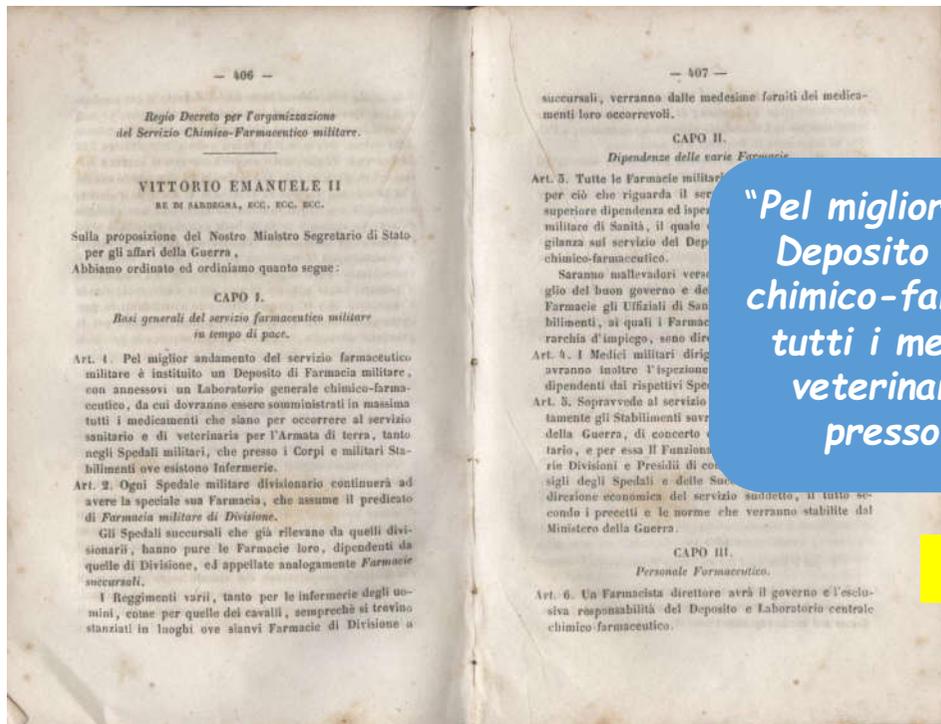
Cannabis per uso medico – produzione e distribuzione

**Col. Flavio Paoli
(Vicedirettore AID-Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare)**

21 Maggio 2020



STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE



REGIO DECRETO 26 GIUGNO 1853

"Pel miglior andamento del servizio farmaceutico militare è istituito un Deposito di Farmacia militare, con annessovi un laboratorio generale chimico-farmaceutico, da cui dovranno essere somministrati in massima tutti i medicamenti che siano per occorrere al servizio sanitario e di veterinaria per l'Armata di terra, tanto negli Spedali militari, che presso i Corpi e militari Stabilimenti ove esistono Infermerie".

18 ottobre 1931: trasferimento a Firenze

➤ Il 24 aprile 2001 lo Stabilimento transita, nella Agenzia Industrie Difesa, ente autonomo, dotato di personalità giuridica di diritto pubblico, posto sotto la vigilanza del Ministro della Difesa.

La storia dello SCFM inizia a Torino nel giugno del 1853

AL SERVIZIO DELLE FORZE ARMATE E DEL PAESE



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



INTERVENTI PER CALAMITA' E SANITA' PUBBLICA

- Chernobyl (1986): potassio ioduro compresse
- Terapia Di Bella (1997-2001) : soluzione ai retinoidi, melatonina cpr
 - 2006-2009: oseltamivir fosfato per H1N1 + scorta antivirali
 - FARMACI ORFANI
 - 2014 Progetto Cannabis
- 2020 disinfettanti e medicinali per emergenza COVID-19



attività



PROGETTO CANNABIS AD USO TERAPEUTICO

(18 SETTEMBRE 2014)

Accordo tra il Ministro della Difesa e il
Ministro della Salute
Produzione affidata allo Stabilimento Chimico
Farmaceutico Militare per:

- Ridurre i costi
- Garantire la disponibilità
- Assicurare Qualità e Sicurezza

- Investimento da parte di **AID** per avviare fase sperimentale e costruzione di serre presso lo SCFM per la **produzione di 100 kg annui di cannabis per uso medico**.
- Produrre gradualmente più varietà per coprire tutte le esigenze terapeutiche
- Possibilità di esportare prodotto farmaceutico in EU
- R&S preparati a base di cannabis ad uso medico



Progetto Pilota

- **Sviluppo di una sostanza attiva farmaceutica (API- Active Pharmaceutical Ingredient) di origine vegetale a base di cannabis (*cannabis «FM2»*; *infiorescenze macinate*);**
- **Sviluppo e autorizzazione di un processo di coltivazione** per l'ottenimento di un materiale vegetale di partenza adatto all'impiego in processi farmaceutici;
- **Sviluppo e autorizzazione di un processo farmaceutico** per la fabbricazione e la distribuzione di tale sostanza attiva.

La varietà di cannabis coltivate sono la «CIN-RO» e la «CIN-BOL», in base all'accordo sviluppata e fornita dal CREA di Rovigo. Tale centro di ricerca ha anche fornito il know-how per sviluppare il procedimento di coltivazione su scala industriale.

API: infiorescenze essiccate e macinate contenenti THC 6% e CBD 9% (rapporto 1:1,5);
infiorescenze essiccate e macinate contenenti THC 14%-17% (dal 2018)





Produzione di sostanze attive di origine vegetale

LA COLTIVAZIONE E LA PRODUZIONE FARMACEUTICA -cornice normativa-

D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309

Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza

D.Lgs. 24 aprile 2006, n. 219

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*

DECRETO 9 novembre 2015

Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972.



Produzione di sostanze attive di origine vegetale

processo autorizzativo

Autorizzazione coltivazione per uso scientifico: Ufficio Centrale Stupefacenti
fase di messa a punto coltivazione e processo, convalide, elaborazione ASMF

Autorizzazione officina farmaceutica: AIFA, ispezione attivazione

Autorizzazione Fabbricazione stupefacenti: UCS/ NAS

Sopralluogo tecnico per sicurezza, necessaria autorizzazione officina farmaceutica

=====

Autorizzazione alla coltivazione: UCS/Guardia di Finanza

Rilasciata esclusivamente vs officina farmaceutica autorizzata

=====

Dicembre 2016: inizio della distribuzione «Cannabis FM2 infiorescenze macinate» ad un costo al grammo di euro 6,88 + IVA + s.s.



FASI DEL PROCESSO PRODUTTIVO

1. **Coltivazione**
2. **Raccolto (taglio alla base del tronco)**
3. **Prima essiccazione**
4. **Selezione dei fiori (parte attiva della pianta)**
5. **Essiccazione finale**
6. **Macinazione**
7. **Confezionamento (vasetti da 5 g)**
8. **Irraggiamento (Raggi gamma)**
9. **Certificazione del lotto**

Fase di **coltivazione** eseguita in GACP
(Guidelines on Good Agricultural and Collection
Practices for Medicinal Plants)

Fase di **fabbricazione farmaceutica**
eseguita in GMP

Demarcazione tecnica, autorizzativa e di controllo esterno



Crescita piante

Le fasi di di crescita sono due:

- Sviluppo vegetativo
- Fioritura

L'intero ciclo dura mediamente circa 3 mesi.

L'induzione della fioritura viene effettuato variando il rapporto tra le ore di luce e di buio.

FASI principali della COLTIVAZIONE (GACP)

Ricevimento talee

Le talee sono consegnate in incubatori chiusi e sono singolarmente state fatte radicare in piccoli contenitori



Qualifica del fornitore di talee a carico dell'officina farmaceutica:

-rispetto del disciplinare di coltivazione

-applicazione GACP

VARIETA' SVILUPPATE DAL CREA- CENTRO RICERCA
CEREALICOLTURA E COLTURE INDUSTRIALI SEDE DI ROVIGO

www.farmaceuticomilitare.it

FASI principali della COLTIVAZIONE (GACP)

Cambio fotoperiodo



fioritura



FASI principali della COLTIVAZIONE (GACP)

Maturazione delle infiorescenze (tempo balsamico)



Fiore immaturo



Fiore maturo





Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Tricomi



FASI principali della COLTIVAZIONE (GACP)

Raccolta



Taglio piante e pre-essiccamento

- Si effettua per ridurre il contenuto di acqua nella pianta e per bloccare i fenomeni di degradazione dei componenti il fitocomplesso



Taglio infiorescenze e inserimento nei contenitori di raccolta

- E' l'attività più lunga del processo in quanto viene fatta a mano per salvaguardare i tricomi.



FASI principali della COLTIVAZIONE (GACP)





Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fasi produzione Essiccazione

L'essiccazione finale avviene su
arelle all'interno di una camera
di essiccazione con stretto controllo
Delle condizioni ambientali





Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fasi produzione

Macinazione

La macinazione avviene in idoneo molino posizionato sotto una cappa a flusso laminare.





Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fasi produzione

Ripartizione in flaconi

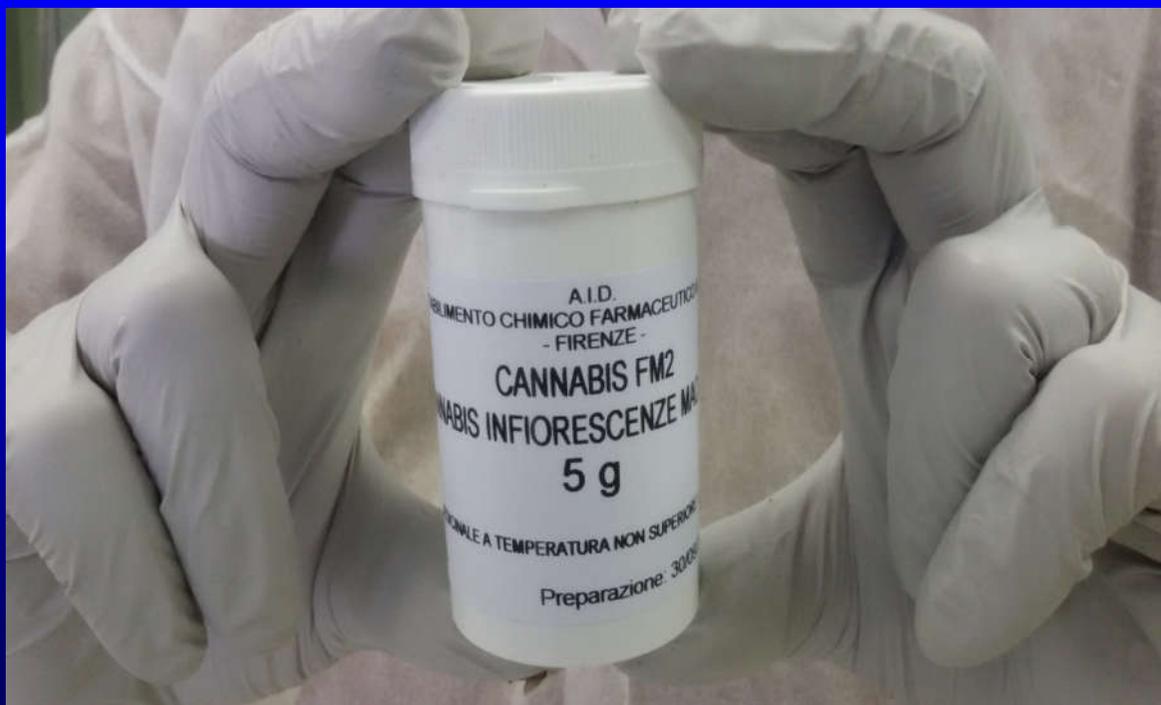
Sempre sotto cappa a flusso laminare avviene anche la ripartizione manuale del macinato in flaconi date le caratteristiche particolari del prodotto e la conseguente singola pesata.





Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fasi produzione Etichettatura e Confezionamento secondario





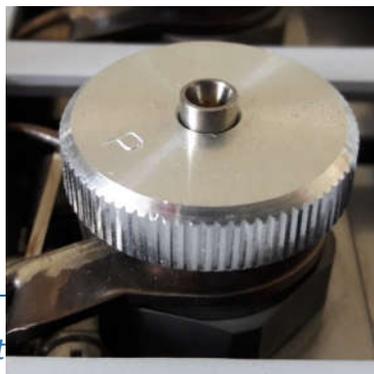
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Fasi produzione

Irraggiamento
(Raggi Gamma dosaggio 10 KGy)

Il prodotto viene quindi trattato con raggi gamma presso azienda autorizzata

NON VENGONO IMPIEGATI PESTICIDI O FUMIGANTI



omilit



Produzione di sostanze attive di origine vegetale

NORMATIVE TECNICHE DI RIFERIMENTO

GACP

GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE (GACP) FOR STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN

Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

GMP

NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (GMP - Good Manufacturing Practices):

linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Produzione di sostanze attive di origine vegetale



Certificate No: IT-API/104/H/2015

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC

The competent authority of Italy confirms the following:

The manufacturer AGENZIA INDUSTRIE DIFESA - STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE
Site address Via Reginaldo Giuliani, 201 - 50141 FIRENZE (FI)

Is an active substance manufacturer that has been inspected in accordance with Art. 111(1) of Directive 2001/83/EC transposed in the following national legislation: D.L. n. 219 of 24th April 2006 art. 53



che cos'è la cannabis di Stato ?

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE – Riferimenti



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 May 2013
Committee of Human Medicinal Products CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr *
Committee of Veterinary Medicinal Products EMEA/CVMP/134/02 Rev 3/Corr *

Guideline on Active Substance Master File Procedure

www.farmaceticomilitare.it





che cos'è la cannabis di Stato ?

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE

Punti salienti :

Caratterizzazione chimico fisica

Definizione specifiche di prodotto

Sviluppo e convalida processo produttivo

Sviluppo e convalida metodi di analisi

Studio della stabilità



che cos'è la cannabis di Stato ?

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE
CANNABIS FM2
CANNABIS INFIORESCENZE MACINATO
Varietà CIN RO

ACTIVE SUBSTANCE MASTER FILE
CANNABIS FM1
CANNABIS INFIORESCENZE MACINATO
Varietà CIN BOL

VARIETA' SVILUPPATE DAL CREA- CENTRO RICERCA CEREALICOLTURA E COLTURE INDUSTRIALI SEDE DI ROVIGO

www.farmaceuticomilitare.it





che cos'è la cannabis di Stato ?

- **Standardizzazione della coltivazione e della qualità raccolta**
- **Contenuto di principi attivi controllati e certificati**
- **Assenza di metalli pesanti ed altre sostanze tossiche**
- **Sostanza attiva per uso farmaceutico pienamente conforme alla normativa europea**
- **Uso inalatorio**
- **Stabilità verificata e certificata**
- **Standardizzazione della terapia ai fini degli studi clinici**



che cos'è la cannabis di Stato ?

Caratteristiche del prodotto finale:

Genetica della pianta
Disciplinare di coltivazione
Processo produttivo



Gestione importazione

Criteri operativi

- **Definizione requisiti (specifiche)**
- **Gara ad evidenza pubblica**
- **Importatore Europeo (*GMP certificate per tutta la catena*)**
- **Autorizzazione dell'Ufficio Centrale Stupefacenti**
- **Verifica**



Evoluzione progetto

- produzione annuale e su almeno due varietà
- Finanziamenti per importazioni dirette da parte di SCFM:
 - definizione delle specifiche dei prodotti
 - bando gara
 - controllo di qualità dei prodotti importati
- allestimento di nuove serre per arrivare a **una produzione di circa 300 Kg/anno** (finanziato con fondi stanziati da decreto fiscale e MinSal).
- Sviluppo estratti (attualmente in fase di R&S), progetti di sperimentazione clinica in valutazione
- modalità di interazione con Enti/Imprese in corso di definizione



**FOSTERING CULTURAL CHANGE
A CONTINUED JOURNEY**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



**www.aid.difesa.it
www.agenziaindustriedifesa.it**

www.farmaceuticomilitare.it

Direzione Generale:
MINISTERO DELLA DIFESA
PALAZZO MARINA
PIAZZALE MARINA, 4
00196 - Roma

