



Rapporti ISTISAN

12/30



Elementi di valutazione e di discernimento
tra dispositivo medico e medicinale



ISSN 1123-3117

L. Capone, A. Geraci, E. Giovagnoni,
R. Marcoaldi, G. Palazzino

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Elementi di valutazione e di discernimento
tra dispositivo medico e medicinale**

Laura Capone (a), Andrea Geraci (b), Emiliano Giovagnoni (a),
Roberta Marcoaldi (c), Giovanna Palazzino (b)

(a) Aboca Spa Società Agricola, Sansepolcro, Arezzo

(b) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(c) Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

12/30

Istituto Superiore di Sanità

Elementi di valutazione e di discernimento tra dispositivo medico e medicinale.

Laura Capone, Andrea Geraci, Emiliano Giovagnoni, Roberta Marcoaldi, Giovanna Palazzino
2012, ii, 65 p. Rapporti ISTISAN 12/30

La definizione di dispositivo medico così come riportata dalla direttiva 93/42/CEE e successive modifiche e integrazioni e la definizione di medicinale di cui alla direttiva 2001/83/CE emendata, mettono in evidenza come tali tipologie di prodotti possano esercitare un effetto terapeutico sull'uomo. È possibile distinguere l'ambito normativo ad essi applicabile tenendo in considerazione il meccanismo d'azione principale mediante il quale i prodotti esercitano l'azione che determina l'effetto terapeutico. Nel caso di un medicinale infatti il meccanismo d'azione deve essere di tipo farmacologico, immunologico o metabolico, mentre per un dispositivo medico il meccanismo d'azione principale non deve essere tale, ma può essere coadiuvato da tali mezzi. La valutazione di alcuni elementi che concorrono a definire cosa si intenda per meccanismo d'azione farmacologico, immunologico e metabolico è quindi un criterio di discernimento per la corretta collocazione normativa di prodotti che esercitano un effetto terapeutico sull'uomo.

Parole chiave: Dispositivo medico; Medicinale; Prodotti *borderline*

Istituto Superiore di Sanità

Elements of assessment and discernment between medical devices and medicinal products.

Laura Capone, Andrea Geraci, Emiliano Giovagnoni, Roberta Marcoaldi, Giovanna Palazzino
2012, ii, 65 p. Rapporti ISTISAN 12/30 (in Italian)

The definition of a medical device, as reported by Council Directive 93/42/EEC and subsequent amendments and additions, and the definition of medicinal products covered by the amended Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, highlight how these types of products can have a therapeutic effect on humans. It is possible to identify the applicable Community legislation taking into account the main mechanism of action by which the products ensure the activity that determines the therapeutic effect. In the case of a medicinal product the mechanism of action should be pharmacological, immunological or metabolic, while for a medical device the main mechanism of action should not be the same, but it may be assisted by the above mentioned mechanisms. Evaluation of some elements, which help to define what is meant by pharmacological, immunologic and metabolic mechanism of action, is a criterion of discernment for the correct regulatory position of products that have a therapeutic effect on humans.

Key words: Medical devices; Medicinal products; Borderline products

Si ringraziano per la consulenza alla stesura: Stefano Govoni, Marco Racchi e Adele Lucchelli del Dipartimento di Scienze del Farmaco, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Pavia.

Si ringrazia per la collaborazione tecnico-amministrativa Cristina Romanelli dell'Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberta.marcoaldi@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Capone L, Geraci A, Giovagnoni E, Marcoaldi R, Palazzino G. *Elementi di valutazione e di discernimento tra dispositivo medico e medicinale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/30).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Evoluzione della definizione di medicinale e di dispositivo medico	1
Definizione di medicinale	2
Definizioni che richiamano il solo scopo terapeutico del medicinale	2
Definizioni che specificano il meccanismo d'azione del medicinale	3
Definizione di dispositivo medico	4
Confronto tra le definizioni di dispositivo medico e medicinale	5
Meccanismo con cui il prodotto esercita la sua azione principale, linea di demarcazione tra dispositivo medico e medicinale.....	6
Auspicio del Parlamento Europeo	6
Termini chiave: sviluppo e definizione	7
Lista dei termini e concetti	7
Programma di studio.....	8
Termine 1. Meccanismo d'azione “di prima istanza” della sostanza	11
Scopo della definizione	11
Termini e concetti correlati	11
Dinamica della sostanza e concetto “di prima istanza”: quel che la sostanza fa all'organismo	12
Cinetica della sostanza: quel che l'organismo fa alla sostanza.....	14
Caratteristiche della sostanza secondo il suo meccanismo d'azione	15
Discussione	17
Definizione proposta.....	19
Termini 2 e 3. Effetto terapeutico e azione fisiologica	21
Scopo delle definizioni	21
Termini e concetti correlati	21
Salute / Fisiologia / Patologia	21
Modello di omeostasi	23
Discussione	26
Definizioni proposte.....	27
Termine 4. Sito d'azione/tempo di permanenza sul sito d'azione	29
Scopo delle definizioni	29
Termini e concetti correlati	29
Sito d'azione	29
Distribuzione	30
Emivita	30
Prestazioni attribuite al dispositivo medico	31
Tempo di permanenza sul sito d'azione	31
Discussione	31
Definizioni proposte.....	32
Termini 5, 6, 7, 8, 9. Meccanismo d'azione farmacologico, immunologico, metabolico, chimico e fisico	34
Scopo delle definizioni	34
Termini e concetti correlati	34
Meccanismo d'azione “di prima istanza”	34
Medicinale, farmacologia	35
Meccanismo d'azione farmacologico	35

Sistema immunitario, immunologia.....	36
Risposta immunitaria innata/aspecifica	37
Risposta immunitaria specifica.....	37
Medicinale immunologico	38
Meccanismo d'azione immunologico.....	38
Metabolismo, processi metabolici	38
Meccanismo d'azione metabolico	41
Chimica	41
Fisica	42
Meccanismo d'azione chimico e meccanismo d'azione fisico	42
Discussione	43
Definizioni proposte.....	44
Termini 10, 11, 12. Azione pertinente, azione principale e azione accessoria	47
Scopo delle definizioni	47
Termini e concetti correlati	47
Meccanismo d'azione "di prima istanza"	47
Meccanismo d'azione FIM.....	48
Azione pertinente per inquadrare la sostanza come dispositivo	48
Azione principale, azione accessoria e relativi meccanismi d'azione	49
Discussione	51
Definizioni proposte.....	52
Termine 13. La Regola 13 nell'ambito dei dispositivi medici.....	54
Analisi della Regola 13	54
Regola 13.....	54
Discussione	57
Albero decisionale sull'applicabilità della Regola 13	58
Bibliografia.....	59
Appendice. Cronologia delle definizioni di medicinale e di dispositivo medico	62

EVOLUZIONE DELLA DEFINIZIONE DI MEDICINALE E DI DISPOSITIVO MEDICO

La Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993), come modificata dalla Direttiva 2007/47/CE (Unione Europea, 2007), definisce e regola i dispositivi medici e fa parte del gruppo di direttive cosiddette “del nuovo approccio” o “dell’approccio globale”, cioè di quelle direttive per le quali l’armonizzazione si limita a stabilire quei requisiti essenziali (Allegato I della direttiva sui dispositivi medici) ai quali i prodotti devono rispondere per poter essere immessi sul mercato, a completa responsabilità del fabbricante, a differenza dell’approccio autorizzativo secondo il quale l’autorità competente ha la responsabilità dell’immissione in commercio dopo opportuna verifica della sicurezza, qualità ed efficacia del prodotto.

L’approccio globale è attuato da altre direttive che regolamentano altri prodotti che prevedono la marcatura CE, oltre i dispositivi medici, quali quelle riportate di seguito e nasce dall’impossibilità delle autorità competenti di determinare requisiti specifici tecnici di ogni singolo prodotto, oltre all’impossibilità di controllare precisamente e specificatamente ogni singolo prodotto.

Le direttive facenti parte del nuovo approccio per i prodotti a marcatura CE sono:

- Direttiva 73/23 *Materiale elettrico di bassa tensione*
- Direttiva 87/404 *Recipienti semplici a pressione*
- Direttiva 88/378 *Giocattoli*
- Direttiva 89/106 *Prodotti da costruzione*
- Direttiva 89/336 *Apparecchi che possono creare perturbazioni elettromagnetiche*
- Direttiva 89/686 *Dispositivi di protezione individuale*
- Direttiva 90/384 *Strumenti per pesare a funzionamento non automatico*
- Direttiva 90/385 *Dispositivi medici impiantabili attivi*
- Direttiva 90/396 *Apparecchi a gas*
- Direttiva 92/42 *Nuove caldaie ad acqua calda alimentate con combustibili liquidi o gassosi*
- Direttiva 93/15 *Esplosivi per uso civile*
- Direttiva 93/42 *Dispositivi medici*
- Direttiva 94/9 *Apparecchi e sistemi di protezione destinati ad essere utilizzati in atmosfera potenzialmente esplosiva*
- Direttiva 94/25 *Imbarcazioni da diporto*
- Direttiva 95/16 *Ascensori*
- Direttiva 96/57 *Apparecchi di refrigerazione per uso domestico*
- Direttiva 97/23 *Attrezzature a pressione*
- Direttiva 98/37 *Macchine, macchine mobili, apparecchi di sollevamento*
- Direttiva 98/79 *Dispositivi medico diagnostici in vitro*
- Direttiva 99/5 *Apparecchiature radio e apparecchiature terminali di telecomunicazione e il reciproco riconoscimento della loro conformità*
- Direttiva 2000/9 *Impianti di trasporto pubblico a fune*

L’impossibilità di stabilire un approccio autorizzativo per i dispositivi medici nasce dalla diversità dei prodotti ricompresi in questa categoria e dalla velocità con cui la tecnologia permette di svilupparne dei nuovi, per cui di fatto è impossibile stilare, come invece avviene per i medicinali, delle specifiche indicazioni sperimentali cui attenersi per dimostrare la qualità, il meccanismo d’azione, l’efficacia e la sicurezza.

La definizione di dispositivo medico è, per quanto specifica, molto ampia e comprende apparecchi/strumenti, software e sostanze, che mostrino attività terapeutiche e che esplicino tali attività con meccanismi d'azione principali, che pur essendo alquanto vari non possono essere sovrapponibili ai meccanismi d'azione dei medicinali. Tale concetto può essere derivato dal confronto delle definizioni di dispositivo medico e di medicinale di seguito riportate.

L'*excursus* storico delle definizioni di dispositivo medico e di medicinale è riportato in Appendice.

Qui segnaliamo la definizione iniziale e attuale delle due categorie di prodotti, indicandone brevemente la loro evoluzione normativa.

Definizione di medicinale

La definizione di medicinale ha una storia che inizia con la Direttiva 65/65/CEE (Unione Europea, 1965), attuata con il Decreto Legislativo 178/1991 (Italia, 1991), per arrivare alla definizione della Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001), ulteriormente modificata dalle Direttive 2004/24/CE (Unione Europea, 2004a) e 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b), tutte recepite in Italia con il Decreto Legislativo 219/2006 (Italia, 2006). Le definizioni date assumono un carattere sempre più specifico: se nel 1991 e 2001 la definizione era soprattutto legata alla presentazione e allo scopo terapeutico del prodotto (quello di agire sulle funzioni fisiologiche alterate), nel 2004 si specifica anche il tipo di meccanismo d'azione con cui la sostanza deve agire per essere considerata medicinale.

Definizioni che richiamano il solo scopo terapeutico del medicinale

Definizione secondo la Direttiva 65/65/CEE

“Medicinal product”: Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals. Any substance or combination of substances which may be administered to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings or in animals is likewise considered a medicinal product”.

Definizione italiana secondo il Decreto Legislativo 178/1991

Nel Decreto Legislativo italiano del 29 maggio 1991, n. 178, che recepisce le direttive riguardanti specialità medicinali per uso umano n. 65/65/CEE, n. 75/319/CEE (Unione Europea, 1975), n. 83/570/CEE (Unione Europea, 1983), n. 87/21/CEE (Unione Europea, 1987), la definizione di medicinale è la seguente:

“Ai fini del presente decreto è da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale”.

Si può notare che ci si riferisce solo alla presentazione e allo scopo del medicinale senza specificarne il meccanismo d'azione.

Definizione secondo la Direttiva 2001/83/CE

In questa nuova direttiva (Unione Europea, 2001), la definizione di medicinale rimane sostanzialmente la stessa perché viene modificata solo per escludere l'uso terapeutico sugli animali, mentre non c'è ancora alcuna specifica circa il meccanismo d'azione del medicinale:

“Medicinal product”: Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings. Any substance or combination of substances which may be administered to human beings with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings is likewise considered a medicinal product.

Definizioni che specificano il meccanismo d'azione del medicinale

Definizione secondo la Direttiva 2004/27/CE che modifica la Direttiva 2001/83/CE

Al punto (7) dei “considerando” in premessa alla Direttiva 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b) si ravvisa la necessità di una nuova definizione più specifica di medicinale, per “*tener conto, da un lato, della comparsa di nuove terapie e, dall'altro, del numero crescente dei prodotti detti «di frontiera» (borderline) tra il settore dei medicinali e gli altri settori*”...e ...”*per evitare dubbi sulla normativa da applicare qualora un prodotto corrisponda pienamente alla definizione di medicinale, ma eventualmente anche alla definizione di altri prodotti regolamentati ... Tale definizione dovrebbe specificare il tipo di azione che il medicinale può esercitare sulle funzioni fisiologiche*”. Si fa presente inoltre che “... *Qualora un prodotto rientri chiaramente nella definizione di altre categorie di prodotti, in particolare prodotti alimentari, integratori alimentari, dispositivi medici, biocidi o cosmetici, la presente direttiva non dovrebbe essere applicata. È anche opportuno migliorare la coerenza della terminologia utilizzata nella normativa farmaceutica*”.

Negli anni precedenti, a partire dal 1993 con la Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993) sui dispositivi medici, altre direttive hanno definito prodotti che, in presenza di una definizione ampia di medicinale, potevano pienamente soddisfare più direttive.

Definizione inglese di medicinale del 2004

“Medicinal product”: (a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or (b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis.

Una sostanza medicinale viene ad essere caratterizzata non solo dal suo fine terapeutico, ma anche dalla sua capacità di modificare le funzioni fisiologiche con uno specifico meccanismo d'azione: il meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico.

Definizione italiana secondo il Decreto Legislativo 219/2006

La nuova definizione di medicinale del 2004 è riportata nel decreto Legislativo 219/2006 (Italia, 2006) che recepisce la Direttiva 2001/83/CE, come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE:

“a) prodotto medicinale o medicinale, di seguito indicato con il termine «medicinale»:

- 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; (aspetto formale)*

- 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica; (aspetto funzionale)".

In questa nuova definizione si possono evidenziare due aspetti: l'aspetto formale, cioè *come* il prodotto è presentato per le sue proprietà terapeutiche e l'aspetto funzionale, cioè che *cosa fa* il prodotto sull'uomo e *in che modo*. La definizione attuale specifica quindi anche il meccanismo d'azione del prodotto.

Definizione di dispositivo medico

La definizione di dispositivo medico ha subito meno variazioni rispetto a quella di medicinale. Fin da subito, la definizione delimita il dispositivo a partire dal meccanismo d'azione. Dopo quasi 15 anni dalla prima definizione, la nuova definizione include in aggiunta e in maniera specifica soltanto il software informatico a scopi diagnostici quale dispositivo medico. Per questo motivo si riporta l'ultima definizione di dispositivo secondo la Direttiva 2007/47/CE (Unione Europea, 2007) che modifica la Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993) e il relativo Decreto Legislativo italiano che la recepisce (Italia, 2010).

Definizione secondo la Direttiva 2007/47/CE

“Medical device”: any instrument, apparatus, appliance, software, material or other article, whether used alone or in combination, together with any accessories, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception,

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means.

Definizione italiana secondo il Decreto Legislativo 37/2010

Secondo il Decreto Legislativo 37/2010 (Italia, 2010), che recepisce la Direttiva 2007/47/CE quale emendamento della Direttiva 93/42/CEE, per dispositivo medico si intende:

“Qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di

- diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia;
- diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap;
- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico;
- controllo del concepimento,

il quale prodotto non eserciti nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processi metabolici, ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi”.

Definizione secondo la *Global Harmonisation Task Force (GHTF)*

La GHTF è un gruppo di lavoro per l'armonizzazione della normativa sui dispositivi medici, formato da rappresentanti delle Autorità competenti e dell'industria di Europa, USA, Australia, Giappone, Canada e redige documenti aventi lo scopo di armonizzare la legislazione nelle diverse aree geografiche. Esso ha di recente redatto una definizione di dispositivo medico, peraltro non cogente, riportata nel documento GHTF/SG1/N071:2012 del 16 maggio 2012, dal titolo “*Definition of the Terms ‘Medical Device’ and ‘In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device’*” (GHTF, 2012):

“Medical device”: means any instrument, apparatus, implement, machine, appliance, implant, reagent for in vitro use, software, material or other similar or related article, intended by the manufacturer to be used, alone or in combination, for human beings, for one or more of the specific medical purpose(s) of:

- *diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,*
- *diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury,*
- *investigation, replacement, modification, or support of the anatomy or of a physiological process,*
- *supporting or sustaining life,*
- *control of conception,*
- *disinfection of medical devices,*
- *providing information by means of in vitro examination of specimens derived from the human body;*

and does not achieve its primary intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body, but which may be assisted in its intended function by such means.

Note: Products which may be considered to be medical devices in some jurisdictions but not in others include:

- *disinfection substances,*
- *aids for persons with disabilities,*
- *devices incorporating animal and/or human tissues,*
- *devices for in-vitro fertilization or assisted reproduction technologies.*

Confronto tra le definizioni di dispositivo medico e medicinale

Leggendo le definizioni di dispositivo medico e di medicinale risulta piuttosto evidente che esse sono in qualche modo “sovrapponibili”: i dispositivi medici e i medicinali si usano sull'uomo o si somministrano all'uomo a scopo terapeutico, in ambedue i casi possono essere sostanze che intervengono nel trattamento o nella prevenzione di malattie o nel ripristino di funzioni fisiologiche che si presuppongono alterate.

Ciò ha portato ad una sempre maggiore difficoltà di effettuare una immediata e corretta classificazione di particolari tipologie di prodotti che per destinazione d'uso potrebbero ricadere nel campo di applicazione della direttiva sui dispositivi medici o della normativa sui farmaci ed

ha creato il problema dei cosiddetti prodotti *borderline*, problema sempre più attuale e rilevante in materia di dispositivi medici.

Dal momento dell'entrata in vigore della direttiva sui dispositivi medici si è passati infatti da richieste di certificazione CE per tipologie di prodotti che storicamente potevano essere assimilati a dispositivi medici (come gli ex presidi medico-chirurgici in Italia: siringhe, deflussori, dializzatori, cateteri, ecc.) a richieste anche per prodotti costituiti da "sostanze" che per la loro presentazione richiama i medicinali, quali ad esempio prodotti per uso topico (creme, gel, soluzioni oftalmiche, spray nasali, soluzioni per aerosolterapia).

Meccanismo con cui il prodotto esercita la sua azione principale, linea di demarcazione tra dispositivo medico e medicinale

Sempre leggendo le definizioni di dispositivo medico e di medicinale risulta che il criterio di discernimento per stabilire l'ambito normativo nel quale può ricadere un prodotto parte innanzitutto dalla definizione e individuazione del meccanismo con cui il prodotto svolge la sua azione principale.

Per un medicinale infatti l'azione è svolta mediante meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico, mentre per un dispositivo medico l'azione principale cui è destinato non si deve esercitare nel o sul corpo umano con mezzi di tipo farmacologico, immunologico o metabolico, anche se può essere coadiuvato da uno di questi.

L'ambiguità sorge non solo perché non vi è una definizione univoca su quale sia un meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o che agisca "mediante metabolismo", ma ancora a monte, su quale sia la linea di demarcazione tra meccanismo d'azione della sostanza e la relativa reazione dell'organismo. Delineare questo limite è alla base della valutazione del meccanismo d'azione di una sostanza, dal momento che l'organismo reagisce sempre tramite reazioni di tipo farmacologico, immunologico o metabolico.

Un'altra ambiguità sorge nel momento in cui si tratta di stabilire l'azione principale voluta. Come si definisce una azione principale rispetto ad un'azione accessoria, e come si considera un'azione esercitata dal prodotto ma che non fa parte delle azioni cui il prodotto è destinato, ovvero non è una *intended action*? Ecco che la qualità e intensità dei meccanismi d'azione insieme con la destinazione d'uso diventano strumenti di discernimento prima ancora di essere i criteri di valutazione dell'efficacia e sicurezza del prodotto. Infatti, un meccanismo d'azione del prodotto che non provoca l'effetto terapeutico cui esso è destinato dovrebbe essere considerato non pertinente rispetto alla sua destinazione d'uso.

Auspicio del Parlamento Europeo

Da quanto detto deriva l'importanza di chiarire questi concetti e di identificare un metodo decisionale condiviso. La stessa Direttiva 2007/47/CE (Unione Europea, 2007) sui dispositivi medici al punto (13) dei "considerando" auspica l'istituzione di un processo condiviso di discernimento:

"L'istituzione di una procedura decisionale per stabilire se un prodotto rientri nella definizione di dispositivo medico è nell'interesse della sorveglianza dei mercati nazionali e della salute e dell'incolumità delle persone, ai fini di un corretto ed efficace funzionamento della direttiva 93/42/CEE in materia di consulenza normativa su questioni inerenti alla classificazione a livello nazionale, in particolare in merito all'applicabilità della definizione di dispositivo medico a un determinato prodotto".

Da qui si evince l'importanza di definire in maniera specifica alcuni termini chiave.

Termini chiave: sviluppo e definizione

Per istituire una procedura decisionale al fine di stabilire se un prodotto rientri nella definizione di dispositivo medico o di medicinale, come auspicato dal Parlamento Europeo, è necessaria prima di tutto una definizione specifica dei termini chiave enunciati o sottintesi nelle due definizioni.

Il presente documento propone delle definizioni di questi termini chiave. Molte sostanze, aventi usi terapeutici, fino ad oggi sono state considerate dei medicinali per motivi storici e culturali. Nella Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993 e 2007) non viene esplicitato il concetto di meccanismo d'azione, peraltro fondamentale per l'inclusione della sostanza nella normativa del dispositivo medico o del medicinale.

Il presente studio quindi ha l'obiettivo di definire i termini fondamentali per valutare correttamente se una sostanza rientra nella definizione di "medicinale" o di "dispositivo medico", e proporre una "procedura decisionale per stabilire se un prodotto rientri nella definizione di dispositivo medico", come auspicato dal Parlamento Europeo.

Come primo *step* di lavoro sono stati identificati i termini chiave. Lo sviluppo di ogni definizione ha compreso l'analisi di fonti ufficiali, quali dizionari, enciclopedie mediche, letteratura scientifica, direttive, linee guida o altri documenti della comunità internazionale. Di ogni termine è stata presa in considerazione la corrispondente definizione inglese. Il lavoro è stato svolto da un *team* di esperti nella legislazione riguardante i dispositivi medici e i medicinali ed esperti di farmacologia e farmacognosia.

I termini presi in considerazione e sviluppati sono riportati in lista nel paragrafo seguente. Qui evidenziamo solo il termine *sostanza*, definito dalla Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001) modificata dalla Direttiva 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b), che segna il punto di partenza del lavoro, in quanto è il primo termine in comune tra le definizioni di dispositivo medico e di medicinale.

"Sostanza: ogni materia, indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

- a) umana, come: il sangue umano e suoi derivati;*
- b) animale, come: microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;*
- c) vegetale, come: microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;*
- d) chimica, come: elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi".*

Lista dei termini e concetti

I termini e concetti identificati come fondamentali per stabilire l'inclusione o meno di un prodotto nella categoria di dispositivo medico o medicinale, sono i seguenti:

- *Definizioni di base*
 1. Meccanismo d'azione "di prima istanza" della sostanza
 2. Effetto terapeutico
 3. Azione fisiologica sull'uomo
 4. Sito d'azione /tempo di permanenza sul sito d'azione
- *Definizioni relative alla distinzione tra dispositivo medico e medicinale*
 5. Meccanismo d'azione Farmacologico (F)

6. Meccanismo d'azione Immunologico (I)
7. Meccanismo d'azione Metabolico (M)
8. Meccanismo d'azione chimico
9. Meccanismo d'azione fisico
10. Azione pertinente al dispositivo medico
11. Azione principale del prodotto
12. Azione accessoria del dispositivo medico
13. Analisi della Regola 13.

In seguito l'acronimo FIM definisce i meccanismi 5, 6 e 7. Oltre alla definizione dei termini da 1 a 12, si è proceduto ad un'analisi della Regola 13 di Classificazione (Allegato IX, Direttiva 93/42/CEE emendata):

“Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella classe III”.

Programma di studio

Le Tabelle 1 e 2 rappresentano la linea seguita per giungere ad una definizione dei termini. Nella prima colonna è riportato il termine in italiano, nella seconda colonna è riportato il termine corrispondente in lingua inglese per un confronto immediato, nella terza colonna sono elencati i concetti correlati al termine da definire, reputati utili da ricordare o analizzare per una migliore comprensione della definizione proposta.

Tabella 1. Definizione dei termini studiati e concetti correlati

	Termine in italiano	Termine in inglese	Concetti correlati che devono essere richiamati o spiegati per una chiara definizione dei termini
1	Meccanismo d'azione “di prima istanza” della sostanza	<i>Mode of action of the material*</i>	Dinamica della sostanza e concetto “di prima istanza”: quel che la sostanza fa all'organismo Cinetica della sostanza: quel che l'organismo fa alla sostanza Caratteristiche della sostanza secondo il suo meccanismo d'azione
2	Effetto terapeutico	<i>Therapeutic effect</i>	Salute / Patologia Prevenzione / terapia Modifica significativa della funzione fisiologica: modificare - ripristinare - correggere
3	Azione fisiologica	<i>Physiological action</i>	Fisiologia Modello dell'Omeostasi: ottimizzare e supportare una funzione fisiologica
4	Sito d'azione/ Tempo di permanenza sul sito d'azione	<i>Site of action</i>	Distribuzione Emivita Prestazioni attribuite al dispositivo medico

segue

continua

	Termine in italiano	Termine in inglese	Concetti correlati che devono essere richiamati o spiegati per una chiara definizione dei termini
5	Meccanismo d'azione farmacologico	<i>Pharmacological action** Pharmacological means***</i>	Meccanismo d'azione "di prima istanza" Farmaco (medicinale), farmacologia
6	Meccanismo d'azione immunologico	<i>Immunological action** Immunological means***</i>	Sistema immunitario, immunologia Risposta immunitaria innata e specifica Medicinale immunologico
7	Meccanismo d'azione metabolico	<i>Metabolic action** Metabolic means***</i>	Metabolismo, processi metabolici
8	Meccanismo d'azione chimico	<i>Chemical action</i>	Chimica
9	Meccanismo d'azione fisico	<i>Physical action</i>	Fisica
10	Azione pertinente al dispositivo medico	<i>Relevant action</i>	Meccanismo d'azione "di prima istanza". Meccanismo d'azione FIM e non-FIM.
11	Azione principale del prodotto	<i>Principal (intended) action (primary in UK)</i>	Destinazione d'uso / effetto terapeutico. Miglioramento delle prestazioni del dispositivo medico.
12	Azione accessoria del dispositivo medico	<i>Ancillary action</i>	

* "Material" è il termine inglese usato nella Direttiva 2007/47/CE, tradotto in italiano con il termine "sostanza"; **Termine riportato nella definizione di medicinale della Direttiva 2001/83/CE modificata dalla Direttiva 2004/27/CE; *** Termine riportato nella definizione di dispositivo medico della Direttiva 93/42/CEE modificata dalla Direttiva 2007/47/CE.

Tabella 2. Analisi dei concetti costitutivi della Regola 13

Regola 13 in italiano	Regola 13 in inglese	Concetti costitutivi della Regola 13
<p>Regola 13 nell'Allegato IX della Direttiva 93/42/CEE e successive modifiche e integrazioni: "Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo rientrano nella classe III."</p> <p>La stessa definizione viene riportata anche nel decreto italiano di recepimento della Direttiva</p> <p>Regola 13 nell'Allegato IX del Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n.37: "Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente, possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 del decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e che possa avere un effetto sul corpo umano con un'azione accessoria a quella del dispositivo, rientrano nella classe III."</p>	<p><i>Rule 13 All devices incorporating, as an integral part, a substance which, if used separately, can be considered to be a medicinal product, as defined in Article 1 of Directive 2001/83/EC, and which is liable to act on the human body with action ancillary to that of the devices, are in Class III.</i></p>	<p>I concetti costitutivi della Regola 13 che devono essere analizzati sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "sostanza che possa essere considerata un medicinale" - "effetto sul corpo umano" - "azione accessoria a quella del dispositivo" <p>Questi concetti sono legati a termini che sono stati trattati e definiti precedentemente, e che verranno qui riportati brevemente per chiarire la stessa regola.</p>

Alla fine di una “discussione” sui concetti considerati vengono proposte delle “definizioni” dei termini in oggetto, corredate da una tabella riassuntiva chiamata “scheda della definizione” impostata come nella Tabella 3.

Nella proposizione finale della definizione viene considerata anche la definizione del termine in lingua inglese per poter condividere in questo modo tutte le sfumature che possono venire dal termine nella versione originale della direttiva o del documento o linea guida a carattere regolatorio o scientifico dettate dalla comunità internazionale.

Tabella 3. Impostazione della scheda per la definizione dei termini

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Termine in oggetto
Scopo della definizione	Necessità della definizione in relazione agli elementi che rendono il termine ambiguo. Introduzione ad eventuali altri termini / concetti critici da discutere per chiarire il termine che si va a definire
Concetti correlati	Elenco e breve discussione dei termini correlati di interesse. Esempi: dinamica e cinetica per il termine meccanismo d’azione “di prima istanza”
Bibliografia	Dizionari inglese e italiano Dizionari medici Libri di materia specifica Articoli contenenti definizioni Documenti regolatori (linee guida, <i>consensus statements</i> , linee ISO, direttive, ecc.)
Definizione proposta	Enunciato della definizione

TERMINE 1 MECCANISMO D'AZIONE "DI PRIMA ISTANZA" DELLA SOSTANZA

Scopo della definizione

Lo scopo di definire il meccanismo d'azione di una sostanza, coniando il concetto "di prima istanza", è quello di delineare il confine tra meccanismo d'azione della sostanza (ovvero la sua azione diretta sull'organismo) e la reazione dell'organismo in risposta ad essa.

Dal momento che la differenza tra dispositivo medico e medicinale si basa sul meccanismo d'azione, diventa di fondamentale importanza definire in modo chiaro l'ambito del "meccanismo d'azione".

La necessità di definire il termine meccanismo d'azione "di prima istanza" proviene dal fatto che solo recentemente nella definizione di medicinale è stato introdotto il concetto di meccanismo d'azione separatamente dal concetto di scopo terapeutico. Infatti, solo con la Direttiva 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b) del 31 marzo 2004 recepita in Italia nel 2006 (Italia, 2006), la definizione di "medicinale" specifica sia il tipo di effetto terapeutico o diagnostico, sia il tipo di meccanismo d'azione farmacologico, immunologico o metabolico (meccanismo d'azione FIM) che il medicinale deve esercitare. Nelle versioni precedenti al 2004 la definizione di "medicinale" richiedeva alla sostanza solo di esplicitare un effetto terapeutico o diagnostico, senza prestare attenzione al meccanismo d'azione con cui tale effetto era raggiunto. Questo ha portato storicamente e culturalmente a identificare una sostanza medicinale con qualsiasi sostanza avente un effetto terapeutico. Oggi, invece, come considerato dalla Direttiva 2004/27/CE al punto (7), si deve specificare il tipo di azione che la sostanza può esercitare sulle funzioni fisiologiche per essere un medicinale.

Il meccanismo d'azione del medicinale è farmacologico, immunologico o metabolico, ed è un tipo d'azione che interagisce direttamente con i meccanismi fisiologici dell'organismo. Quindi si può dire che i meccanismi FIM ricalcano i meccanismi biologici dell'organismo.

Dal momento che l'organismo risponde a meccanismi d'azione di diversa natura con meccanismi di reazione come quelli esercitati direttamente dal medicinale, guardare il meccanismo di reazione dell'organismo ad una sostanza non permette di conoscere il suo meccanismo d'azione. Anzi, non operare la distinzione tra meccanismo d'azione (della sostanza) e meccanismo di reazione (dell'organismo) induce a identificare il meccanismo d'azione della stessa con il meccanismo di reazione dell'organismo e quindi ad attribuire erroneamente meccanismi d'azione farmacologici, immunologici e metabolici a sostanze aventi meccanismi d'azione non assimilabili ad essi.

Con il concetto "di prima istanza" si vuole rimarcare che il meccanismo d'azione è l'interazione diretta tra sostanza e organismo, e cioè l'interazione che avviene prima della reazione. Il concetto "di prima istanza" sta a significare il meccanismo principale della sostanza.

Termini e concetti correlati

Prima di proporre la definizione di meccanismo d'azione "di prima istanza" della sostanza approfondiremo i seguenti termini e concetti attraverso fonti bibliografiche di riferimento generale e specialistiche.

Dinamica della sostanza e concetto "di prima istanza": quel che la sostanza fa all'organismo.

- Con il concetto di “dinamica” si intendono quelle azioni della sostanza che modificano i processi patologici e/o fisiologici dell’organismo.
- L’azione *dinamica* si esplica attraverso effetti esercitati a livello di siti di interazione specifici deputati a regolare processi fisiologici.
- Il meccanismo d’azione della sostanza descrive il modo con cui la sostanza interagisce con l’organismo per provocare le modifiche dei processi fisiologici osservate.

Cinetica della sostanza: quel che l’organismo fa alla sostanza.

- Descrive il percorso della sostanza nei diversi distretti dell’organismo dopo la sua applicazione e l’andamento temporale di tale percorso.

Caratteristiche della sostanza secondo il suo meccanismo d’azione.

- La sostanza avente un meccanismo d’azione FIM.
- La sostanza avente un meccanismo d’azione non-FIM.

È importante chiarire i concetti sopra citati perché nella corretta definizione e comprensione di questi termini è la chiave per identificare la linea di demarcazione tra meccanismo d’azione della sostanza e reazione dell’organismo.

Dinamica della sostanza e concetto “di prima istanza”: quel che la sostanza fa all’organismo

“La farmacologia divenne scienza quando l’interesse dei farmacologi si spostò dalla semplice descrizione dell’azione dei farmaci allo studio del meccanismo attraverso il quale agivano. ... principi generali che sono alla base dell’interazione dei farmaci con i sistemi viventi” (Rang, 2008).

La dinamica della sostanza è sempre stata chiamata “farmacodinamica”, perché lo studio dei meccanismi che sottendono l’interazione tra una sostanza terapeutica e l’organismo era proprio di sostanze definite medicinali (definizione del 1965 della Direttiva 65/65/CEE). Dal termine “farmacodinamica” si estrapola il termine “dinamica” per le altre sostanze che possono interagire con le funzioni dell’organismo, estendendolo anche al dispositivo medico. La dinamica della sostanza è quindi connessa con lo studio del suo meccanismo d’azione, cioè quel che essa fa all’organismo.

Meccanismo d’azione della sostanza e reazione dell’organismo: processi fisiologici alterati / da modificare

“Mechanism of action: (Medicine, Biochemistry) The mechanism by which a pharmacologically active substance produces an effect on a living organism or in a biochemical system; as, the mechanism of action of actinomycin involves its binding to DNA. The mechanism of action is usually considered to include an identification of the specific molecular targets to which a pharmacologically active substance binds or whose biochemical action it influences; a general recognition of the broad biochemical pathways (such as DNA synthesis, protein synthesis, cholesterol synthesis) which are inhibited or affected by a substance is termed its mode of action” (Webster dictionary).

“Mode of Drug Action: It is important to distinguish between actions of drugs and their effects. Actions of drugs are the biochemical physiological mechanisms by which the chemical produces a response in living organisms. The effect is the observable consequence of a drug action. For example, the action of penicillin is to interfere with cell wall synthesis in bacteria and the effect is the death of the bacteria” (Elmhurst).

Per meccanismo d'azione si intende come la sostanza interagisce con l'organismo vivente su un determinato sito d'azione affinché sia raggiunto l'effetto finale, che nel caso di un medicinale o un dispositivo medico è l'effetto terapeutico.

Distinzione tra meccanismo d'azione ed effetto: concetto “di prima istanza”

La disciplina che fino ad oggi si è occupata dei meccanismi d'azione è la “farmacodinamica”, come detto sopra, la quale è definita come lo “studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci e dei loro meccanismi d'azione” (Goodman & Gilman, 2006). Quindi la farmacodinamica include lo studio sia degli effetti sia dei meccanismi d'azione dei medicinali. Purtroppo, questo alimenta una possibile confusione tra questi due concetti assolutamente diversi, per quanto strettamente collegati.

- Per *meccanismo d'azione* si intende l'interazione della sostanza con i componenti macromolecolari cellulari (recettori, enzimi, cellule immunitarie) “con modifiche che avvengono a livello molecolare” (Pascuzzo-Lima, 2008), e che poi si traducono nell'effetto osservato. Queste interazioni alterano la funzionalità dei componenti in gioco e generano in tal modo cambiamenti biochimici e fisiologici che sono caratteristici della risposta alla sostanza.
- Per *effetto* si intende il risultato di tutte le modifiche biochimiche o fisiologiche che una sostanza produce su un organismo.

Anche con un dispositivo medico si deve raggiungere una modifica di processi biochimici e fisiologici, ma tramite una diversa interazione con l'organismo rispetto ad un medicinale; anche per un dispositivo medico l'effetto è il risultato dell'interazione tra sostanza e componenti biologici dell'organismo, ma esso non è causato dalla induzione diretta di un processo biochimico.

Esempi:

- per favorire il ritmo cardiaco si può usare la digossina, che legandosi ai recettori cardiaci aumenta la forza contrattile del miocardio (farmaco). Oppure si installa un pacemaker che provoca elettricamente la contrazione cardiaca (dispositivo medico).
- per inibire una reazione infiammatoria si può usare un antinfiammatorio che inibisca la formazione e/o l'azione recettoriale dei mediatori dell'infiammazione (es. FANS), oppure una sostanza che intrappola l'agente infiammatorio (microbiologico, chimico o biochimico) favorendone l'allontanamento, senza interessare direttamente i mediatori dell'infiammazione (es. film protettivo).

L'effetto in entrambi i casi è lo stesso, ma il meccanismo d'azione intrinseco dei due prodotti è diverso. In altre parole l'effetto dell'interazione tra prodotto e organismo è lo stesso ma diversa è la natura di tale interazione.

Con il concetto “di prima istanza” si pone l'accento sulla separazione, anche temporale, tra l'interazione diretta di una sostanza con l'organismo e la reazione dell'organismo alla stessa, ponendo con questa espressione l'attenzione alla distinzione tra meccanismo d'azione ed effetto. Come citato sopra in *Mode of Drug Action* (Elmhurst), è importante distinguere tra le azioni di una sostanza (*material/drug*) e il suo effetto, ove per azioni si intendono i meccanismi biochimici fisiologici attraverso i quali la sostanza produce una risposta nell'organismo e per effetto la conseguente reazione osservabile.

Si può concludere che il meccanismo d'azione “di prima istanza” è la modalità diretta, con cui la sostanza interagisce con l'organismo, mentre l'effetto è l'evento successivo.

Caratteristiche generali del meccanismo d'azione FIM e non-FIM

Il meccanismo d'azione farmacologico/immunologico/metabolico (FIM) ha delle caratteristiche di base descritte dalla farmacodinamica generale.

Tali caratteristiche riguardano il mediatore dell'azione e l'essenza stessa dell'azione.

L'azione FIM, propria per definizione del medicinale (Unione Europea, 2004b; Italia, 2006), si esplica attraverso l'interazione con un componente macromolecolare fisiologico detto recettore. Il recettore è il mediatore dei segnali tra sostanze endogene fisiologiche (ad esempio neurotrasmettitori, ormoni) e le cellule bersaglio. Una volta attivato, il recettore attiva a sua volta dei processi biochimici attraverso la propria specifica via di trasduzione del segnale all'interno della cellula. Il medicinale si sostituisce ad una sostanza endogena di cui mima l'effetto (agonista), o lo inibisce (antagonista) o lo modula (agonista parziale). Da tale interazione viene promossa o inibita la trasduzione della funzione fisiologica regolata da quel recettore.

Tale meccanismo d'azione comporta che il medicinale per agire sull'organismo deve avere un recettore con cui interagire. Quindi il medicinale può modificare le funzioni dell'organismo ma non può esso stesso generare tali funzioni se l'organo effettore non è funzionante, né può generare funzioni nuove.

L'affinità del medicinale per il recettore dipende strettamente dalla sua struttura; dalla specificità dell'interazione medicinale-recettore dipendono la sua potenza, efficacia e sicurezza.

L'azione non-FIM propria per definizione del dispositivo medico non si esplica attraverso un mediatore biochimico quale il recettore, ma grazie alle caratteristiche chimiche e chimico-fisiche delle sostanze componenti il dispositivo. Esso interagisce con l'organismo attraverso un meccanismo che è intrinseco al dispositivo stesso. Per esempio, un dispositivo medico che abbia come meccanismo d'azione la muco adesione (indirizzata verso una azione di barriera) può esplicare la stessa anche su un substrato non biologico. Tuttavia l'affinità per il tessuto biologico bersaglio è comunque necessaria perché si possa esplicare l'azione terapeutica di protezione, anche se tale interazione non è paragonabile all'interazione di un medicinale con il suo specifico recettore, sia perché l'interazione è molto meno specifica sia perché non sono innescate reazioni di trasduzione del segnale all'interno del tessuto bersaglio.

Cinetica della sostanza: quel che l'organismo fa alla sostanza

La farmacocinetica è lo studio dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione cui la sostanza va incontro all'interno dell'organismo sia essa medicinale o dispositivo. Tali meccanismi dipendono dalle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza e dell'ambiente in cui viene somministrata/applicata. Nel caso del medicinale, la sostanza può dover passare attraverso molte membrane cellulari, prima di giungere al suo sito d'azione intracellulare o extracellulare.

Per il medicinale, che ha come target recettori posizionati sulla membrana cellulare o all'interno della cellula su strutture poste anche molto lontano dal sito di applicazione, i meccanismi che regolano il suo assorbimento, la sua distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione sono di importanza fondamentale per l'efficacia oltre che per la sicurezza della sostanza, in quanto determinano la concentrazione di medicinale sul recettore specifico, e permettono o meno il raggiungimento di una concentrazione di medicinale utile alla manifestazione dell'effetto terapeutico, piuttosto che di un effetto tossico.

Per una sostanza-dispositivo in generale il sito d'azione è quello di applicazione e l'azione sulla membrana cellulare è solo di adesione ma non di attraversamento.

Se la sostanza-dispositivo attraversa la membrana plasmatica ed entra nella cellula, non è con lo scopo di modificarne direttamente i processi funzionali, quindi la sua cinetica di assorbimento, distribuzione ed eliminazione è solo di interesse per la sicurezza e per il tempo di permanenza sul sito d'azione, in quanto determina l'allontanamento della sostanza dal sito d'azione.

Caratteristiche della sostanza secondo il suo meccanismo d'azione

Possiamo riassumere le differenze viste tra la dinamica e la cinetica del medicinale e del dispositivo medico nelle Tabelle 4 e 5, rispettivamente, in cui sono evidenziati alcuni aspetti principali visti sopra per la sostanza che agisce con meccanismo d'azione FIM e non-FIM.

Tabella 4. Confronto nella dinamica tra il prodotto avente un meccanismo d'azione FIM e quello non-FIM ai vari gradi di interazione

Elementi caratteristici della dinamica di una sostanza	Caratteristica del meccanismo d'azione di un medicinale	Caratteristica del meccanismo d'azione di un dispositivo medico
Caratteristiche intrinseche della sostanza	<p>Il medicinale non genera nuovi effetti ma modula (ripristinata, corregge o modifica) funzioni fisiologiche intrinseche (già esistenti)</p> <p>Per agire il medicinale ha bisogno di un mediatore fisiologico che sottende alle funzioni dell'organismo: il recettore.</p> <p>Il medicinale quindi si sostituisce ad una sostanza endogena di cui mima l'effetto (agonista) o lo inibisce (antagonista) o lo modula (agonista parziale, agonista inverso).</p> <p>Per generare un effetto, il medicinale necessita di un sistema recettore e di un sistema effetore capace di rispondere.</p>	<p>Il dispositivo può esercitare sull'organismo un'azione senza modificare direttamente funzioni fisiologiche esistenti.</p> <p>Per il suo meccanismo d'azione, il dispositivo non richiede un mediatore fisiologico (meccanismo non-FIM)</p> <p>L'azione del dispositivo non è legata alla presenza di una sostanza endogena da mimare o cui contrapporsi per esplicare il proprio effetto (meccanismo non-FIM).</p>
Mediatore degli effetti della sostanza all'interno dell'organismo	<p>L'effetto è mediato da un recettore che sottende a quelle specifiche funzioni fisiologiche che la sostanza deve ripristinare, correggere o modificare.</p> <p>I farmaci agiscono modulando l'attività dei loro recettori. Il termine "recettore", introdotto nel 1909 da Paul Ehrlich, designa il componente dell'organismo con il quale l'agente chimico - medicinale interagisce.</p> <p>Recettore: componente macromolecolare di una cellula o di un organismo che interagisce con un medicinale dando luogo alla catena di eventi biochimici che portano agli effetti osservati (meccanismo d'azione FIM).</p> <p>Il concetto di recettore, originario della farmacologia, viene ormai esteso all'endocrinologia, all'immunologia e alla biologia molecolare.</p>	<p>L'effetto e le reazioni dell'organismo sono il risultato del meccanismo d'azione non-FIM, senza specifico mediatore. Il dispositivo è esso stesso autore del proprio effetto, esplicando, ad esempio, un'azione su un agente nocivo con un'interazione di tipo chimico-fisico o meccanico senza l'intervento di un mediatore recettoriale.</p> <p>I dispositivi medici agiscono aderendo a siti di affinità dell'organismo (es. glicoproteine della membrana) senza dar luogo a quella catena di eventi biochimici che portano agli effetti osservati (meccanismo d'azione non-FIM). L'azione "di prima istanza" di un dispositivo dipende quasi esclusivamente dalle sue caratteristiche chimico-fisiche e/o reologiche, per cui teoricamente esiste la possibilità di verificare / misurare l'azione "di prima istanza" di un dispositivo quasi esclusivamente mediante test in modelli inanimati.</p> <p>Es. Diminuzione attrito tra due fogli di plastica Effetto barriera su un piano inanimato Capacità adsorbente di cariche (effetto sul pH o antiossidante) (Tabella 6).</p>

segue

continua

Elementi caratteristici della dinamica di una sostanza	Caratteristica del meccanismo d'azione di un medicinale	Caratteristica del meccanismo d'azione di un dispositivo medico
Correlazione struttura - attività	<p>La struttura del medicinale influisce sulla selettività dell'interazione per il suo recettore e quindi influisce sia sull'effetto terapeutico sia sugli effetti collaterali. Più alta è la selettività minore è la gamma di effetti collaterali.</p> <p>C'è un'elevata correlazione struttura – attività della sostanza per il suo recettore target.</p>	<p>La correlazione struttura - attività è in relazione all'influenza sulle caratteristiche chimico-fisiche e/o reologiche della sostanza perché più direttamente influiscono sull'affinità per il sito d'azione: capacità di scorrimento e lubrificazione, adesione, interazione elettrostatica.</p>
Livello di interazione	<p>L'interazione tra medicinale e organismo avviene a livello molecolare specifico della cellula (ovvero il recettore). Es. Una molecola di ranitidina interagisce con il recettore H₂ gastrico, recettore per l'istamina; tale interazione impedisce il legame che dà luogo a quella cascata di eventi biochimici che portano alla produzione di H⁺ nel lume gastrico.</p>	<p>L'interazione tra dispositivo e organismo/molecola avviene a livello extracellulare. Es. Un antiacido agisce direttamente neutralizzando l'H⁺ nel lume gastrico senza interagire con le strutture delle cellule gastriche; i polisaccaridi adesivi aderiscono a molte glicoproteine mucosali (siti di affinità) per creare una barriera sulle mucose.</p>
Importanza delle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza	<p>Le caratteristiche chimico fisiche di un medicinale non sono direttamente correlate col meccanismo d'azione.</p>	<p>Le caratteristiche chimico-fisiche sono determinanti per il meccanismo d'azione non-FIM del dispositivo. Alcune caratteristiche chimico-fisiche più influenti per un dispositivo sono: viscosità, potere elettrostatico (distribuzione della carica molecolare), potere termico, potere osmotico, potere adsorbente, potere tensioattivo.</p>
Intensità dell'effetto ottenuto	<p>L'intensità dell'effetto di un medicinale è legato alla quantità di sostanza che arriva al recettore, al tempo di permanenza sul recettore e al numero di recettori coinvolti (quindi dipende dalla dose e dalla sensibilità del recettore). C'è quindi (solitamente) una relazione direttamente proporzionale tra la dose e l'effetto.</p>	<p>L'intensità dell'effetto di un dispositivo è ancora legata alla quantità di sostanza che raggiunge il proprio target (mucosa, radicale libero, agente nocivo in generale) ma può non esservi diretta proporzionalità tra dose ed effetto.</p>
La citotossicità della sostanza	<p>La citotossicità è legata alla struttura chimica della sostanza ed è proporzionale alla dose.</p>	<p>La citotossicità è legata alle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza che promuove variazioni chimico-fisiche dell'ambiente cellulare o del suo intorno (pH, pressione osmotica) provocando morte/tossicità cellulare.</p>

Tabella 5. Confronto nella cinetica tra il prodotto avente un meccanismo d'azione FIM e non-FIM ai vari gradi di interazione

Elementi caratteristici della cinetica di una sostanza	Farmacocinetica	Cinetica di un dispositivo
Ubicazione del sito d'azione	Il medicinale può avere un sito d'azione molto lontano dal luogo di applicazione. Questo sito è raggiunto attraverso l'assorbimento e la distribuzione del medicinale nell'organismo. Es. Un inibitore di pompa protonica arriva sul recettore gastrico dopo distribuzione sistemica per diminuire l'acidità gastrica Il medicinale ha generalmente un effetto sistemico, ma può anche avere effetto locale	Il sito d'azione del dispositivo solitamente è il tessuto di applicazione o un tessuto direttamente in contatto con il sito d'applicazione Es. Un protettivo gastrico agisce direttamente sulla mucosa dello stomaco cui va ad aderire proteggendola Il dispositivo ha un effetto locale
Assorbimento sistemico * e distribuzione **	L'assorbimento di un medicinale è necessario al trasporto del medicinale sul sito d'azione quando è somministrato per una via non endovenosa. La distribuzione del medicinale è invece attuata attraverso il sistema circolatorio ai vari distretti dell'organismo e quindi anche al suo sito d'azione.	Dall'assorbimento/distribuzione del dispositivo non dipende il raggiungimento del suo sito d'azione. Attraverso l'assorbimento sistemico di un dispositivo e la sua distribuzione si attua l'allontanamento dello stesso dal sito d'azione e quindi si attua una cinetica di escrezione del dispositivo che influenza la sua permanenza sul sito d'azione, la sua durata d'azione ma soprattutto la sua sicurezza d'uso, ovvero la potenziale tossicità.
Metabolismo	Il medicinale può essere somministrato come pro-farmaco: una molecola che richiede una modifica da parte dell'organismo per diventare farmaco.	Un dispositivo può subire processi di metabolismo che contribuiscono all'allontanamento della sostanza dal sito d'azione.

* Per assorbimento sistemico si intende il passaggio dal sito di somministrazione al plasma (Rang, 2012, p.107); ** per distribuzione si intende il coinvolgimento del sistema circolatorio previo assorbimento della sostanza.

Discussione

Da quanto analizzato fino ad ora, appare chiaro che il punto focale della valutazione del meccanismo d'azione è il concetto "di prima istanza", che è la prima interazione tra sostanza e organismo, ovvero l'interazione principale diretta tra la sostanza e l'organismo. Tale concetto permette di non confondere il meccanismo d'azione di una sostanza con il suo effetto, che invece è costituito dagli eventi successivi alla prima istanza, ovvero le reazioni dell'organismo alla sostanza.

Fare chiarezza su questo aspetto è fondamentale perché la differenza tra dispositivo e medicinale si basa proprio sul meccanismo d'azione e perché meccanismi d'azione diversi possono portare allo stesso effetto. Quindi l'effetto finale osservato non può essere la chiave per distinguere se una sostanza sia un medicinale o un dispositivo medico.

Le reazioni dell'organismo saranno necessariamente di tipo farmacologico, immunologico e metabolico dal momento che sono le uniche vie di reazione strutturalmente disponibili per gli organismi viventi. Tali reazioni sono comuni a cause a loro volta farmacologiche, immunologiche e metaboliche (meccanismi d'azione FIM) come a cause non-FIM (meccanismi d'azione non-FIM). Pertanto, l'osservazione della reazione biologica non permette di definire la natura della causa.

Esempio: si osserva l'aumento di citochine infiammatorie per stimoli nocivi di natura chimica (acidi, basi forti), termica (bruciature) o farmacologica (allergeni, istamina) (risposte FIM), una diminuzione di tali citochine può essere prodotta diminuendo lo stimolo nocivo iniziale per contrapposizione meccanica al contatto nocivo (meccanismo d'azione non-FIM) o per attivazione di una via biochimica anti-infiammatoria propria dell'organismo (meccanismo d'azione FIM).

Le Tabelle successive danno esempio di quanto detto. La Tabella 6 percorre l'iter dal meccanismo d'azione ("di prima istanza") all'effetto, introducendo alcune categorie di meccanismi d'azione non-FIM. La Tabella 7 parte dagli effetti e identifica un meccanismo d'azione FIM e uno non-FIM che possono portare allo stesso effetto.

Tabella 6. Meccanismi d'azione non-FIM e relativi effetti

Meccanismo d'azione chimico / fisico / meccanico generale	Meccanismo d'azione chimico / fisico / meccanico specifico	Effetto sull'uomo
Azione di sequestro/ adsorbimento/ inattivazione/ allontanamento...	Dello ione H ⁺ , detto acido-base	Effetto antiacido
	Di radicali liberi (superossidi altri tipi di radicali), detto antiossidante	Effetti generalmente di attenuazione in quanto i radicali liberi danneggiano i tessuti e instaurano reazioni infiammatorie o allergiche
	Di acqua nell'intestino	Effetto lassativo
	Di gas	Effetto antimeteorico
Azione filmogena di barriera	Di nutrienti / enzimi	Effetto coadiuvante la perdita di peso
	Limita il contatto tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti irritanti esterni o interni	Effetto protettivo verso agenti infiammatori
	Limita l'attrito tra elementi interni o esterni	Effetto lubrificante
	Limita il contatto tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti patogeni esterni o interni	Controllo della contaminazione microbica
Azione meccanica (sfregamento, ingombro sterico)	Modifica l'ambiente di crescita dei microrganismi	
	Provoca secrezione / richiamo di liquidi corporei con effetti diversi a seconda del sito d'azione	Effetto lassativo Effetto idratante Altri effetti
Azione chimico-fisica (azione tensioattiva, osmotica)	Provoca variazione della viscosità	
	Provoca secrezione / richiamo di liquidi, con effetti diversi a seconda del sito d'azione Provoca variazione della viscosità Provoca passaggio di liquidi per pressione osmotica	Effetto muco - regolatore Effetto idratante Effetto lassativo

Per mostrare che lo stesso effetto si può ottenere con meccanismi d'azione FIM e non-FIM, evidenziamo in Tabella 7: nella prima colonna l'effetto, nella seconda e terza i possibili meccanismi d'azione "di prima istanza" che possono generarlo.

Tabella 7. Corrispondenza tra effetti e meccanismi d'azione "di prima istanza" non-FIM e FIM

Effetto sull'uomo	Meccanismo d'azione non-FIM	Meccanismo d'azione FIM
Antiacido	Neutralizzazione dello ione H ⁺ (azione acido-base)	Blocco dei recettori H ₂ istaminici (ranitidina) Blocco della pompa Na ⁺ /H ⁺ ATPasi (omeprazolo)
Diminuzione dell'irritazione, dell'infiammazione	Antiossidante	Inibizione della ciclossigenasi
Effetto lassativo	Ritenzione di acqua nell'intestino	Stimolazione diretta della peristalsi
Aumento escrezione dei lipidi alimentari	Sequestro di lipidi nell'intestino	Blocco specifico della lipasi
Effetto barriera verso agenti infiammatori	Riduzione del contatto tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti irritanti esterni o interni	Non Applicabile La prevenzione del contatto tramite un effetto barriera non è un meccanismo d'azione FIM
Effetto lubrificante	Riduzione dell'attrito tra elementi interni o esterni	Non Applicabile Limitare l'attrito non è un'azione FIM
Controllo della contaminazione microbica.	Riduzione del contatto tra il tessuto (pelle o mucose) e agenti patogeni esterni o interni Modifica del microambiente	Interferenza specifica sulla replicazione microbica (antibiotici)

Definizione proposta

Meccanismo d'azione "di prima istanza": la modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l'organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d'azione, indipendentemente dalla natura e dall'intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall'organismo in risposta a tale interazione. Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell'interazione con l'organismo ovvero il suo effetto e non il meccanismo d'azione "di prima istanza" della sostanza (Tabella 8).

Tabella 8. Scheda della definizione

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Meccanismo d'azione "di prima istanza"
Scopo della definizione	Il termine "meccanismo d'azione" è di fondamentale importanza perché su di esso si basa la classificazione di una sostanza quale medicinale o dispositivo medico. Lo scopo di definire il meccanismo d'azione di una sostanza, coniando il concetto di meccanismo d'azione di "prima istanza" è quello di delineare il confine tra azione diretta della sostanza e la conseguente reazione dell'organismo in risposta alla sostanza Con il termine prodotto si intende la forma commercializzata della sostanza.

segue

continua

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Concetti correlati	Dinamica della sostanza e concetto “di prima istanza” Cinetica della sostanza Caratteristiche della sostanza secondo il suo meccanismo d’azione
Bibliografia	Goodman & Gilman, Le Basi Farmacologiche della terapia, 11° edizione, 2006 Carmine Pascuzzo – Lima - Farmacología Básica, 2008 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Fowler RJ –Farmacologia VI e italiana a cura di Gorio A e Di Giulio AM- Elsevier Masson- Milano, 2008, pag 8 Page CP, Curtis MJ, SutterMC, Walker MJA, Hoffman BB. Farmacologia integrata-ed italiana a cura di Pardini C, Vaglini F, Corsini GU- Casa Editrice Ambrosiana-Milano,1999 Rossi F., Cuomo V., Riccardi C. Farmacologia-principi di base e applicazioni terapeutiche-Minerva Medica, 2005 pag 2-3 Griffin JP- The Textbook of Pharmaceutical Medicine- John Wiley and Sons, 2009 - Par 20.6 Health Policy – Canada. Drug/Medical device combination products. Date adopted 1997/06/12, Revised date: 2005/11/30, Effective date 2006/03/01 - disponibile all’indirizzo: www.hc-sc.gc.ca www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/650drugs.html www.thefreedictionary.com/mechanism+of+action
Definizione proposta	<p><i>Meccanismo d’azione “di prima istanza”</i>: la modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l’organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d’azione, indipendentemente dalla natura e dall’intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall’organismo in risposta a tale interazione. Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell’interazione con l’organismo ovvero il suo effetto e non il meccanismo d’azione “di prima istanza” della sostanza .</p>

TERMINI 2 E 3

EFFETTO TERAPEUTICO E AZIONE FISIOLÓGICA

Scopo delle definizioni

Lo scopo di definire che cosa si intende per “effetto terapeutico” è quello di identificare chiaramente che cosa comporti soddisfare una “destinazione d’uso” terapeutica (*principal intended action*), e distinguerne le caratteristiche rispetto ad un effetto non terapeutico, quale è la cosiddetta “azione fisiologica” (ovvero l’effetto fisiologico).

La definizione di effetto terapeutico si lega a quella di meccanismo d’azione pertinente di un dispositivo medico, che sarà in seguito discussa. Un meccanismo d’azione pertinente per un dispositivo medico sarà quello che determina l’effetto terapeutico dello stesso secondo la “destinazione d’uso” dichiarata.

Termini e concetti correlati

Prima di proporre le definizioni di effetto terapeutico e azione fisiologica, approfondiremo i seguenti termini e concetti attraverso fonti bibliografiche di riferimento generale e specialistiche:

- *Salute / Fisiologia / Patologia*
- *Terapia / Prevenzione*
- *Modello di omeostasi*

Salute / Fisiologia / Patologia

- *Salute*

In un dizionario del 1973 (Taber, 1973), alla voce “*Health*” si legge: “una condizione in cui tutte le funzioni dell’organismo e della mente sono normalmente attive”. Continua dicendo che “l’Organizzazione Mondiale della Sanità definisce “Salute” (*health*) lo stato di completo benessere di un organismo da un punto di vista fisico, mentale e sociale, e non soltanto l’assenza di una qualche patologia”.

- *Fisiologia / fisiologico*

Si definisce fisiologia s. f. [dal lat. *physiologia*, gr. *φυσιολογία* «scienza della natura»] “ il funzionamento di un tessuto, di un organo, di un apparato, e il modo con cui si svolgono i vari processi organici o un determinato processo: la f. dell’apparato endocrino, in relazione al suo mantenimento e alla sua attività; la f. della ghiandola tiroide; la f. della digestione; la f. della medusa; la f. degli organi radicali (nelle piante)” (Treccani vocabolario on line).

Fisiológico agg. [dal lat. tardo *physiologicus*, gr. tardo *φυσιολογικός* «proprio delle ricerche sulla natura»] (pl. m. -ci). Ciò che è proprio del funzionamento sano di un organismo o di un organo (in contrapposizione a patológico): comportamento del fegato in condizioni fisiologiche; l’attività del rene è nei limiti fisiologici. Per estensione, nell’uso comune: la fame è un fatto fisiológico, è un fatto naturale, appartiene cioè alle funzioni naturali dell’organismo. (Treccani vocabolario on line).

In inglese: *physiological adj*: 1: of or relating to physiology; 2: characteristic of or appropriate to an organism's healthy or normal functioning (Merriam-Webster on line Dictionary).

– **Patologia (malattia)**

Si definisce patologia o malattia (Sabatini-Coletti, 2004) un'alterazione dello stato fisiologico e psicologico dell'organismo, capace di ridurre, modificare per eccesso o per difetto fino all'eliminazione, le funzionalità normali del corpo. Il concetto di patologia deve essere inteso come status e condizione potenzialmente reversibile attraverso l'applicazione di una terapia. Lo stato di malattia può essere dovuto a molte cause diverse: esse possono essere interne od esterne all'organismo. Tra le cause esterne, tutte le forme di traumatismo, alcuni organismi viventi unicellulari o pluricellulari, virus, sostanze chimiche, fenomeni fisici. In lingua inglese si usa il termine *disease* per indicare la percezione della malattia da parte del medico, il termine *illness* per indicare l'esperienza diretta del malato, la malattia nella sua dimensione esistenziale/soggettiva, e il termine *sickness* per determinare il riconoscimento della persona malata da parte del contesto sociale non medico (Wikman *et al.*, 2005).

In italiano questa distinzione per il concetto di malattia non esiste, anche se alcuni storici della medicina come MD Grmek, hanno cercato di esplicitare le differenze tra queste tre accezioni inglesi (Treccani.it, 1996).

- La malattia intesa come modello medico è un processo patologico, una deviazione da una norma biologica. Intrinseca in questa definizione vi è un'oggettività che permette ai medici di vedere, toccare, misurare il processo patologico ed è la malattia propriamente detta. Di solito si accompagna alla malattia un'esperienza "soggettiva" anche se non necessariamente.
- La malattia intesa come il vissuto del malato è la sensazione, l'esperienza totalmente personale e soggettiva della perdita della salute. Questo è ciò che viene definito come malessere, spesso accompagnato dalla presenza della malattia "oggettiva" ma non necessariamente.

Nella patologia, le funzioni fisiologiche sono in disequilibrio e non sono per lo più in grado di riequilibrarsi da sole.

Terapia / Prevenzione

Si riportano di seguito i due termini legati sia alla patologia oggettiva (*disease*) che soggettiva (*illness*).

– **Terapia**

- terapia [te-ra-pi-a] s.f. (Sabatini-Coletti, 2004): 1. Trattamento sistematico di una malattia, insieme dei provvedimenti atti a migliorare lo stato di salute. Sinonimo: cura. Terapia chimica, radiologica || terapia d'urto, intervento di cura attuato mediante la somministrazione di farmaci in dosi elevate ~figurato provvedimento drastico | terapia intensiva, quella praticata in ospedale a pazienti in condizioni particolarmente gravi che necessitano di controlli, cure e assistenza continui. 2. Branca della medicina che si occupa dei metodi di cura delle malattie.
- terapia s. f. (Treccani vocabolario on line): in medicina, studio e attuazione concreta dei mezzi e dei metodi per combattere le malattie: una t. giusta o sbagliata, efficace o senza effetto; secondo le finalità che si propone in relazione allo stato morboso: t. etiologica o causale, intesa a sopprimere l'agente causale della malattia; t. sintomatica, limitata a rimuoverne i sintomi; t. patogenetica, intesa a interferire nei meccanismi d'insorgenza della malattia; t. preventiva, intesa a prevenire le malattie; t. genica, per

la cura di patologie a determinazione genetica, che consiste nell'introdurre, in appropriate cellule del paziente, frammenti di DNA contenenti i geni sani; per t. radiante, v. radioterapia; per t. familiare e t. del comportamento, v. psicoterapia. Con significato più concreto, il complesso dei mezzi e dei provvedimenti usati per combattere le malattie: t. chimica, fisica, radiologica, t. intensiva (v. intensivo, n. 2), t. urto o d'urto o urtoterapia (v. urto, n. 1 d). In questa accezione, è frequente anche come secondo elemento di parole composte, indicanti speciali metodi di cura o particolari suddivisioni dell'arte terapeutica: elettroterapia, elioterapia, fisioterapia, idroterapia, pranoterapia, röntgenterapia, ecc. (nomi a cui corrispondono gli aggettivi elettroterapico, elioterapico, ecc.).

Lo scopo delle terapie è quindi:

- riportare uno stato patologico ad uno stato sano o
- rendere sopportabile la manifestazione di sintomi disagiati.

Ai fini di questo documento, per patologia si intende il complesso di segni e/o sintomi di funzioni fisiologiche alterate, quindi di riflesso la terapia è quella misura che influisce positivamente su tali segni e/o sintomi per riportare l'organismo ad uno stato fisiologico di normalità.

- In inglese (Merriam-Webster on line Dictionary): *Therapeutic: curative; relating to or used in the cure of diseases.*

– **Prevenzione**

- Prevenzione s. f. [dal lat. tardo *praeventio* -onis] (Treccani vocabolario on line): adozione di una serie di provvedimenti per cautelarsi da un male futuro, e quindi l'azione o il complesso di azioni intese a raggiungere questo scopo. Genericamente, ogni attività diretta a impedire pericoli e mali sociali di varia natura (in medicina, è sinonimo meno specifico di profilassi).
- In inglese (Taber, 1973): *Preventive medicine: the branch of medicine concerned with preventing the occurrence of both mental and physical illness and disease. There are three levels of preventive medicine:*
 1. *Primary prevention: concerned with preventing the development of disease in a susceptible or potentially susceptible population. These efforts include general promotion of health and specific protection such as immunization.*
 2. *Secondary prevention: involves early diagnosis and prompt therapy to shorten duration of illness, reduce severity of disease, reduce possibility of contagion, and limit sequelae.*
 3. *Tertiary prevention is important in limiting degree of disability and promoting rehabilitation in chronic and irreversible diseases.*

Modello di omeostasi

Si riportano di seguito alcune definizioni del termine omeostasi:

Omeostasi (Treccani.it, Enciclopedia on line): l'attitudine propria dei viventi a mantenere intorno a un livello prefissato il valore di alcuni parametri interni, disturbati di continuo da vari fattori esterni e interni. All'insieme ordinato dei sottosistemi che compongono l'organismo umano è preposta una rete di sistemi di controllo, il cui intervento simultaneo regola il flusso di energia e di metaboliti, in modo da conservare immutato o quasi l'ambiente interno, indipendentemente dalle modificazioni di quello esterno. Quello dell'autoregolazione degli organismi viventi è un concetto fondamentale della biologia moderna, formulato alla fine del 19° sec. dal fisiologo francese C. Bernard che lo sintetizzò

nella classica espressione di «*fixité du milieu intérieur*», con la quale si affermava come si dovesse ritenere essenziale per la vita degli organismi superiori la costanza della composizione chimica e delle proprietà fisiche del sangue e degli altri liquidi biologici.

L'autore che coniò il termine omeostasi è Walter Bradford Cannon (1871-1945), un fisiologo Americano, professore e direttore del Dipartimento di Fisiologia all'università Medica di Harvard. Si riportano due brani dei suoi scritti più importanti in cui definisce con omeostasi, i complessi processi fisiologici che agiscono in maniera coordinata per mantenere l'organismo in uno stato relativamente stabile, nonostante condizioni ambientali diverse. Egli afferma che l'omeostasi è una condizione che può variare, ma che rimane relativamente costante. Dal suo testo "*Organization for Physiological Homeostasis*" (Cannon, 1929): *The coordinated physiological reactions which maintain most of the steady states in the body are so complex, and are so peculiar to the living organism, that it has been suggested (Cannon, 1926) that a specific designation for these states be employed-homeostasis.* Inoltre dal libro "*The Wisdom of the Body*" (Cannon, 1932): *The constant conditions which are maintained in the body might be termed equilibria. That word, however, has come to have fairly exact meaning as applied to relatively simple physico-chemical states, in closed systems, where known forces are balanced. The coordinated physiological processes which maintain most of the steady states in the organism are so complex and so peculiar to living beings - involving, as they may, the brain and nerves, the heart, lungs, kidneys and spleen, all working cooperatively - that I have suggested a special designation for these states, homeostasis. The word does not imply something set and immobile, a stagnation. It means a condition - a condition which may vary, but which is relatively constant.*

Nel "*Partial Agreement in the Social and Public Health Field*" del 2008 il Consiglio d'Europa (Council of Europe, 2008) chiarisce: *Homeostasis can be defined as the status of a person whose physiological parameters function within the limits considered as normal.*

In questo contesto, vi sono sostanze che svolgono un'azione di supporto, ottimizzazione e mantenimento di tali funzioni fisiologiche, senza alterarle o bloccarle. Tale azione è per l'appunto una azione fisiologica (o effetto fisiologico).

Documento del Consiglio d'Europa sul modello di omeostasi

Il "modello di omeostasi", presentato dal Consiglio d'Europa (Council of Europe, 2008) per distinguere un medicinale da un non medicinale, come l'integratore alimentare, può considerarsi la risposta europea al concetto di salute enunciato dall'OMS, che comprende sia la patologia che la percezione di malessere.

Questo modello distingue l'intensità dell'azione richiesta ad una sostanza, in funzione della gravità della patologia e della capacità di reazione dell'organismo. Se la deviazione dalle condizioni ottimali è tale da presentare una patologia, l'organismo sarà debilitato e la cura comporterà una modifica delle funzioni fisiologiche alterate per riportarle alla normalità. Se la deviazione dalle condizioni ottimali è minore e tale da creare una sensazione di malessere, la cura richiede un intervento minore. La quantificazione dell'intensità dell'effetto dipende dalla patologia e dalla cura. Il modello di omeostasi propone una rappresentazione grafica di quanto detto (Figura 1).

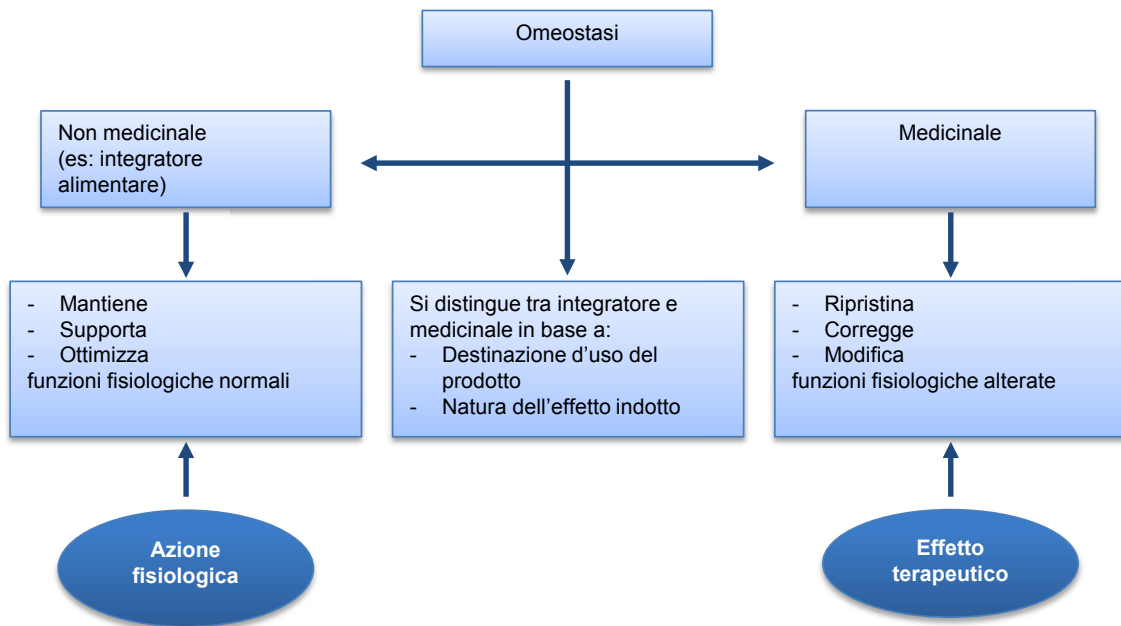


Figura 1. Modello grafico di omeostasi. Tratto da "Homeostasis, a model to distinguish between food (including food supplements) and medicinal products." (Council of Europe, 2008)

Il documento del Consiglio d'Europa ribadisce come primo punto che l'effetto terapeutico, come riportato nella definizione di medicinale della Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001), presuppone una situazione patologica in cui le funzioni fisiologiche siano alterate, tali da dover essere ripristinate o corrette o in qualsiasi altro modo opportunamente modificate.

Il documento stesso riprende alcuni termini della Direttiva 2001/83/CE:

- *trattare una malattia*: portare le funzioni fisiologiche di nuovo alla normalità
- *prevenire una malattia*: evitare che le funzioni fisiologiche escano dalla normalità
- *ripristinare*: suppone l'assenza o il danneggiamento di una funzione fisiologica ben definita
- *correggere*: suppone una deviazione, una anormalità, una patologia correlata ad una specifica funzione fisiologica
- *modificare*: suppone l'intenzione di modificare una specifica funzione fisiologica in un modo che non è più fisiologico

Inoltre si pone l'accento sulla valutazione di due criteri fondamentali:

- la destinazione d'uso del prodotto
- la natura dell'effetto indotto su uno o più parametri fisiologici.

Sentenze della Corte di Giustizia Europea

La Corte di Giustizia Europea ha esaminato diverse cause nelle quali l'Autorità Competente attribuiva ad alcuni prodotti / materie prime, un effetto terapeutico, mentre le Aziende produttrici attribuivano solo un effetto fisiologico ai loro prodotti.

In questo ambito la Corte di Giustizia Europea ha indicato che un effetto terapeutico è una variazione significativa di una funzione fisiologica alterata (Comunità Europea. Corte di

Giustizia, 2009), ove per variazione significativa si intende un cambiamento che possa essere considerato tale da far passare la funzione in questione da una condizione patologica (eventualmente misurabile con opportuni parametri) ad una condizione di normalità.

La significatività dell'effetto di una sostanza sull'organismo dipende dalla condizione iniziale, dalla natura e posologia della sostanza applicata/somministrata, dalla destinazione d'uso della sostanza e deve essere valutata caso per caso (si vedano le sentenze della Corte di Giustizia Europea citati nel capitolo del termine 13).

Discussione

Dalle definizioni dei termini “salute” e “terapia” e dalle sentenze della Corte di Giustizia Europea si constata che oggi non basta la concezione di salute come l'assenza di malattia, ma la si intende come uno “spazio di salute allargato” che prevede l'utilità non solo di sostanze che interagiscono modificando significativamente funzioni dell'organismo alterate rispetto al loro normale funzionamento, ma anche l'utilità di sostanze che hanno un effetto più blando e che servono a mantenere l'omeostasi dell'organismo.

Tali sostanze sono ritenute pertanto solo alimentari e spesso si tratta di sostanze vegetali. Si differenziano dalle prime non per meccanismo d'azione, ma per l'intensità dell'azione, e cioè un'intensità quantitativamente descrivibile come lieve e da rilevare caso per caso, considerando la destinazione d'uso e il modo di somministrazione delle sostanze stesse.

Tali sostanze agiscono sull'organismo per ottimizzare le funzioni fisiologiche di pertinenza, senza apportarne una modifica significativa e per questo l'azione che svolgono è detta “azione fisiologica” ad indicare un'azione che mima quella dell'organismo stesso, senza provocare alterazioni significative ad una specifica funzione biologica ma, più probabilmente, migliorandole coinvolgendo diverse funzioni interconnesse.

Ricordiamo che la parola “azione” non significa “meccanismo d'azione” bensì “effetto”. Quindi l'effetto fisiologico si contrappone all'effetto terapeutico che invece, per definizione di medicinale e di dispositivo, deve provocare o prevenire una modifica della funzione fisiologica cui il prodotto è destinato e, per precisazione della Corte di Giustizia Europea, con una variazione significativa.

Alcuni esempi di una variazione significativa possono essere:

- un vaccino che provoca una reazione immunitaria contro il microrganismo iniettato inattivato; *parametro misurabile*: presenza di anticorpi specifici per quel microrganismo
- squilibrio tra i meccanismi che regolano la pressione riequilibrati da uno o più antipertensivi; *parametro misurabile*: pressione arteriosa.
- idratazione della pelle in caso di patologie cutanee quali la dermatite atopica; *parametro misurabile*: *trans-epidermal water loss* e irritazione cutanea.

Nelle tabelle seguenti sono messe a confronto le principali caratteristiche dell'effetto terapeutico e dell'azione fisiologica, derivate dal Modello dell'Omeostasi (Tabelle 9-11).

Tabella 9. Caratteristiche dell'effetto terapeutico e dell'azione fisiologica

Caratteristiche di un effetto	Effetto terapeutico	Azione fisiologica
Intensità (entità della variazione causata alle funzioni fisiologiche)	Alta (variazione significativa)	Bassa (variazione non significativa)
Tempo di insorgenza	Generalmente breve, da minuti a giorni	Generalmente lungo, anche settimane

Tabella 10. Caratteristiche della condizione fisiologica

Caratteristiche della condizione fisiologica	Necessità di un effetto terapeutico	Necessità di un'azione fisiologica
Condizione di partenza	Condizione di squilibrio: funzioni fisiologiche alterate a livello patologico	Condizione di non perfetto equilibrio: funzioni fisiologiche non alterate a livelli patologici
Condizione di arrivo	Condizione di equilibrio	Condizione di equilibrio

Tabella 11. Caratteristiche della sostanza che esplica l'effetto

Caratteristiche della sostanza	Sostanza che induce un effetto terapeutico	Sostanza che induce un'azione fisiologica
Composizione	Sostanza singola o pluricomponente	Sostanza singola o pluricomponente
Azione sulle vie fisiologiche coinvolte	ripristina corregge modifica	mantiene supporta ottimizza
Meccanismo d'azione	FIM non-FIM	FIM non-FIM

Definizioni proposte

Dalla discussione deriva la seguente definizione di effetto terapeutico e azione fisiologica (Tabella 12).

Effetto terapeutico:

1. Effetto derivante dal ripristino / modifica / correzione di funzioni fisiologiche alterate per ricondurle all'interno della normalità.
2. Effetto che evita un'alterazione delle funzioni fisiologiche per prevenire una patologia.

Azione fisiologica:

Effetto derivante dalla ottimizzazione / mantenimento / supporto di funzioni fisiologiche non alterate per mantenerle all'interno della normalità e migliorare lo stato di salute del paziente.

Tabella 12. Scheda della definizione

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Effetto terapeutico Azione fisiologica
Scopo della definizione	Lo scopo di definire cosa si intende per “effetto terapeutico” è quello di identificare chiaramente che cosa comporti soddisfare una destinazione d’uso terapeutica, che è quella sia del dispositivo sia del medicinale, distinguendone le caratteristiche rispetto ad un effetto non terapeutico, quale è la cosiddetta “azione fisiologica”. La necessità di questa distinzione deriva dal meccanismo d’azione pertinente al dispositivo medico, la cui definizione sarà data in seguito.
Concetti correlati	Salute / Fisiologia / Patologia Terapia / Prevenzione Modello di omeostasi: funzioni fisiologiche equilibrate (normali) / funzioni fisiologiche squilibrate (non normali) quindi Ottimizzare- supportare- mantenere una funzione fisiologica / Modificare – ripristinare – correggere una funzione fisiologica
Bibliografia	Taber’s Cyclopedic Medical Dictionary-Blackwell Scientifica publications Ltd., 1973 “Health”, “Preventive medicine” Sabatini Coletti - Dizionario della Lingua Italiana © Copyright Rizzoli Larousse Editore 2004 http://www.treccani.it/vocabolario/fisiologia/ http://www.merriam-webster.com/medical/physiological http://www.treccani.it/vocabolario/terapia/ http://www.merriam-webster.com/medical/curative http://www.treccani.it/vocabolario/prevenzione/ Partial Agreement in the Social and Public Health Field. Council of Europe (07.02.2008) http://www.treccani.it/enciclopedia/omeostasi/ Corte di Giustizia delle Comunità Europee – Sez. I, Sent. n. 140 del 15.01.2009 – Causa C-140/07
Definizioni proposte	<i>Effetto terapeutico:</i> 1. Effetto derivante dal ripristino / modifica / correzione di funzioni fisiologiche alterate per ricondurle all’interno della normalità. 2. Effetto che evita una alterazione delle funzioni fisiologiche per prevenire una patologia. <i>Azione fisiologica:</i> Effetto derivante dalla ottimizzazione / mantenimento / supporto di funzioni fisiologiche non alterate per mantenerle all’interno della normalità e migliorare lo stato di salute del paziente.

TERMINE 4

SITO D'AZIONE/TEMPO DI PERMANENZA SUL SITO D'AZIONE

Scopo delle definizioni

La definizione “sito d’azione” si rende necessaria per identificare le caratteristiche del sito d’azione di un medicinale e quelle del sito d’azione di un dispositivo medico. Lo scopo della definizione di “tempo di permanenza sul sito d’azione” è legato alle regole di classificazione di un dispositivo medico.

Termini e concetti correlati

Nella discussione sul sito d’azione/tempo di permanenza, si devono considerare anche i seguenti termini e concetti:

- *Distribuzione*
- *Emivita*
- *Prestazioni attribuite al dispositivo medico*

Sito d’azione

Il “sito d’azione” è quella parte del corpo, organo, tessuto o cellula sulla quale una sostanza agisce dando inizio alla catena di eventi che conducono all’effetto. Il sito d’azione è la struttura sulla quale la sostanza agisce per indurre la risposta osservata (Levine, 2006)

Il sito d’azione è legato all’organo sul quale si manifesta l’effetto, attraverso una serie di processi biochimici che rispecchiano il meccanismo d’azione. Per questo motivo, conoscere il sito d’azione è uno degli obiettivi della farmacodinamica ed è la premessa per studiare il meccanismo d’azione di una sostanza.

Più complesso è il processo fisiologico, più complessi saranno i siti a livello dei quali la sostanza agisce per indurre una stessa modifica funzionale.

In un determinato organo o tessuto, sostanze con siti d’azione diversi possono dare lo stesso effetto, oppure la stessa sostanza può avere siti d’azione diversi.

Un primo esempio si può fare con la pressione sanguigna. Essa viene regolata dall’attività renale, dal diametro dei vasi sanguigni, dalla frequenza del battito cardiaco, dalla gittata cardiaca e a livello cerebrale dove vi sono aree che esercitano un controllo sia sul cuore che sui vasi. Una sostanza che agisce come farmaco può quindi ridurre la pressione del sangue agendo su ognuno di questi siti coinvolti nella sua regolazione: direttamente sulla muscolatura vasale, oppure indirettamente, attraverso un’azione sul muscolo cardiaco o nel cervello o nel rene.

Un altro esempio si ha con le sostanze che modificano il diametro pupillare: l’atropina causa la dilatazione della pupilla agendo su un sito d’azione locale, a livello dell’occhio, mentre la morfina causa il restringimento della pupilla agendo a livello del sistema nervoso centrale.

La determinazione del sito d’azione e la natura dell’interazione tra sito e sostanza, nonché la sua ubicazione rispetto al sito dove si osserva l’effetto terapeutico rivendicato, possono costituire

elementi di discernimento per valutare la sostanza quale dispositivo medico o medicinale (Tabella 13).

Dal libro di chimica dell'Università di Elmhurst, Chicago, Illinois (Elmhurst):

Sites of Drug Action

1. *Enzyme Inhibition: Drugs act within the cell by modifying normal biochemical reactions. Enzyme inhibition may be reversible or non reversible; competitive or non-competitive. Antimetabolites may be used which mimic natural metabolites. Gene functions may be suppressed.*

2. *Drug-Receptor Interaction: Drugs act on the cell membrane by physical and/or chemical interactions. This is usually through specific drug receptor sites known to be located on the membrane. A receptor is the specific chemical constituents of the cell with which a drug interacts to produce its pharmacological effects. Some receptor sites have been identified with specific parts of proteins and nucleic acids. In most cases, the chemical nature of the receptor site remains obscure.*

3. *Non-specific Interactions: Drugs act exclusively by physical means outside of cells. These sites include external surfaces of skin and gastrointestinal tract. Drugs also act outside of cell membranes by chemical interactions. Neutralization of stomach acid by antacids is a good example.*

Distribuzione

Questo concetto è strettamente correlato al sito d'azione. La distribuzione di una sostanza è quel processo che comporta il trasporto di una sostanza dal sito di applicazione / somministrazione al suo sito d'azione e prevede il passaggio della sostanza dal sangue ai tessuti mediante il superamento di membrane biologiche.

Tuttavia la distribuzione è importante per il raggiungimento del sito d'azione solo per il medicinale quando esso ha azione sistemica, in quanto il dispositivo medico ha generalmente azione locale e quindi non necessita di tale processo per esplicare il suo effetto terapeutico. Infatti per il dispositivo medico l'organo bersaglio è sia l'organo su cui il dispositivo esplica la sua azione, sia l'organo in cui si manifesta l'effetto terapeutico.

Emivita

Al concetto di distribuzione si lega il concetto di emivita:

- emivita s. f. [comp. di emi- e vita, calco dell'ingl. half-life]. (Treccani vocabolario on line): in chimica (anche, ma meno comune, semivita), il tempo necessario a ridurre a metà la concentrazione o l'attività iniziale di una sostanza; il termine si riferisce, per esempio, al decadimento spontaneo dell'emissione di radionuclidi, o alla concentrazione plasmatica sia di farmaci introdotti nell'organismo sia di sostanze prodotte dall'organismo stesso (proteine, ormoni, ecc.) e soggette a elaborazione metabolica, a consumo o a eliminazione. Con lo stesso significato, è usata anche la locuzione tempo di dimezzamento.
- emivita plasmatica: tempo necessario ad una molecola per dimezzare la sua concentrazione nel sangue. È, in genere, un indice indiretto del perdurare dell'efficacia di un medicinale in relazione alla sua concentrazione attiva e influisce sulla posologia.

L'emivita è quindi un parametro farmacocinetico e si basa sul concetto, proprio dei farmaci, che la concentrazione plasmatica del medicinale è proporzionale alla concentrazione sul sito d'azione.

Dall'inglese:

- *half-life* (Merriam-Webster on line Dictionary): *the time required for half of something to undergo a process: as*
 - a) *the time required for half of the atoms of a radioactive substance to become disintegrated*

- b) *the time required for half the amount of a substance (as a drug or radioactive tracer) in or introduced into a living system or ecosystem to be eliminated or disintegrated by natural processes <the serum half-life is about 2 days—Journal of the American Medical Association>.*

Prestazioni attribuite al dispositivo medico

Le prestazioni attribuite al dispositivo medico sono quelle caratteristiche legate al meccanismo d'azione determinanti l'effetto terapeutico e indici quindi anche dell'efficacia. Possono essere determinate da caratteristiche quali la muco-adesione, la costituzione di un film barriera, la capacità di chelazione / adsorbimento, ecc.

Tempo di permanenza sul sito d'azione

Per il medicinale, il tempo di permanenza sul sito d'azione è legato alla concentrazione plasmatica iniziale del prodotto e alla sua emivita.

Per un dispositivo medico il tempo di permanenza sul sito d'azione è legato alla presenza fisica della sostanza sul sito d'azione, ove determina l'effetto terapeutico, e in quantità tali da mantenere le prestazioni dichiarate.

Sia la presenza fisica del dispositivo medico sul sito d'azione, sia le prestazioni rivendicate devono essere comprovate sperimentalmente, secondo opportuni protocolli.

Mentre per il medicinale, il tempo di permanenza sul sito d'azione non influisce direttamente sugli aspetti regolatori, per il dispositivo medico questo parametro può determinare anche la classificazione del prodotto in una delle 4 classi di rischio possibili.

Discussione

Il sito d'azione è un concetto noto e di per sé non ambiguo che vale sia per il medicinale sia per il dispositivo medico. Ciò che può essere utile per distinguere una sostanza dispositivo da una sostanza medicinale sono alcune caratteristiche del suo sito d'azione, in quanto il sito d'azione rispecchia il meccanismo d'azione della sostanza. Nella Tabella 13 sono riassunte alcune caratteristiche del sito d'azione di un medicinale e di un dispositivo medico.

Tabella 13. Confronto delle caratteristiche del sito d'azione di un medicinale e di un dispositivo medico

Proprietà del sito d'azione	Medicinale	Dispositivo medico
Natura del sito d'azione	Il sito d'azione di un medicinale è un recettore o componente biologico equiparabile dotato di sito di legame con il quale il medicinale interagisce in maniera specifica. Tale recettore è solitamente legato ad un sistema di trasduzione del segnale.	Il sito d'azione di un dispositivo è un sito d'affinità non collegato direttamente con un sistema di trasduzione del segnale
Ubicazione del sito d'azione rispetto alla cellula	Il sito d'azione del farmaco può essere intra o extra cellulare (il recettore trans membrana è considerato un sito d'azione extra cellulare).	Il sito d'azione del dispositivo è extra-cellulare (le glicoproteine della membrana cellulare sono siti extracellulari)

segue

continua

Proprietà del sito d'azione	Medicinale	Dispositivo medico
Ubicazione del sito d'azione rispetto al sito di applicazione / somministrazione della sostanza	<p>Il sito d'azione può combaciare, nel caso dei farmaci topici, con il sito di applicazione, oppure può essere molto lontano ed essere raggiunto attraverso i meccanismi di distribuzione dell'organismo.</p> <p>Es.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pomata steroidea con azione locale - Anestetici locali - Tutti i medicinali somministrati per via topica - Inibitore di pompa protonica, o anti-H₂: somministrazione orale e sito d'azione sulla cellula gastrica. Il farmaco raggiunge il sito d'azione dopo assorbimento e distribuzione sistemica fino allo stomaco. 	<p>Solitamente il sito d'azione del dispositivo combacia con il sito d'applicazione o fa comunque parte dello stesso organo o apparato in cui viene applicato, tale che possa essere raggiunto per continuità tissutale senza richiedere il processo di distribuzione sistemica.</p> <p>Es. Un dispositivo medico sull'apparato gastrointestinale se ingerito può avere sito d'azione a livello gastrico oppure intestinale ove giunge direttamente e non per distribuzione sistemica.</p>
Molteplicità e contemporaneità dei siti d'azione della sostanza	Un medicinale può avere siti d'azione su diversi distretti cellulari contemporaneamente perché può agire lontano dal sito di somministrazione.	Un dispositivo ha un solo sito d'azione definito dalla destinazione d'uso.
Concentrazione plasmatica e concentrazione della sostanza sul proprio sito d'azione	La concentrazione di un medicinale sul proprio sito d'azione è solitamente proporzionale alla concentrazione plasmatica raggiunta dalla sostanza.	La presenza del dispositivo sul proprio sito d'azione non è correlata alla sua concentrazione plasmatica
Tempo di permanenza sul sito d'azione	Solitamente non viene misurato direttamente ma si estrapola da calcoli di farmacocinetica considerando la velocità di assorbimento, il volume di distribuzione, la trasformazione e l'eliminazione della sostanza. Il tempo di permanenza del medicinale sul sito d'azione è definito dalla sua emivita*	Solitamente viene misurato direttamente sul sito d'azione attraverso metodi che permettono l'osservazione diretta della sostanza ad esempio mediante microscopia e/o sistemi di colorazione.

* Emivita è il tempo necessario per dimezzare la concentrazione plasmatica della sostanza dopo la sua somministrazione

Definizioni proposte

Dalla discussione deriva la seguente definizione (Tabella 14).

Sito d'azione: recettore o altro componente biologico equivalente o sito d'affinità con il quale la sostanza interagisce per produrre l'effetto terapeutico dichiarato.

Tempo di permanenza sul sito d'azione (per un dispositivo medico), ai fini della classificazione: tempo durante il quale la sostanza è rilevabile sul sito d'azione del suo organo bersaglio in concentrazioni tali da mantenere le prestazioni dichiarate.

Tabella 14. Scheda della definizione

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Sito d'azione Tempo di permanenza sul sito d'azione
Scopo della definizione	Lo scopo della definizione "sito d'azione" è identificare le differenze tra le caratteristiche del sito d'azione di un medicinale rispetto al sito d'azione di un dispositivo medico. Lo scopo della definizione di "tempo di permanenza sul sito d'azione" è individuare un parametro rilevante ai fini della classificazione di un dispositivo medico
Concetti correlati	Distribuzione Emivita Prestazioni attribuite al dispositivo medico
Bibliografia	Levine.R.R. Farmacologia. Azioni e reazioni dei farmaci. Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali (EMSI)- Roma, 2006. P.35 http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/650drugs.html http://www.merriam-webster.com/medical/half-life
Definizione proposta	<i>Sito d'azione</i> : recettore o altro componente biologico equivalente o sito d'affinità con il quale la sostanza interagisce per produrre l'effetto terapeutico dichiarato. <i>Tempo di permanenza sul sito d'azione</i> (per un dispositivo medico), ai fini della classificazione: tempo durante il quale la sostanza è rilevabile sul sito d'azione del suo organo bersaglio in concentrazioni tali da mantenere le prestazioni dichiarate.

TERMINI 5, 6, 7, 8, 9 MECCANISMO D'AZIONE FARMACOLOGICO, IMMUNOLOGICO, METABOLICO, CHIMICO E FISICO

Scopo delle definizioni

Lo scopo di queste definizioni è identificare le caratteristiche comuni dei meccanismi d'azione propri del medicinale, cioè dei meccanismi d'azione farmacologico, immunologico e metabolico (FIM) per chiarire eventuali ambiguità rispetto al meccanismo d'azione non-FIM, secondo quanto riportato anche dalla linea guida MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009), che dà solo un cenno di definizione per tali termini.

È doveroso far notare che la Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993) sui dispositivi medici parla di sostanze “la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo”, mentre la Direttiva 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b) sui medicinali parla di sostanze il cui scopo sia “di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica”, ove le rispettive diciture “azione... non sia conseguita con mezzi” FIM e “... esercitando un'azione” FIM sono da intendere come sinonimi di “meccanismo d'azione” FIM.

Definire quindi un “meccanismo d'azione farmacologico, immunologico e metabolico” (meccanismo d'azione FIM) si rende necessario quale linea di demarcazione tra un medicinale e un dispositivo medico.

Termini e concetti correlati

Nella discussione sui diversi tipi di meccanismo d'azione si devono considerare anche i seguenti termini e concetti:

- *Meccanismo d'azione “di prima istanza”*
- *Medicinale, farmacologia*
- *Sistema immunitario, immunologia*
- *Risposta immunitaria innata e risposta immunitaria specifica*
- *Medicinale immunologico*
- *Metabolismo, processi metabolici*
- *Chimica, fisica*

Meccanismo d'azione “di prima istanza”

Con meccanismo d'azione di “prima istanza”, come già definito, si intende: “la modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l'organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d'azione, indipendentemente dalla natura e dall'intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall'organismo in risposta a tale interazione. Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell'interazione con l'organismo ovvero l'effetto e non il meccanismo d'azione “di prima istanza” della sostanza”.

Medicinale, farmacologia

Medicinale

Secondo la definizione data dalla Direttiva 2004/27/CE (Unione Europea, 2004b) è: 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Dunque il medicinale deve modificare le funzioni fisiologiche del corpo, ove per "modificare" si intende anche ripristinare e correggere.

Farmacologia

È definita come segue:

Pharmacology is the unified study of the properties of chemical agents (drugs) and living organisms and all aspects of their interactions. So defined it is an expansive science encompassing areas of interest relevant to many other disciplines. There is a common core to pharmacologic principles which apply to the action of most drugs (Levine, 2005).

Un'altra definizione tratta dal testo "Introduction to pharmacology" di Manfred A. Holliger del 2003:

Pharmacology (Greek pharmakon, medicine or drug; and logos, study) is the science of drugs. Pharmacology has been defined as an experimental science that studies changes brought about in vivo and in vitro by chemically acting substances, whether used for therapeutic purposes or not. In the broadest sense, pharmacology is the science of studying the effect of drugs on living organisms. It attempts to describe the biological responses produced by drugs and to define the underlying mechanisms by which the responses are generated, Because of this, pharmacology is an integrative discipline involving other fields of study such as physiology, biochemistry, microbiology and immunology (Holliger, 2003).

Meccanismo d'azione farmacologico

Dalla MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009) e da *Health Canada* (Canada, 2006):

"Pharmacological means" is understood as an interaction between the molecules of the substance in question and a cellular constituent, usually referred to as a receptor, which either results in a direct response, or which blocks the response to another agent. Although not a completely reliable criterion, the presence of a dose-response correlation is indicative of a pharmacological effect.

Il meccanismo d'azione farmacologico è un tipo di interazione propria dei medicinali e non dei dispositivi medici.

Da un testo di Farmacologia (Levine, 2006): "L'azione farmacologica è il processo attraverso il quale il medicinale apporta una modifica ad alcune funzioni o processi biochimici pre-esistenti nell'organismo vivente." Per "azione farmacologica" è data una definizione molto ampia che presuppone un'interazione diretta tra sostanza e organismo.

Da quanto detto sopra la farmacologia è quindi lo studio delle interazioni di una sostanza con un organismo vivente, che portano a modificare alcuni processi biochimici fisiologici.

Se l'interazione di una sostanza avviene con un componente biologico (considerato un recettore) e porta a modifiche dirette e specifiche di una risposta fisiologica, il meccanismo d'azione della sostanza è considerato farmacologico.

Si fanno due ulteriori distinzioni all'interno di meccanismo d'azione farmacologico e cioè:

- nel caso che tale interazione porti a conseguenze dirette e specifiche sulla risposta immunitaria, il meccanismo d'azione è considerato immunologico
- nel caso che tale interazione porti a modifiche dirette e specifiche sul metabolismo cellulare di base, il meccanismo d'azione viene considerato metabolico.

Esempi di meccanismo d'azione farmacologico possono essere i seguenti:

- a) Interazione con recettore ionoforo: ne sono esempi recettori per numerosi neurotrasmettitori quali i recettori colinergici nicotinici per l'acetilcolina, il recettore GABA-A per il GABA, alcuni sottotipi di recettore per il glutammato. Esistono esempi anche al di fuori del campo della neurotrasmissione come la glibenclamide che interagisce con un canale del K⁺ delle cellule beta del pancreas, inibendolo, con conseguente aumento secondario di calcio intracellulare e aumento della secrezione di insulina.
- b) Interazione con recettore legato alle proteine G che sono trasduttori di segnali per convogliare le informazioni dal recettore ad una o più proteine effettrici. Hanno questo meccanismo d'azione le catecolamine, gli eicosanoidi, gli oppioidi.
- c) Interazione con recettore associato ad attività enzimatiche come il recettore per l'insulina che è una proteinchinasi che fosforila proteine effettrici presenti sulla superficie interna della membrana plasmatica, per dar luogo a una serie di reazioni a cascata che si traducono negli effetti metabolici propri dell'insulina.
- d) Interazione con un recettore intracellulare: ad esempio i recettori per gli ormoni corticosteroidi, ormoni steroidei, ormoni tiroidei, vitamina D e retinolo sono proteine solubili che legano il DNA e che portano alla regolazione della trascrizione di geni specifici.

Diverso è il caso in cui una sostanza esercita un'azione protettiva su un tessuto, ad esempio per muco-adesione: qui l'interazione tra la sostanza e un componente cellulare dell'organismo, come è la glicoproteina di membrana alla quale la sostanza aderisce, non modifica la funzione di questa glicoproteina. Perciò questo è un meccanismo d'azione non-FIM, proprio perché l'interazione con un recettore/sito d'azione non è seguita da una specifica trasduzione del segnale.

Sistema immunitario, immunologia

Il sistema immunitario (Pontieri, 2007) è deputato a proteggere l'organismo da agenti patogeni esterni. Si divide in sistema innato e specifico, detto anche adattativo. È interessante notare che la prima linea di protezione dell'organismo dagli agenti patogeni è una barriera di tipo fisico che impedisce il contatto tra agente e organismo (Sompayrac, 2008).

Nella Tabella 15 seguente si riportano le caratteristiche di difesa naturale presenti nell'organismo come barriere meccaniche, chimiche e biologiche.

Tabella 15. Difese naturali dell'organismo (Pontieri, 2007)

Elementi	Proprietà
Cute integra	È considerata uno "scudo" perché la cheratina, presente nello strato corneo, non è digeribile né oltrepassabile dalla maggior parte dei microrganismi.
Sudore e altri prodotti di secrezione, compreso il succo gastrico	Determinano un ambiente acido in genere inadatto alla crescita microbica.
Lacrime, saliva	Allontanano meccanicamente i microrganismi, in associazione ad un'azione litica espletata da alcuni enzimi come il lisozima.
Muco	Ingloba i microrganismi e maschera alcuni recettori presenti sulla superficie cellulare dell'ospite, impedendo l'ancoraggio dei batteri e dei virus.
Ciglia vibratili degli epitelii delle vie respiratorie	Facilitano l'espulsione del muco e dei microrganismi in esso inglobati, mediante il loro movimento vibratile unidirezionale verso l'esterno.
Flora batterica saprofitica	Costituisce una barriera biologica per la mucosa intestinale attraverso una competizione sugli spazi e sui siti di adesione Compete con le sostanze nutritive e produce sostanze antimicrobiche (bacteriocidine)

Risposta immunitaria innata/aspecifica

La risposta immunitaria innata ha la caratteristica di essere presente fin dalla nascita, è attiva verso tutti i microrganismi (quindi aspecifica), è indipendente da un precedente contatto con lo stesso agente patogeno, non si rafforza a seguito di ulteriori contatti con lo stesso.

Le cellule facenti parte del sistema immunitario aspecifico hanno recettori che riconoscono strutture caratteristiche dei microbi. L'interazione microbo-cellula immunitaria (soprattutto macrofagi) attiva il sistema di difesa innato, sia umorale che cellulomediato e, se del caso, l'immunità specifica. L'attivazione del sistema innato può portare anche ad una risposta infiammatoria, da non confondere con la risposta immunitaria.

La risposta infiammatoria è una risposta dell'organismo ad un qualsiasi insulto, non necessariamente infettivo. L'infiammazione è una reazione prevalentemente locale che ha spesso anche manifestazioni sistemiche ed ha diversi fattori eziologici:

- microrganismi
- traumi meccanici (ferite, contusioni), fisici (corrente elettrica, radiazioni), chimici (alcali, acidi)
- necrosi tissutale da qualsiasi causa (ipossia, emorragia, embolia, infarto)
- complessi immuni o reazioni autoimmunitarie
- tumori maligni e loro metastasi

Se gli eventi di risposta tissutale al danno primario superano una certa soglia si assiste ad una manifestazione sistemica causata dalla secrezione di citochine da parte dei tessuti lesi, le quali sono riconosciute anche da cellule distanti che presentano specifici recettori per esse.

Risposta immunitaria specifica

La risposta immunitaria specifica è acquisita in risposta alla stimolazione con un antigene, in quanto attivata in maniera selettiva da diversi antigeni microbici e non, caratterizzata da reazioni

che vengono potenziate dalla ripetuta esposizione ad uno di essi. Si parla in questo caso di memoria immunologica.

La risposta immunitaria specifica è sostenuta da cellule immunitarie, come i linfociti, e da fattori umorali come le immunoglobuline o anticorpi.

Medicinale immunologico

La Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001) definisce all'art.1 il medicinale immunologico come un medicinale avente meccanismo d'azione immunologico, perché interagisce, modifica, interviene in maniera diretta nel sistema immunitario. La definizione è la seguente:

Medicinale immunologico

ogni medicinale costituito da vaccini, tossine, sieri o allergeni:

a) i vaccini, tossine e sieri comprendono in particolare:

(i) gli agenti impiegati allo scopo di provocare un'immunità attiva, quali il vaccino anticolerico, il BCG, il vaccino antipolio, il vaccino antivaaioloso;

(ii) gli agenti impiegati allo scopo di diagnosticare lo stato d'immunità comprendenti tra l'altro la tubercolina e la tubercolina PPD, le tossine utilizzate per i test di Schick e Dick, la brucellina;

(iii) gli agenti impiegati allo scopo di provocare l'immunità passiva quali l'antitossina difterica, la globulina antivaaiolosa, la globulina antilinfocitica.

b) gli allergeni sono medicinali che hanno lo scopo di individuare o indurre una determinata alterazione acquisita nella risposta immunitaria ad un agente allergizzante.

Questa definizione aiuta nello stabilire il confine tra meccanismo d'azione immunologico e farmacologico.

Meccanismo d'azione immunologico

Da quanto detto sopra sul meccanismo d'azione farmacologico e i concetti base di immunologia, derivano le seguenti definizioni di meccanismo d'azione immunologico.

Dalla MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009):

"Immunological means" is understood as an action in or on the body by stimulation and/or mobilisation of cells and/or products involved in a specific immune reaction.

Da Health Canada (Canada, 2006):

"Immunological" is an action in or on the body by stimulation or inhibition and/or mobilisation of cells and/or products involved in a specific immune reaction.

In questo caso con la parola "*specific*" non si intende la risposta immunitaria specifica, bensì "una determinata reazione immunologica".

Esempi di sostanze che agiscono con meccanismo d'azione immunologico possono essere le seguenti:

- Medicinali immunologici come vaccini, tossine, sieri o allergeni
- Immunoglobuline
- Anticorpi monoclonali

Metabolismo, processi metabolici

Si riportano alcune definizioni di metabolismo.

Dal *The Concise Oxford Dictionary* (Fowler, 1964):

Metabolism is a process, in the organism or the single cell, by which nutritive material is built up into living matter (constructive metabolism) or protoplasm is broken down into simpler substances (destructive metabolism).

Dal Merriam-Webster on line Dictionary:

Metabolism

- a) *the sum of the processes in the buildup and destruction of protoplasm; specifically: the chemical changes in living cells by which energy is provided for vital processes and activities and new material is assimilated. See anabolism, catabolism*
- b) *the sum of the processes by which a particular substance is handled (as by assimilation and incorporation or by detoxification and excretion) in the living body; "the metabolism of iodine in the thyroid".*

Anabolism: the constructive part of metabolism concerned especially with macromolecular synthesis

Catabolism: destructive metabolism involving the release of energy and resulting in the breakdown of complex materials within the organism

Dal Merriam-Webster on line Encyclopedia:

Metabolism: sum of all the chemical reactions that take place in every cell of a living organism, providing energy for the processes of life and synthesizing new cellular material. The term intermediary metabolism refers to the vast web of interconnected chemical reactions by which all the cell's constituents, many rarely found outside it, are created and destroyed. Anabolic reactions use energy to build complex molecules from simpler organic compounds (e.g., proteins from amino acids, carbohydrates from sugars, fats from fatty acids and glycerol); catabolic reactions break complex molecules down into simpler ones, releasing chemical energy. For most organisms, the energy comes ultimately from the sun, whether they obtain it by photosynthesis and store it in organic compounds or by consuming those organisms that do so. In some bacteria in special environments such as deep sea vents, the energy comes from chemical reactions instead. Energy is transferred within the cell and the organism by ATP; anabolic reactions consume it, and catabolic reactions generate it. Every cellular chemical reaction is mediated by a specific enzyme. The process that breaks down a substance is usually not the reverse of the process that makes it, using a different enzyme.

Dalla Enciclopedia Britannica per la voce "metabolism" si rimanda ad un articolo che spiega le tappe del processo catabolico e del processo anabolico (Encyclopædia Britannica on line) che sono di seguito riassunte.

Il processo catabolico si divide in tre fasi.

Fase I: la digestione degli alimenti, dalla quale non deriva alcuna energia, la quale semplicemente riduce gli alimenti introdotti come carboidrati, proteine e lipidi in saccarosio, amino acidi e in acidi grassi + glicerolo, rispettivamente, che sono i substrati dei processi energetici veri e propri, attraverso le fasi II e III.

Fase II: l'ossidazione incompleta, che porta tutti gli alimenti a tre sostanze diverse, di cui l'acetil-CoenzimaA costituisce il 70% dei prodotti di ossidazione, e che si accompagna alla produzione di energia (metabolismo intermedio).

Fase III: l'ossidazione completa ad anidride carbonica e acqua, tramite il ciclo di Krebs, associata alla massima produzione di energia (metabolismo terminale).

Il processo anabolico non parte dall'acqua e dall'anidride carbonica bensì da molecole intermedie delle prime due fasi cataboliche, a seconda che il risultato della sintesi sia glucidico, proteico o lipidico. Gli enzimi dei processi anabolici sono diversi da quelli dei processi catabolici.

Dal dizionario Devoto Oli (Devoto Oli, 2007):

Metabolismo: il complesso di reazioni chimiche che si svolgono in ogni organismo vivente e che ne condizionano l'accrescimento, il rinnovamento, il mantenimento.

Dall'enciclopedia Garzanti (Garzanti Enciclopedia on line):

Metabolismo: insieme dei processi chimici ed energetici che si svolgono negli organismi viventi e ai quali si deve qualsiasi funzione o manifestazione vitale: l'accrescimento, il mantenimento del peso, la conservazione delle forme e delle strutture dell'organismo, lo svolgimento delle attività funzionali specifiche, la produzione di calore e di lavoro. Nelle trasformazioni chimiche che continuamente hanno luogo nell'organismo si possono riconoscere due fasi o meglio due indirizzi: processi di scissione e di degradazione (disassimilazione) attraverso i quali i costituenti cellulari e le sostanze di riserva vengono trasformati in molecole più piccole (catabolismo); processi di assimilazione e di sintesi, che permettono la formazione di nuova materia vivente o l'accumulo nelle cellule di nuovo materiale di riserva (anabolismo). Nel corso dei processi catabolici si ha liberazione di energia, la quale viene in gran parte ceduta all'ambiente sotto forma di calore o di lavoro; una certa quantità di energia viene però utilizzata per la riformazione di altre molecole, soprattutto nel corso dello sviluppo. Ogni fase del metabolismo deve essere dunque esaminata sotto l'aspetto sia chimico sia energetico; quasi sempre, infatti, il significato biologico dei composti chimici che intervengono nelle trasformazioni metaboliche è ravvisabile nei fenomeni energetici che hanno luogo per effetto di tali trasformazioni. L'energia utilizzata dagli organismi viventi è quella potenziale, di natura chimica, racchiusa in alcuni costituenti organici dei tessuti. Le cellule consumano incessantemente tale energia, la quale finirebbe per esaurirsi qualora non venisse rinnovata di continuo. A ciò provvede l'attività nutritiva, cioè l'utilizzazione dell'energia chimica fornita da molecole organiche assimilabili dall'ambiente. Queste molecole (carboidrati, proteine, lipidi) costituiscono pertanto veri e propri combustibili biologici: nell'organismo animale essi vengono demoliti, in presenza di ossigeno, fino ad anidride carbonica e acqua. Tale processo, che avviene attraverso centinaia di reazioni chimiche intermedie, comporta molteplici trasformazioni energetiche e la sintesi di materiali di riserva intracellulari. ... Negli animali superiori i principi nutritivi elementari che si formano dalla digestione dei carboidrati, delle proteine e dei trigliceridi (cioè il glucosio, gli acidi grassi, gli amminoacidi, ecc.) conservano immutato l'intrinseco contenuto energetico delle sostanze di origine. Per la produzione di energia occorre però che le molecole suddette vengano completamente demolite nei tessuti. Ciò avviene con l'intervento di enzimi ossido-riduttivi specifici, che trasformano le molecole del glucosio, degli acidi grassi e degli amminoacidi in frammenti più piccoli, fino alla formazione di un composto a due atomi di carbonio, il metabolita acetil-CoA. Tale complesso di trasformazioni metaboliche costituisce il metabolismo intermedio. Al termine del metabolismo intermedio un terzo circa dell'energia contenuta nei materiali di partenza viene resa disponibile per le cellule. I restanti due terzi vengono liberati e utilizzati nel corso di una successiva serie di reazioni metaboliche ad andamento ciclico (ciclo di Krebs), catalizzate anch'esse da enzimi ossido-riduttivi. Attraverso queste reazioni l'acetil-CoA viene completamente degradato fino alla formazione di anidride carbonica e acqua (metabolismo terminale).

Anabolismo sm. [sec. XIX; voce coniata in opposizione a (cata)bolismo con la prep. greca *aná*, all'insù, per indicare il processo di assunzione degli alimenti]. Fase costruttiva nel metabolismo rappresentata dal complesso di reazioni enzimatiche che permette all'organismo di utilizzare i principi nutritivi introdotti con gli alimenti per la sintesi dei materiali complessi (zuccheri, proteine, grassi, vitamine, ormoni, ecc.) indispensabili per il regolare svolgimento dei processi plastici ed energetici. ... l'anabolismo comprende una prima fase di demolizione di queste molecole complesse in residui sempre più semplici che vengono poi sintetizzati nelle proteine e nei materiali di riserva tipici dell'organismo.

Meccanismo d'azione metabolico

Si riportano alcune definizioni di meccanismo d'azione metabolico.

Dalla MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009):

“Metabolic means” is understood as an action which involves an alteration, including stopping, starting or changing the speed of the normal chemical processes participating in, and available for, normal body function.

Note: The fact that a product is, or is not, itself metabolized does not imply that it achieves, or does not achieve, its principal intended action by metabolic means.

Da Health Canada (Canada, 2006):

Metabolic is an action which involves an alteration of the rate (including stopping, starting or changing the speed) of the normal chemical processes participating in, and available for, normal body function.

Metabolic is any activity modulating the use of endogenous or exogenous substances for the generation or storage of energy and any catabolic or anabolic process in the body.

Esempi di sostanze che agiscono con meccanismo d'azione metabolico possono essere i seguenti:

- Sostanze che inibiscono specificatamente enzimi deputati all'accrescimento, rinnovamento, mantenimento della cellula, come l'orlistat che inibisce la lipasi, come le statine che inibiscono la idrossimetilglutaril-CoA reduttasi, enzima che regola la sintesi del colesterolo.
- Enzimi che sono utilizzati nella terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) per le malattie lisosomiali.

Chimica

Dal testo “Fondamenti di Chimica” (Silvestroni, 1992):

la chimica studia composizione, struttura, proprietà e trasformazioni della materia, spontanee o provocate dall'uomo. Esistono numerose branche della chimica: ch. inorganica, ch. organica, ch. analitica, ch. industriale, elettrochimica, ch. nucleare, ch. biologica ecc: tutte hanno una base comune di leggi fondamentali che viene indicata come chimica generale, o chimica fisica, a seconda del livello più o meno avanzato della trattazione. I principali protagonisti nelle trasformazioni fisiche e chimiche della materia sono i legami tra atomi e molecole che si rompono e si formano secondo rigide regole determinate da fattori energetici .

Dal dizionario Devoto Oli (Devoto Oli, 2007):

Chimica: scienza che studia le proprietà, la struttura, la preparazione, la capacità di reagire, di tutte le sostanze sia naturali che artificiali, sia organiche che inorganiche.

Dall'enciclopedia Garzanti (Garzanti Enciclopedia on line)

Chimica: sf. [sec. XVI; da chimico]. Scienza che studia le proprietà, la composizione e la struttura delle sostanze costituenti la materia; si occupa inoltre delle trasformazioni che queste subiscono e delle leggi che le regolano. Il continuo progresso delle conoscenze ha determinato una complessa suddivisione della scienza chimica in numerosi indirizzi che si differenziano notevolmente per gli scopi e le modalità teorico-pratiche di ricerca. Tradizionalmente la chimica viene divisa nei seguenti rami: chimica generale, che tratta i principi e le leggi fondamentali della chimica e come tale è oggi sostituita dalla chimica fisica, pur conservando ancora valore propedeutico e didattico. Chimica inorganica, che si occupa delle proprietà e dei metodi di preparazione dei composti inorganici. Chimica organica, che studia i composti del carbonio (a eccezione di alcuni, per esempio gli ossidi, per tradizione inseriti nella chimica inorganica) che in origine erano ritenuti tipici del mondo vivente e non riproducibili sinteticamente. Sebbene

questa limitazione sia da tempo caduta, rimane valida la divisione della chimica organica dall'inorganica date le particolari proprietà del carbonio e dei suoi composti. Chimica fisica, che ricerca i principi fondamentali della chimica utilizzando i metodi matematici e gli strumenti della fisica; si occupa in particolare delle trasformazioni chimiche e degli scambi energetici che vi intervengono, delle interazioni tra energia e materia; studia la struttura intima e le proprietà della materia allo stato atomico e molecolare. La chimica fisica o fisico-chimica si divide a sua volta in diversi settori di cui i principali sono: strutturistica, cinetica chimica, termodinamica chimica, termochimica, elettrochimica, fotochimica, ecc. Seguono le definizioni di altre branche della chimica.

In ultima analisi si può riassumere che le reazioni chimiche sono tutte quelle reazioni in cui due composti iniziali (i reagenti) si combinano per formare dei composti diversi (i prodotti della reazione).

Fisica

Dall'enciclopedia Garzanti (Garzanti Enciclopedia on line)

Fisica: sf. [sec. XIII; f. di fisico]. In senso lato, lo studio della natura nei suoi molteplici aspetti e quindi la spiegazione, secondo una visione razionale, dell'insieme dei fenomeni che in essa avvengono. In senso stretto, in contrapposizione soprattutto al campo d'indagine della chimica, lo studio relativo a tutti quei fenomeni naturali, detti appunto fisici, che non coinvolgono trasformazioni di corpi o di sostanze.

Dal Merriam-Webster on line Dictionary:

Physics: a science that deals with matter and energy and their interactions.

Dall'articolo tratto dalla Enciclopedia Britannica (Encyclopædia Britannica on line) per la voce "physics" si può dedurre che prima la fisica comprendeva lo studio di tutti i fenomeni naturali, poi, con l'approfondimento e la specializzazione delle scienze in età moderna, la "fisica" ha iniziato a significare quella parte delle scienze non incluse nella astronomia, nella chimica, nella geologia, nella ingegneria.

La fisica può essere definita, in essenza, la scienza della materia, del movimento e dell'energia.

Lo scopo ultimo della fisica è trovare le leggi che governano la materia, il movimento, e l'energia, a distanze subatomiche, su scala macroscopica quale il nostro livello di osservazione quotidiano e a distanze immense quali quelle dell'universo.

Meccanismo d'azione chimico e meccanismo d'azione fisico

I meccanismi d'azione chimico e fisico sono alcuni meccanismi d'azione non-FIM, che quindi possono essere propri dei dispositivi medici.

Esempi di meccanismi d'azione chimici e fisici possono essere:

1. Meccanismo d'azione chimico: interazioni che portano ad una trasformazione delle sostanze reagenti:
 - reazioni acido base
 - reazioni di ossido-riduzione
 - reazioni di chelazione
2. Meccanismo d'azione fisico: interazioni che non comportano alcuna trasformazione della materia o della natura della sostanza:
 - cambiamenti di stato
 - effetto osmotico (movimento di sostanze attraverso una membrana per una differenza di concentrazione tra i due lati della stessa)

- adsorbimento (ad esempio muco-adesione/effetto barriera), determinato da semplici interazioni elettrostatiche, quali le forze di Van der Waals
- azioni reologiche (variazione della viscosità ambientale).

Discussione

Da quanto presentato emerge che il meccanismo d'azione farmacologico è alla base di tutti i meccanismi FIM. Esso rappresenta la modalità con cui una sostanza interagisce con l'organismo quando entra in contatto con uno specifico elemento ricettivo (di cui il recettore è un esempio), fisiologicamente deputato a innescare quei meccanismi che portano alla risposta biologica specifica per quella interazione. In questo caso la risposta biologica è l'effetto terapeutico.

Il recettore deputato a legarsi a sostanze endogene è inserito all'inizio di una catena di interazioni (trasduzione del segnale) che costituiscono reazioni comuni a stimoli diversi. Una sostanza esterna che agisce su quel recettore con meccanismo d'azione farmacologico non può che mimare l'azione della relativa sostanza endogena o contrapporsi alla stessa.

Per questo un medicinale che deve agire con meccanismo d'azione farmacologico non può che modificare la funzione esistente collegata al suo recettore.

Il meccanismo d'azione immunologico è un tipo di meccanismo d'azione farmacologico, in quanto la sostanza esogena (medicinale) si lega ad un elemento endogeno (recettore) del sistema immunitario e innesca la specifica reazione dell'organismo.

Riguardo il meccanismo d'azione metabolico, si deve andare a considerare quanto sopra visto e cioè che il metabolismo è costituito dall'insieme delle reazioni cataboliche e anaboliche che avvengono in una cellula, tessuto o organo. Le vie metaboliche sono quindi sequenze ordinate di reazioni chimiche che si avvalgono dell'attività catalizzatrice di numerose proteine, gli enzimi, che oltre a favorire e velocizzare una reazione creano una direzione univoca all'andamento della stessa, sia nella direzione della degradazione che della costruzione. Tali reazioni sono, come dice la MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009), i processi chimici a disposizione per il normale funzionamento dell'organismo. Dal momento che tutte le funzioni possono essere ricondotte ad una reazione metabolica, per gli scopi della valutazione di un meccanismo d'azione metabolico si restringe l'ambito alle reazioni di sopravvivenza cellulare, comuni a tutte le cellule, e cioè alle reazioni di accrescimento, rinnovamento (quale la riproduzione) e mantenimento. In quest'ottica non sono meccanismi d'azione metabolici tutti i meccanismi che interessano un enzima, ma solo quei meccanismi dove l'interazione enzima-sostanza esogena influisce direttamente sulla sopravvivenza cellulare. Così, ad esempio, i FANS, gli anticolinesterasici, gli anti-MAO, che inibiscono enzimi deputati al metabolismo di molecole endogene (rispettivamente le prostaglandine, l'acetilcolina, le catecolamine), non deputate alla sopravvivenza della cellula, hanno meccanismi d'azione farmacologici e non metabolici.

Il meccanismo d'azione chimico riguarda le trasformazioni della natura stessa della materia (ad esempio, le reazioni acido-base). Si differenzia dal meccanismo d'azione farmacologico per l'assenza di interazione tra la sostanza e un recettore biologico. Infatti, secondo la vecchia concezione di "farmacologia" sono considerate "azioni farmacologiche non mediate da recettori" (Goodman-Gilman, 2006) quelle interazioni dirette chimiche o fisiche. Ad oggi le sostanze con questi meccanismi d'azione sono registrate come medicinali in base al solo aspetto formale secondo la definizione di medicinale antecedente al 2004. Queste sostanze in realtà non esplicano il loro effetto interagendo con un componente tissutale recettoriale, ma con molecole di piccole dimensioni o ioni presenti in distretti extracellulari dell'organismo o variando soltanto le condizioni chimico-fisiche o biologiche di quel distretto.

Alcuni esempi sono:

- gli antiacidi che, in quanto sostanze basiche, neutralizzano la secrezione acida dello stomaco;
- i chelanti, che si legano a ioni metallici liberi nel sangue formando complessi facilmente eliminabili (ad esempio, l'EDTA nelle intossicazioni da piombo o la penicillamina nell'eccesso di rame);
- il 2-mercaptoetan sulfonato sodico (mesna) che ha azione nel distretto extracellulare renale ove escreto rapidamente può legare i metaboliti reattivi derivati da alcuni agenti antitumorali facilitandone l'escrezione senza danni a livello urinario.

Il meccanismo d'azione fisico riguarda le interazioni tra sostanza e organismo che non portano a trasformazione della materia. Un esempio di interazione fisica è l'adsorbimento di una sostanza su una membrana, che si attua mediante interazioni dipolo-dipolo, dipolo-dipolo indotto e forze di London dette anche di Wan der Waals. Sono forze reversibili, anche dette "di non legame" ("adsorbimento" in Garzanti Enciclopedia on line) che non generano sostanze chimiche diverse da quelle di partenza perché sono frutto di attrazioni elettrostatiche momentanee senza formazione di nuovi legami covalenti.

Esempi caratteristici sono:

- le resine a scambio ionico che, non assorbite a livello intestinale, legano i sali biliari promuovendone l'eliminazione e riducendone il riassorbimento e favoriscono così la conversione/detossificazione del colesterolo nel fegato;
- i medicinali osmotici, che modificano l'osmolarità dei liquidi biologici extracellulari promuovendo un richiamo di acqua nel comparto in cui si concentrano; uno di questi è il mannitolo che funziona da diuretico osmotico dopo somministrazione e.v. perché viene escreto nel lume tubulare ove richiama acqua favorendo la filtrazione del sangue e la diuresi; altro esempio sono i sali di magnesio che assunti per via orale giungono inalterati nel lume intestinale ove richiamano acqua fluidificando le feci e fungendo da lassativi osmotici.

I meccanismi d'azione chimico e fisico possono essere considerati meccanismi d'azione non-FIM.

Definizioni proposte

Dalla discussione derivano le seguenti definizioni (Tabella 16).

Meccanismo d'azione farmacologico: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente cellulare transmembrana o intracellulare (recettore o altro componente biologico equiparabile) tale da modificare la funzione fisiologica collegata. È importante notare che questa definizione comprende anche le due successive che ne costituiscono specifici casi quando è coinvolto il sistema immunitario o un processo metabolico.

Meccanismo d'azione immunologico: interazione della sostanza con recettori, o altri componenti biologici equiparabili, che porta ad una modifica diretta e specifica di uno o più fattori che regolano la sintesi, la trasformazione, l'attività, la distribuzione e l'eliminazione di sostanze e/o cellule coinvolte nei processi immunitari innati o specifici. Sono esclusi i meccanismi dell'infiammazione, che si collocano nel meccanismo d'azione farmacologico.

Meccanismo d'azione metabolico: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente biologico direttamente coinvolto nelle reazioni cataboliche o anaboliche responsabili delle funzioni cellulari di base, comuni a tutte le cellule, quali le funzioni di accrescimento, mantenimento e replicazione, tale da modificare l'inizio, la fine o la velocità di queste reazioni, o coinvolto in reazioni di sostanze endogene o esogene finalizzate per la produzione di energia.

Meccanismo d'azione chimico: interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare tale da trasformare le sostanze chimiche iniziali (i reagenti) in sostanze chimiche diverse (i prodotti della reazione), attraverso la formazione di legami diversi tra gli atomi.

Meccanismo d'azione fisico: interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare, tale da comportare solo una trasformazione dell'ambiente/materia circostante.

Tabella 16. Scheda della definizione

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Meccanismo d'azione Farmacologico Meccanismo d'azione Immunologico Meccanismo d'azione Metabolico ovvero Meccanismi d'azione FIM Meccanismo d'azione chimico Meccanismo d'azione fisico ovvero Meccanismi d'azione non-FIM
Scopo della definizione	Lo scopo di queste definizioni è identificare eventuali caratteristiche comuni dei meccanismi d'azione propri del medicinale, cioè dei meccanismi d'azione farmacologico, immunologico e metabolico (FIM) per chiarire eventuali ambiguità rispetto al meccanismo d'azione non-FIM.
Concetti correlati	Meccanismo d'azione "di prima istanza" Medicinale, farmacologia Risposta immunitaria innata e risposta immunitaria specifica Medicinale immunologico Metabolismo, processi metabolici Chimica, fisica
Bibliografia	Ruth Levine. Farmacologia. Azioni e Reazioni dei farmaci– Settima Edizione. Edizione italiana a cura del prof. Melchiorri. EMSI- Roma. 2006. Prefazione alla prima edizione. Holliger M A. Introduction to pharmacology. New York: Taylor & Francis Group; 2003.pag 5. MEDDEV 2.1/3 rev3. Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, ad an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative. Patologia generale & Fisiopatologia generale II Edizione. G.M. Pontieri. Piccin, 2007. How the immune system works. Lauren Sompayrac. Third edition, 2008. Blackwell publishing. Health Canada Drug/Medical Device/Combination Product Revised Policy, 2006 disponibile all'indirizzo: www.hc-sc.gc.ca . Direttiva 2001/83/CE, art.2 Definizioni e Allegato I parte IV Regolamento (CE) N. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio Sezione 201(h) del Federal Food Drug & Cosmetic (FD&C) Act The Concise Oxford Dictionary of current english. Fowler and Fowler-Fifth Ed. Clarendon Press, 1964 http://www.merriam-webster.com/medical/metabolism ; http://www.merriam-webster.com/medical/anabolism ; http://www.merriam-webster.com/medical/catabolism http://www.merriam-webster.com/concise/metabolism http://www.britannica.com/EBchecked/topic/377325/metabolism http://www.sapere.it/enciclopedia/metabolismo.html Fondamenti di Chimica. Paolo Silvestroni IX Edizione, 1992 MASSON editoriale Veschi. Dizionario Devoto Oli della Lingua Italiana – Le Monnier Edizione 2007 - 2008 http://www.sapere.it/enciclopedia/f%C3%ACsica.html

segue

continua

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Definizioni proposte	<p><i>Meccanismo d'azione farmacologico</i>: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente cellulare transmembrana o intracellulare (recettore o altro componente biologico equiparabile) tale da modificare la funzione fisiologica collegata. È importante notare che questa definizione comprende anche le due successive che ne costituiscono specifici casi quando è coinvolto il sistema immunitario o un processo metabolico.</p> <p><i>Meccanismo d'azione immunologico</i>: interazione della sostanza con recettori, o altro componente biologico equiparabile, che porta ad una modifica diretta e specifica di uno o più fattori che regolano la sintesi, la trasformazione, l'attività, la distribuzione e l'eliminazione di sostanze e/o cellule coinvolte nei processi immunitari innati o specifici. Sono esclusi i meccanismi dell'infiammazione, che si collocano nel meccanismo d'azione farmacologico.</p> <p><i>Meccanismo d'azione metabolico</i>: interazione mirata e specifica della sostanza con un componente biologico direttamente coinvolto nelle reazioni cataboliche o anaboliche responsabili delle funzioni cellulari di base, comuni a tutte le cellule, quali le funzioni di accrescimento, mantenimento e replicazione, tale da modificare l'inizio, la fine o la velocità di queste reazioni, o coinvolto in reazioni di sostanze endogene o esogene finalizzate per la produzione di energia.</p> <p><i>Meccanismo d'azione chimico</i>: interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare tale da trasformare le sostanze chimiche iniziali (i reagenti) in sostanze chimiche diverse (i prodotti della reazione), attraverso la formazione di legami diversi tra gli atomi.</p> <p><i>Meccanismo d'azione fisico</i>: interazione di una sostanza con altre sostanze presenti nell'organismo in sede extracellulare, tale da comportare solo una trasformazione dell'ambiente/materia circostante.</p>

TERMINI 10, 11, 12 AZIONE PERTINENTE, AZIONE PRINCIPALE E AZIONE ACCESSORIA

Scopo delle definizioni

Lo scopo di queste definizioni è dare dei criteri per identificare le azioni responsabili delle prestazioni del prodotto secondo la sua destinazione d'uso (*principal intended action*) (Unione Europea, 2007). Successivamente si intende dare degli strumenti per poter valutare l'azione principale del prodotto e l'eventuale azione accessoria per poter risalire ai relativi meccanismi d'azione, FIM o non-FIM. Tale caratterizzazione, secondo la definizione stessa di dispositivo medico, costituisce il criterio di inclusione di una sostanza nella categoria dei dispositivi medici o dei medicinali.

Secondo quanto definito e discusso, per "azione" si intende un effetto, mentre per meccanismo d'azione, il meccanismo d'azione "di prima istanza". L'azione pertinente, sia principale sia accessoria, sarà quindi il risultato del relativo meccanismo d'azione "di prima istanza" pertinente, sia principale sia accessorio. Tale meccanismo d'azione può essere FIM o non-FIM.

Termini e concetti correlati

È utile tenere in mente i concetti sotto riportati, dal momento che servono per stabilire il ruolo delle diverse azioni della sostanza, per identificarne i relativi meccanismi d'azione.

- *Meccanismo d'azione "di prima istanza".*
- *Meccanismo d'azione FIM e non-FIM.*
- *Destinazione d'uso / effetto terapeutico.*
- *Miglioramento delle prestazioni del dispositivo medico.*

È stato ampiamente visto che una sostanza è inquadrabile come dispositivo medico o come medicinale in base al meccanismo d'azione responsabile della sua azione principale. Per questo motivo, qualora il prodotto avesse più possibili meccanismi d'azione, è fondamentale stabilire quali debbano essere presi in considerazione (i pertinenti), e quale sia il meccanismo d'azione responsabile dell'azione principale.

Richiamiamo subito il concetto di meccanismo d'azione "di prima istanza", ovvero come il prodotto agisce sull'organismo.

Meccanismo d'azione "di prima istanza"

È la modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l'organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d'azione, indipendentemente dalla natura e dall'intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall'organismo in risposta a tale interazione. Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell'interazione con l'organismo ovvero il suo effetto e non il meccanismo d'azione "di prima istanza" della sostanza

Il meccanismo d'azione "di prima istanza" può essere FIM o non-FIM, ove per meccanismi d'azione FIM si intendono i meccanismi d'azione Farmacologico, Immunologico e Metabolico, di cui riportiamo solo la definizione generale di meccanismo d'azione farmacologico. Tra i meccanismi d'azione non-FIM si devono richiamare le definizioni di meccanismo d'azione chimico e fisico.

Meccanismo d'azione FIM

Il meccanismo d'azione farmacologico è un'interazione mirata e specifica della sostanza con un componente cellulare transmembrana o intracellulare (recettore o altro componente biologico equiparabile) tale da modificare la funzione fisiologica collegata. Questa definizione comprende anche le definizioni di meccanismo d'azione immunologico e metabolico (meccanismi d'azione FIM), che sono specifici casi in cui sono rispettivamente coinvolti il sistema immunitario o un processo metabolico.

Azione pertinente per inquadrare la sostanza come dispositivo

La definizione di "azione pertinente" della sostanza/prodotto è necessaria per l'inquadramento normativo come dispositivo medico e si collega al concetto di "destinazione d'uso" (*principal intended action*), che si trova all'interno della definizione stessa di dispositivo medico. Le azioni che devono essere considerate al fine dell'inquadramento regolatorio di un prodotto sono le azioni "cui il prodotto è destinato" che diventano quindi le azioni pertinenti per considerare un prodotto come dispositivo medico (o come medicinale) (Figura 2).

Destinazione d'uso

Il termine "destinazione d'uso" è contenuto sia nella definizione di dispositivo medico all'art.1 lettera a) della Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993 e 2007) sia tra le definizioni specifiche all'art.1 lettera g) della stessa. I termini corrispondenti nella versione originale inglese della direttiva sono *principal intended action* e *intended purpose* (Figura 2).

Il termine "destinazione" richiama il concetto di effetto terapeutico, termine già definito nel presente documento, di cui si riporta per pronto riferimento la definizione data.

Effetto terapeutico

1. Effetto derivante dal ripristino / modifica / correzione di funzioni fisiologiche alterate per ricondurle all'interno della normalità.
2. Effetto che evita una alterazione delle funzioni fisiologiche per prevenire una patologia.

Un'azione pertinente al dispositivo medico è quindi una azione che concorre alle prestazioni dichiarate del dispositivo e al raggiungimento dell'effetto terapeutico.

Dal momento che il dispositivo medico (ma anche un medicinale) deve modificare funzioni fisiologiche alterate o prevenirne un'alterazione, un meccanismo d'azione pertinente al dispositivo medico deve portare ad una modifica significativa di quelle funzioni. Meccanismi d'azione che non sono in grado di modificare funzioni fisiologiche alterate sostituendole / ripristinandole / correggendole, o non sono in grado di prevenirne l'alterazione, non possono essere meccanismi d'azione pertinenti al dispositivo medico (e neanche al medicinale), e quindi non possono essere considerati al fine di inquadrare una sostanza come dispositivo medico (o come medicinale).

Direttiva 93/42/CEE

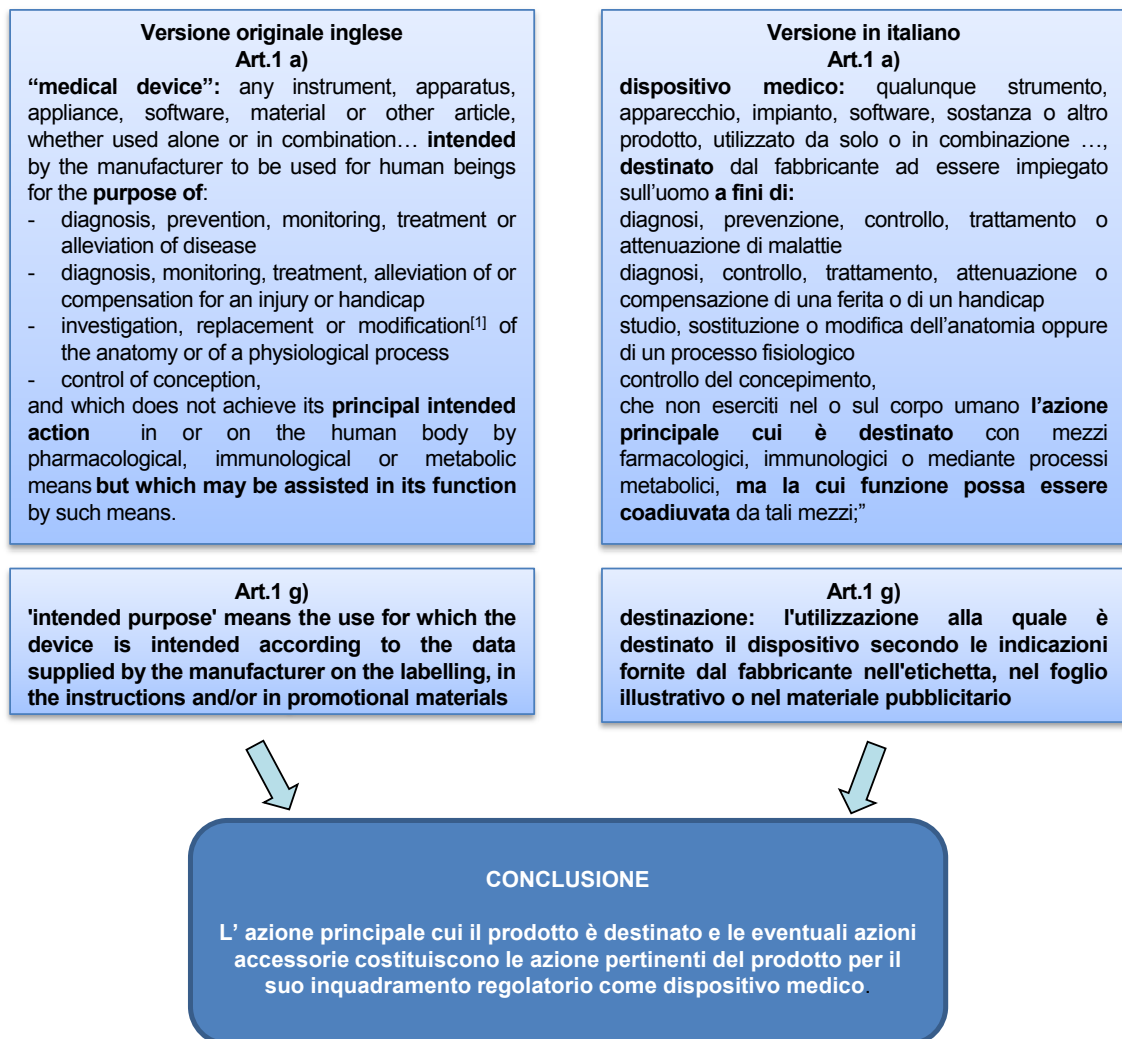


Figura 2. Definizione in inglese e in italiano di dispositivo medico e di destinazione d'uso secondo la Direttiva 93/42/CEE

Azione principale, azione accessoria e relativi meccanismi d'azione

Nella direttiva sui dispositivi medici (Unione Europea, 1993 e 2007) solo implicitamente si parla di azione pertinente, mentre sono esplicitamente citati l'azione principale e l'azione accessoria del prodotto, attribuendo al meccanismo d'azione ad esse correlato il fulcro della distinzione tra dispositivo medico e medicinale.

Un dispositivo medico deve infatti esplicitare la sua azione principale per l'uso cui è destinato (*principal intended action* / destinazione d'uso) con meccanismo d'azione non-FIM e può presentare eventualmente anche una ulteriore azione rispetto a quella principale. Tale azione viene definita “accessoria”, e ha lo scopo di migliorare le prestazioni del dispositivo medico e di

ottimizzare l'applicazione e l'uso dello stesso. Per miglioramento delle prestazioni del dispositivo si intende ad esempio una maggiore facilità di applicazione dello stesso da parte dell'utente/paziente, con una conseguente riduzione dei possibili fastidi derivanti dall'applicazione o uso di esso (esempio: impiego di cateteri urinari lubrificati con lidocaina).

Quando il prodotto esplica le sue prestazioni tramite meccanismi d'azione sia non-FIM che FIM, è importante "valutare" l'apporto dei diversi meccanismi d'azione alle prestazioni rivendicate tale da stabilire quale sia il meccanismo dell'azione principale e quale accessorio, proprio perché ciò determinerà l'applicabilità della Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993 e 2007) o della Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001 e 2004b).

Si nota però che né la Direttiva 93/42/CEE né la linea guida MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009), definiscono mai i termini "azione principale" o "azione accessoria". La MEDDEV sopra citata dà solo degli esempi delle diverse relazioni che possono esistere tra la parte "dispositivo" e la parte "medicinale" in un prodotto che contiene sia un dispositivo che un medicinale.

Le possibili combinazioni sono:

1. un prodotto in cui la parte dispositivo serve da erogatore della parte medicinale e le due parti sono separate o separabili;
2. un prodotto in cui la parte dispositivo serve da erogatore del medicinale ma le due parti sono integralmente unite;
3. un dispositivo che contiene, quale sua parte integrante, una sostanza medicinale che esplica una azione accessoria a quella del dispositivo.

1. Un prodotto in cui la parte dispositivo serve da erogatore della parte medicinale e le due parti sono separate o separabili

Oltre alla definizione stessa di dispositivo medico, già vista, che riconduce al meccanismo d'azione responsabile dell'azione principale del dispositivo secondo la sua destinazione d'uso, la Direttiva 93/42/CEE dice all'art.1, punto 3 (Unione Europea, 1993) che "qualsiasi dispositivo destinato a somministrare una sostanza considerata un medicinale" deve essere inquadrato come dispositivo medico e regolamentato secondo la Direttiva 93/42/CEE. Si riporta la versione inglese dei punti segnalati.

Amended Directive 93/42/EEC, Art.1

3. Where a device is intended to administer a medicinal product within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC, that device shall be governed by this Directive, without prejudice to the provisions of Directive 2001/83/EC with regard to the medicinal product.

2. Un prodotto in cui la parte dispositivo serve da erogatore del medicinale ma le due parti sono integralmente unite

Diversa è la situazione qualora il dispositivo e il medicinale "siano integralmente uniti in un solo prodotto destinato ad essere utilizzato esclusivamente in tale associazione e non possa essere riutilizzato", in questo caso il dispositivo diventa il contenitore primario del medicinale e deve essere regolamentato secondo la Direttiva 2001/83/CE (Unione Europea, 2001 e 2004b).

Amended Directive 93/42/EEC, Art.1

3. ...If, however, such a device is placed on the market in such a way that the device and the medicinal product form a single integral product which is intended exclusively for use in the given combination and which is not reusable, that single product shall be governed by Directive 2001/83/EC. The relevant essential requirements of Annex I to this Directive shall apply as far as safety and performance-related device features are concerned.

3. *Un dispositivo che contiene, quale sua parte integrante una sostanza medicinale che esplica una azione accessoria a quella del dispositivo*

Per ultimo, all'art 1, punto 4 la Direttiva 93/42/CEE descrive la regolamentazione del dispositivo che incorpora come parte integrante una sostanza medicinale con azione accessoria.

Amended Directive 93/42/EEC, Art.1

4. *Where a device incorporates, as an integral part, a substance which, if used separately, may be considered to be a medicinal product within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC and which is liable to act upon the body with action ancillary to that of the device, that device shall be assessed and authorized in accordance with this Directive.*

Chiave di discernimento tra il dispositivo e il medicinale

All'art. 1, punto 5 la Direttiva 93/42/CEE specifica i prodotti a cui la direttiva stessa non si applica, e in particolare alla lettera c) descrive come discernere tra un dispositivo e un medicinale considerando il meccanismo d'azione principale.

Amended Directive 93/42/EEC, Art.1

5. *This Directive shall not apply to:*

(c) medicinal products covered by Directive 2001/83/EC. In deciding whether a product falls under that Directive or this Directive, particular account shall be taken of the principal mode of action of the product.

Da quanto detto sopra, si evince che l'azione principale è quell'azione necessaria e sufficiente per conferire al prodotto le prestazioni rivendicate, in relazione alla destinazione d'uso, ovvero per raggiungere l'effetto terapeutico dichiarato. Il meccanismo d'azione principale è quel meccanismo d'azione "di prima istanza" che sottende all'azione principale.

È possibile che un'altra azione si possa aggiungere all'azione principale del prodotto per migliorarne e completarne le prestazioni. Tale azione aggiuntiva non permette da sola al prodotto di raggiungere l'effetto dichiarato, pur concorrendo alla efficacia, sicurezza e prestazione dello stesso. La Direttiva 93/42/CEE definisce questo tipo di azione come azione accessoria.

L'azione accessoria può essere anche raggiunta mediante una sostanza con meccanismo d'azione FIM.

Discussione

Da quanto visto sopra emerge che non tutte le azioni esplicabili da un dispositivo medico sono pertinenti al suo inquadramento nell'ambito della Direttiva 93/42/CEE, ma solo quelle funzionali alla sua destinazione d'uso, "secondo le indicazioni fornite dal fabbricante nell'etichetta, nel foglio illustrativo o nel materiale pubblicitario" del prodotto. Le indicazioni fornite con il prodotto (*claims*) infatti rispecchiano le azioni e i relativi meccanismi d'azione, come riportato dalla MEDDEV 2.1/3 rev 3: "*The claims made for a product, in accordance with its method of action may, in this context, represent an important factor for its qualification as a medical device*".

Tra le azioni pertinenti, l'azione principale è il fulcro per la valutazione di un prodotto da un punto di vista regolatorio. La Direttiva 93/42/CEE stessa indica infatti che un prodotto può essere considerato dispositivo medico in base alla natura del meccanismo d'azione responsabile dell'azione principale.

Per un dispositivo medico, infatti, il meccanismo d'azione principale deve essere di tipo non-FIM, in caso contrario dovrebbe essere applicata la Direttiva 2001/83/CE. Se il meccanismo

d'azione principale che determina l'azione principale del prodotto è sostenuto da un'azione accessoria, è necessario verificare il meccanismo d'azione di quest'ultima. Nel caso in cui il meccanismo che dà luogo all'azione accessoria sia di tipo FIM, ciò farebbe ricadere il prodotto ancora nell'ambito della direttiva sui dispositivi medici e risulterebbe di applicazione la Regola 13 dell'allegato IX della stessa.

Si riepilogano di seguito le caratteristiche delle azioni pertinenti, principali e accessorie per un dispositivo medico (Tabella 17).

Tabella 17. Caratteristiche delle azioni pertinenti, principali e accessorie per un dispositivo medico

Tipo di azione del dispositivo medico	Caratteristiche
Azione pertinente per un dispositivo medico	<ul style="list-style-type: none"> - modifica funzioni fisiologiche alterate / ne previene l'alterazione - conferisce al prodotto le prestazioni rivendicate - può essere principale o accessoria - se è principale deve avere meccanismo d'azione non-FIM - se è accessoria può avere meccanismo d'azione FIM
Azione principale* del prodotto	<ul style="list-style-type: none"> - modifica funzioni fisiologiche alterate / previene che si alterino funzioni fisiologiche - è necessaria per raggiungere le prestazioni dichiarate - è sufficiente per raggiungere le prestazioni dichiarate - può non essere sufficiente per ottimizzare le prestazioni del prodotto - il suo meccanismo d'azione principale deve essere non-FIM
Azione accessoria* del dispositivo medico	<ul style="list-style-type: none"> - è un'azione di supporto all'azione principale - modifica funzioni fisiologiche alterate / previene che si alterino funzioni fisiologiche - non è necessaria per raggiungere l'effetto terapeutico rivendicato - contribuisce ad ottimizzare le prestazioni del prodotto - il suo meccanismo d'azione è di tipo FIM

* Sia l'azione principale che l'azione accessoria sono pertinenti al dispositivo medico

Definizioni proposte

Dalla discussione derivano le seguenti definizioni (Tabella 18).

Azione pertinente per un dispositivo medico: effetto provocato dalla sostanza sull'organismo che concorre all'effetto terapeutico dichiarato secondo le indicazioni (la destinazione d'uso) del prodotto.

Meccanismo d'azione pertinente del dispositivo medico: il meccanismo d'azione "di prima istanza" responsabile dell'azione pertinente del prodotto.

Azione principale del prodotto: effetto esercitato dal prodotto sull'organismo necessario e sufficiente per raggiungere l'effetto terapeutico rivendicato.

Meccanismo d'azione principale del prodotto: il meccanismo d'azione "di prima istanza" responsabile dell'azione principale del prodotto.

Azione accessoria del dispositivo medico: effetto esercitato dal prodotto sull'organismo che non completa l'azione principale per ottimizzarne le prestazioni, ma non necessario per raggiungere le stesse.

Meccanismo d'azione accessorio del prodotto: meccanismo d'azione “di prima istanza” responsabile dell'azione accessoria del prodotto.

Tabella 18. Scheda della definizione

Titolo del paragrafo	Approfondimenti di ciascun paragrafo
Termine da definire	Azione pertinente per un dispositivo medico Azione principale del prodotto Azione accessoria del prodotto
Scopo della definizione	Lo scopo di queste definizioni è dare dei criteri per identificare le azioni responsabili delle prestazioni del prodotto secondo la sua destinazione d'uso (<i>principal intended action</i>). Queste sono le azioni pertinenti del prodotto. Successivamente si intende dare degli strumenti per poter valutare l'azione principale del prodotto e l'eventuale azione accessoria, per poter risalire ai relativi meccanismi d'azione, FIM o non-FIM. Tale caratterizzazione, secondo la definizione stessa di dispositivo medico, costituisce la base per l'inquadramento di una sostanza/prodotto quale dispositivo medico o medicinale.
Concetti correlati	Meccanismo d'azione “di prima istanza” Meccanismo d'azione FIM e non-FIM Destinazione d'uso / effetto terapeutico Miglioramento delle prestazioni del dispositivo medico
Bibliografia	Direttiva 93/42/CEE e successive modifiche
Definizione proposta	<i>Azione pertinente per un dispositivo medico</i> : effetto provocato dalla sostanza sull'organismo che concorre all'effetto terapeutico dichiarato secondo la destinazione d'uso del prodotto. <i>Meccanismo d'azione pertinente del dispositivo medico</i> : il meccanismo d'azione “di prima istanza” responsabile di un'azione pertinente del prodotto. <i>Azione principale del prodotto</i> : effetto esercitato dal prodotto sull'organismo necessario e sufficiente per raggiungere l'effetto terapeutico rivendicato <i>Meccanismo d'azione principale del prodotto</i> : il meccanismo d'azione “di prima istanza” responsabile dell'azione principale del prodotto. <i>Azione accessoria del dispositivo medico</i> : effetto esercitato dal prodotto sull'organismo che ne completa l'azione principale, importante per ottimizzarne le prestazioni, ma non necessario per raggiungere le stesse. <i>Meccanismo d'azione accessorio del prodotto</i> : meccanismo d'azione “di prima istanza” responsabile dell'azione accessoria del prodotto.

TERMINE 13

LA REGOLA 13 NELL'AMBITO DEI DISPOSITIVI MEDICI

Analisi della Regola 13

Come già visto, la differenza principale tra un medicinale e un dispositivo medico è il meccanismo d'azione: dalla definizione di medicinale (Unione Europea, 2004b) una sostanza deve esplicitare il suo effetto terapeutico mediante un meccanismo d'azione FIM; dalla definizione di dispositivo medico (Unione Europea, 2007) una sostanza deve svolgere la sua azione terapeutica principale mediante un meccanismo d'azione non-FIM, anche se è prevista la presenza di una sostanza che agisca con un meccanismo FIM per coadiuvarne l'effetto in modo accessorio.

La Regola 13 dell'Allegato IX della Direttiva 93/42/CEE (Unione Europea, 1993 e 2007) descrive infatti la situazione in cui l'effetto di un dispositivo medico sia coadiuvato dall'azione di una sostanza medicinale.

Lo scopo della presente analisi è chiarire i concetti enunciati dalla Regola 13 per poterne valutare la applicabilità in caso di dispositivi medici contenenti sostanze che possono avere meccanismi d'azione non-FIM o FIM.

Regola 13

La Regola 13 è una regola speciale di classificazione dei dispositivi medici che prevede la classificazione in classe III per un dispositivo medico contenente una sostanza medicinale, al contrario delle altre regole ove l'attribuzione della classe di rischio si basa sul tempo di permanenza del dispositivo sul sito d'azione o sull'invasività.

Nella Regola 13 si identificano tre concetti costitutivi che vengono di seguito evidenziati:

“Tutti i dispositivi che comprendono come parte integrante una sostanza la quale, qualora utilizzata separatamente,

- *possa essere considerata un medicinale ai sensi dell'articolo 1 della direttiva 2001/83/CE e che*
 - *possa avere un effetto sul corpo umano*
 - *con un'azione accessoria a quella del dispositivo*
- rientrano nella classe III. “

Il concetto di “parte integrante” è chiarito dalla MEDDEV 2.1/3 rev3 (European Commission, 2009): *A medical device incorporates a medicinal substance as an integral part, ..., if and only if the device and the substance are physically or chemically combined at the time of administration (i.e. use, implantation, application etc) to the patient.* In altre parole, questo significa che il dispositivo e il medicinale devono essere parte dello stesso prodotto finito e applicati / somministrati contemporaneamente.

Nel paragrafo successivo si puntualizza che una sostanza chimica utilizzata insieme alla sostanza dispositivo non è necessariamente una sostanza medicinale:

It should be noted that the mere coating of a product with a chemical does not imply that the chemical is a medicinal substance. For example, hydroxyapatite, frequently used as coating for orthopaedic and dental implants, is not considered a medicinal substance. Other coatings which are in use and which are not medicinal substances are hydromers and phosphorylcholines.

Fatte queste premesse si procede all'analisi dei tre concetti fondamentali della Regola 13.

Sostanza la quale possa essere considerata un medicinale

Per una corretta applicazione della Regola 13 (Unione Europea, 2007) è necessario riconsiderare la definizione di medicinale ai sensi dell'art.1 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche (Unione Europea, 2004b):

Medicinale:

- ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane. (*Aspetto formale*).
- ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica. (*Aspetto funzionale*).

Due sono gli aspetti che vanno considerati per definire una sostanza come medicinale.

Secondo l'*aspetto formale* della definizione sopra riportata, una sostanza medicinale presente all'interno del dispositivo medico deve essere specificatamente indicata dal fabbricante e deve avere ben delineato l'ambito d'azione, peraltro accessorio a quello del dispositivo. L'*aspetto formale* del medicinale comporta inoltre che la sostanza medicinale aggiunta al dispositivo debba essere presentata per le sue proprietà curative o profilattiche.

L'*aspetto funzionale* della definizione di medicinale dice quali caratteristiche deve avere una "sostanza perché possa essere considerata un medicinale" e in particolare che:

- una sostanza medicinale deve ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, e cioè deve raggiungere un effetto terapeutico,
- e il meccanismo d'azione con cui tale effetto è raggiunto deve essere FIM.

Le Direttive europee sui medicinali e sui dispositivi medici indicano che "ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche" vuol dire esercitare un effetto terapeutico sull'uomo. La Corte di Giustizia Europea sottolinea che esercitare un effetto terapeutico significa modificare in maniera apprezzabile, ovvero significativa, le funzioni fisiologiche pertinenti e precisa che tale risultato deve essere ottenuto alla dose di prodotto somministrata (Comunità Europee. Corte di Giustizia, 2009c).

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la Corte di Giustizia Europea constata che una sostanza può essere considerata "medicinale per funzione" solo se è stato accertato in maniera esplicita, in base alle conoscenze scientifiche attuali, che la sostanza ha un meccanismo d'azione FIM.

Vale la pena ricordare che per "meccanismo d'azione" si intende il tipo di interazione che avviene tra sostanza e organismo, come definito precedentemente con il termine:

Meccanismo d'azione "di prima istanza", la modalità principale diretta attraverso cui una sostanza interagisce con l'organismo vivente quando entra in contatto con il suo sito d'azione, indipendentemente dalla natura e dall'intensità delle reazioni biochimiche messe in atto dall'organismo in risposta a tale interazione. Tali reazioni infatti costituiscono le conseguenze dell'interazione con l'organismo ovvero il suo effetto e non il meccanismo d'azione "di prima istanza" della sostanza.

Sotto sono riportati alcuni esempi di valutazione di sostanze medicinali per funzione da parte della Corte di Giustizia Europea. Le sentenze sono citate in italiano o in inglese ove non vi è una traduzione ufficiale in italiano.

- Causa C 140/07 (Monacolina) (Comunità Europee. Corte di Giustizia, 2009a)
 "...Per stabilire poi se un prodotto sia compreso nella definizione di medicinale per funzione, le autorità nazionali, che agiscono sotto il controllo del giudice, devono decidere *caso per caso*, tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, tra le quali, in particolare, la composizione, le proprietà farmacologiche quali risultano allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, le modalità d'uso (sentenze HLH Warenvertrieb e Orthica, punto 51, nonché Commissione/Germania, punto 55)".

- Causa C 27/08 (Comunità Europee. Corte di Giustizia, 2009b)
Punto 19: “Ne consegue che non può essere sistematicamente qualificato come medicinale per funzione qualsiasi prodotto che contenga sostanze aventi effetti fisiologici senza che l’amministrazione competente proceda, con la dovuta diligenza, ad una valutazione “caso per caso” del singolo prodotto, tenendo conto, segnatamente, delle proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche che lo caratterizzano, quali possono essere stabilite allo stato attuale delle conoscenze scientifiche (sentenza Hecht-Pharma, cit., punto 40)”.
- Causa C 88/07 (Comunità Europee. Corte di Giustizia, 2009c)

Point 72: In order to determine whether a product falls under the definition of medicinal product by function within the meaning of Directive 2001/83, the national authorities, subject to review by the courts, must decide on a CASE-BY-CASE BASIS, taking account of all the characteristics of the product, in particular its composition, its pharmacological, immunological and/or metabolic properties, to the extent to which they can be established in the present state of scientific knowledge, the manner in which it is used, the extent of its distribution, its familiarity to consumers and the risks which its use may entail (HLH Warenvertrieb and Orthica, paragraph 51; Commission v Germany, paragraph 55, and Case C 140/07 Hecht-Pharma [2009] ECR I0000, paragraph 32).

Point 74: However, the mere fact that one or more medicinal herbs are among the constituents of a product is not sufficient to permit the conclusion that the product contributes to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis, within the meaning of Article 1(2)(b) of Directive 2001/83.

Point 75: It is possible that, having regard, in particular, to the small amount of the active substance contained in it and/or the manner in which it is used, a product based on medicinal herbs will have no effect on physiological functions or that its effects will not suffice for it to be a medicinal product by function (see, by analogy, as regards preparations containing vitamins or minerals, Commission vs Austria, paragraph 63; see also, to that effect, Hecht-Pharma, paragraph 42). In that regard, the Court has held that substances which, while having an effect on the human body, do not significantly affect the metabolism and thus do not strictly modify the way in which it functions should not be classified as medicinal products by function (see Commission v Germany, paragraph 60, and Hecht-Pharma, paragraph 41).

In sintesi, la Corte di Giustizia Europea decreta che l’unica valutazione possibile è quella *caso per caso*, tenendo conto che

- una sostanza può essere considerata “medicinale per funzione” solo se è stato accertato in maniera esplicita, in base allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, che la sostanza ha un meccanismo d’azione FIM
- il dosaggio di medicinale contenuto all’interno del prodotto deve modificare significativamente le funzioni fisiologiche (o prevenirne l’alterazione significativa), ovvero svolgere un effetto terapeutico (vedi paragrafo successivo).

Sostanza medicinale che all’interno del dispositivo possa avere un effetto sul corpo umano

La sostanza medicinale contenuta all’interno del dispositivo medico deve “poter avere un effetto sul corpo umano” affinché la Regola 13 sia applicabile, ovvero il medicinale che fa parte integrante del dispositivo deve essere di qualità e quantità tale da esercitare un effetto terapeutico sull’uomo.

All’uopo si richiama la definizione già discussa per “effetto terapeutico”.

Effetto terapeutico

1. Effetto derivante dal ripristino / modifica / correzione di funzioni fisiologiche alterate per ricondurle all’interno della normalità.

2. Effetto che evita un'alterazione delle funzioni fisiologiche per prevenire una patologia.

Sostanza medicinale che abbia un'azione accessoria a quella del dispositivo

La Regola 13 prevede il caso specifico di un dispositivo medico che contiene, come parte integrante, una sostanza medicinale “con un'azione accessoria a quella del dispositivo”. In tal modo la Regola 13 ricalca la definizione di dispositivo medico in cui si dice che l'azione principale del dispositivo non deve esplicitarsi con mezzi FIM, ma può essere assistita da questi mezzi.

Perché la Regola 13 sia applicabile, è necessario dimostrare che l'effetto della sostanza medicinale sia un effetto accessorio all'effetto terapeutico del dispositivo medico; tale dimostrazione deve essere necessariamente condotta caso per caso. Si richiama di seguito la definizione di azione accessoria.

Azione accessoria del dispositivo medico: effetto esercitato dal prodotto sull'organismo che non completa l'azione principale, importante per ottimizzarne le prestazioni, ma non necessario per raggiungere le stesse.

Discussione

L'applicazione della Regola 13 comporta l'analisi di tre concetti principali richiamati dalla Regola stessa: il concetto di “sostanza che possa essere considerata un medicinale, ai sensi della Direttiva 2001/83/CE”, il concetto di “effetto sull'uomo”, e il concetto di “azione accessoria a quella del dispositivo”. Perché una sostanza possa essere considerata un “medicinale”, la Corte di Giustizia Europea richiede che tale sostanza, nelle quantità contenute all'interno di un prodotto, sia in grado di modificare significativamente le funzioni fisiologiche mediante un meccanismo d'azione FIM esplicitamente dimostrato (Comunità Europee. Corte di Giustizia, 2009c). Tali concetti valgono per qualsiasi sostanza, sia essa una molecola di sintesi o una sostanza complessa di origine vegetale.

Da quanto abbiamo visto circa l'azione principale e accessoria di un prodotto, possiamo immaginare un dispositivo medico classificato secondo la Regola 13 come costituito da:

1. componenti aventi l'azione principale esercitata tramite meccanismi d'azione non-FIM
2. componenti aventi un'azione accessoria esercitata tramite meccanismi d'azione FIM.

Il prodotto costituito dai soli componenti aventi meccanismo d'azione non-FIM raggiunge la prestazione dichiarata e, per migliorarne le prestazioni, si inseriscono altri componenti con meccanismo d'azione FIM opportunamente dimostrato.

Come enunciato dall'ultimo punto della Regola 13, l'effetto raggiunto mediante meccanismo d'azione FIM non può essere l'effetto principale del prodotto, bensì deve essere un effetto accessorio in quanto la definizione stessa di dispositivo medico dice che esso può essere “coadiuvato” da azioni raggiunte mediante meccanismi FIM, mentre la sua azione principale deve essere sempre svolta con meccanismi d'azione non-FIM (altrimenti la sostanza dovrebbe essere inquadrata come medicinale).

In sintesi, per mostrare la corretta applicazione della Regola 13, dovrà essere dimostrato che la sostanza medicinale facente parte integrante del dispositivo medico:

1. presa singolarmente, deve raggiungere un effetto sull'uomo mediante un meccanismo FIM dimostrato
2. deve spiegare all'interno del dispositivo medico, utilizzato secondo le indicazioni d'uso, un effetto terapeutico sull'uomo e quindi deve essere presente in quantità sufficiente e necessaria per spiegare tale effetto
3. ha il suo effetto, raggiunto con meccanismo d'azione FIM, accessorio a quello del dispositivo.

Sia i documenti legali (Corte di Giustizia Europea, 2009) che le linee guida di riferimento (European Commission, 2009) sottolineano che l'applicabilità della Regola 13 ad un prodotto debba essere valutata caso per caso e ciò in funzione delle molteplici variabili che vanno considerate per definire la sostanza principale come dispositivo medico e la sostanza accessoria come medicinale.

In ultimo, una volta stabilita l'azione accessoria della sostanza medicinale, questa va chiaramente dichiarata nella composizione e nella descrizione del dispositivo medico predisposte dal fabbricante nella documentazione tecnica di prodotto.

La presenza di un medicinale, già registrato, nel dispositivo facilita le verifiche da parte degli Enti e delle Autorità competenti, anche se non è un elemento necessario. In caso la sostanza ad azione FIM non sia registrata quale medicinale, sarà necessario fornire le "prove" che ne dimostrino le caratteristiche di "medicinale". È chiaro che tali prove costituirebbero praticamente un dossier di registrazione come nuovo medicinale secondo il Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (Italia, 2006).

Albero decisionale sull'applicabilità della Regola 13

Il presente albero decisionale (Figura 3) parte dalla valutazione di una sostanza a possibile azione FIM presente all'interno di un prodotto classificato come dispositivo medico per valutare l'applicabilità della Regola 13 a tale prodotto.

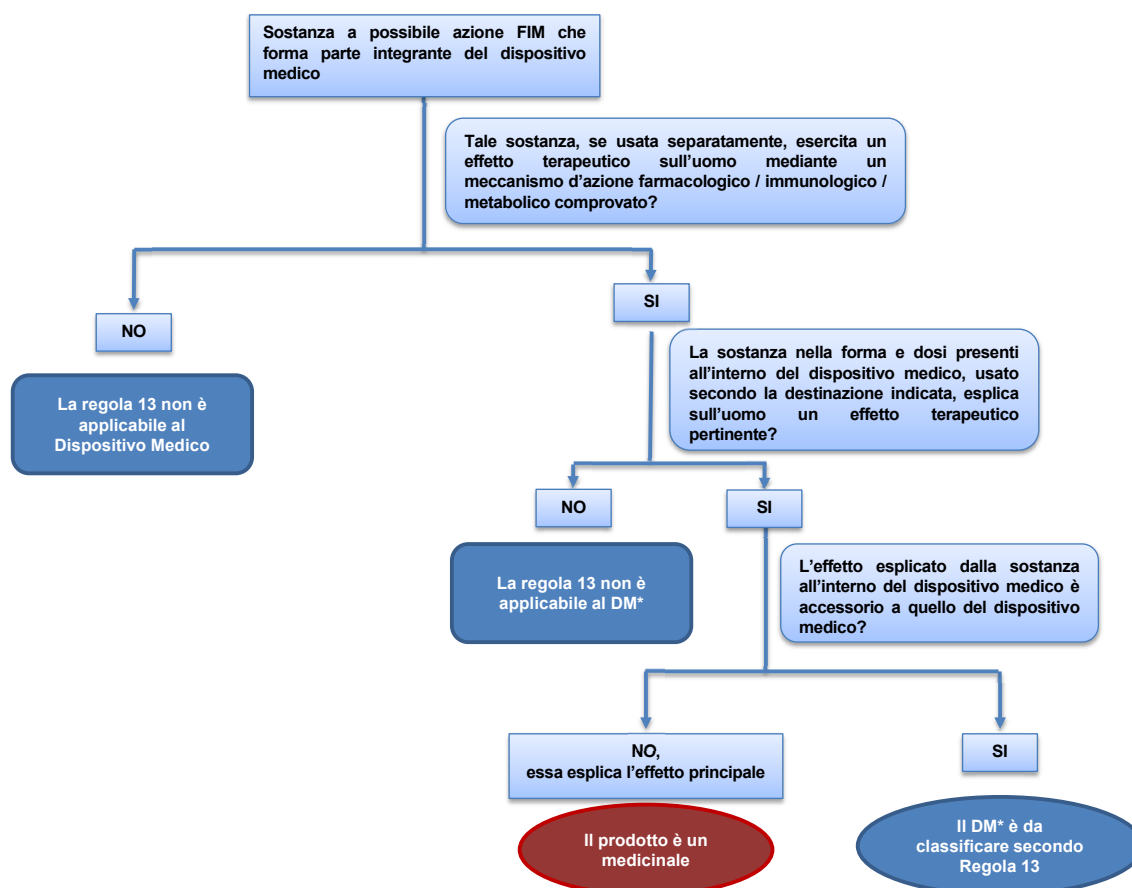


Figura 3. Albero decisionale sull'applicabilità della Regola 13 ad un prodotto

BIBLIOGRAFIA

- Canada. Health Canada Drug. *Medical Device. Combination Product. Revised Policy, 2006.*
- Cannon WB. Organization for Physiological Homeostasis. *Physiological Reviews.* 1929;9:399-431.
- Cannon WB. *The Wisdom of the Body.* New York: WW Norton; 1932.
- Comunità Europee. Corte di Giustizia (a). *Causa C 140/07.* (Monacolina) Hecht-Pharma GmbH contro Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg. Sentenza della Corte (Sezione I) n. 140 del 15 gennaio 2009. Disponibile all'indirizzo: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:62007J0140:IT:HTML; ultima consultazione 03/10/2012.
- Comunità Europee. Corte di Giustizia (b). *Causa C 27/08.* BIOS Naturprodukte GmbH contro Saarland. Sentenza della Corte (Sezione V) del 30 aprile 2009. Disponibile all'indirizzo: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:153:0010:0011:IT:PDF; ultima consultazione 03/10/2012.
- Comunità Europee. Corte di Giustizia (c). *Causa C-88/07.* Commissione delle Comunità europee contro Regno di Spagna. Sentenza della Corte (Sezione I) del 5 marzo 2009. Disponibile all'indirizzo: eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:102:0003:0004:IT:PDF; ultima consultazione 03/10/2012.
- Council of Europe. Partial Agreement in the Social and Public Health Field. *Homeostasis, a model to distinguish between foods (including food supplements) and medicinal products.* 07 febbraio 2008. Disponibile all'indirizzo: www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/Homeostasis%20%282%29.pdf; ultima consultazione 03/10/2012.
- Devoto G, Oli G. *Il Devoto-Oli, Vocabolario della lingua italiana 2007.* Milano: Le Monnier; 2007.
- Elmhurst College. Virtual Chembook. *Introduction to Drug Action.* Disponibile all'indirizzo: www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/650drugs.html; ultima consultazione 03/10/2012.
- Encyclopædia Britannica, Science and Technology. Disponibile all'indirizzo: www.britannica.com; ultima consultazione 03/10/2012.
- European Commission. *Medical Devices: Guidance document-Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, ad an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative.* MEDDEV 2.1/3 rev3 - 12.2009. Disponibile all'indirizzo: ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf; ultima consultazione 03/10/2012.
- Fowler HW, Fowler FG, Murray JAH. *The concise Oxford dictionary of current English.* Oxford: Clarendon Press; 1964.
- Garzanti Dizionario on line. Termine "accessorio". Disponibile all'indirizzo: <http://garzantilinguistica.sapere.it/it/dizionario/it/cerca?q=accessorio&commit=%C2%A0>; ultima consultazione 03/10/2012.
- Garzanti Enciclopedia on line. Disponibile all'indirizzo: www.sapere.it/sapere/enciclopedia.html; ultima consultazione 03/10/2012.
- Global Harmonization Task Force (GHTF). Voluntary working group for international harmonization in the regulation of medical devices. *Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device Study Group 1.* Final Document GHTF/SG1/N071:2012. May 16th, 2012.
- Goodman & Gilman. *Le Basi Farmacologiche della terapia.* 11° edizione, McGraw-Hill Italia. 2006.
- Holliger MA. *Introduction to pharmacology.* New York: Taylor & Francis Group; 2003.

- Italia. Decreto Legislativo 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. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 142, 21 giugno 2006.
- Italia. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 54 del 6 marzo 1997.
- Italia. Decreto Legislativo 25 gennaio 2010, n. 37. Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 60 del 13 marzo 2010.
- Italia. Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178. Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n.139 del 15 giugno 1991.
- Levine RR. *Farmacologia. Azioni e reazioni dei farmaci*. Roma: Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali (EMSI); 2006.
- Levine RR. *Levine's Pharmacology. Drug Actions and Reactions*. Oxon, UK: Taylor & Francis Group; 2005.
- Merriam-Webster on line Dictionary. Disponibile all'indirizzo: www.merriam-webster.com; ultima consultazione 03/10/2012.
- Merriam-Webster on line. Encyclopædia Britannica Concise. Termine "metabolism". Disponibile all'indirizzo: www.merriam-webster.com/concise/metabolism; ultima consultazione 03/10/2012.
- Pascuzzo - Lima C. *Farmacología Básica*. Pascuzzo- Lima Editore; 2008.
- Pontieri GM. *Patologia generale e fisiopatologia generale*. Padova: Piccin-Nuova Libreria; 2007.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Fowler RJ. *Farmacologia*. Milano: Elsevier Masson; 2008.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Fowler RJ. *Farmacologia*. Milano: Elsevier Masson; 2012.
- Sabatini F, Coletti V. *Dizionario della Lingua Italiana*. Milano: Rizzoli Larousse; 2004.
- Silvestroni P. *Fondamenti di Chimica*. Milano: Masson editoriale Veschi; 1992.
- Sompayrac L. *How the immune system works*. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2008.
- Taber CW, Clayton LT. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. Philadelphia: Davis Co. Ed; 1973.
- Treccani.it, L'Enciclopedia Italiana. Vocabolario on line. Termine "fisiologia". Disponibile all'indirizzo: <http://www.treccani.it/vocabolario/fisiologia/>; ultima consultazione 03/10/2012.
- Treccani.it, L'Enciclopedia Italiana. *Malattie* in Enciclopedia delle Scienze Sociali di Grmek MD (1996) Capitolo "Il modello medico, il vissuto personale e il significato sociale". Disponibile all'indirizzo: [www.treccani.it/enciclopedia/malattie_\(Enciclopedia_delle_Scienze_Sociali\)](http://www.treccani.it/enciclopedia/malattie_(Enciclopedia_delle_Scienze_Sociali)) ; ultima consultazione 03/10/2012.
- Treccani.it, L'Enciclopedia Italiana. Enciclopedia on line. Termine "omeostasi". Disponibile all'indirizzo: www.treccani.it/enciclopedia/omeostasi; ultima consultazione 03/10/2012
- Unione Europea (2004a). Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L136/85, 30 aprile 2004.
- Unione Europea (2004b). Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L.136/34, 30 aprile 2004.

- Unione Europea. Direttiva 2001/83/CE del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L311/67, 28 novembre 2001.
- Unione Europea. Direttiva 65/65/CEE del Consiglio del 26 gennaio 1965, per il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. P 022 del 9 febbraio 1965.
- Unione Europea. Direttiva 75/319/CEE del Consiglio del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 147 del 9 giugno 1975.
- Unione Europea. Direttiva 83/570/CEE del Consiglio del 26 ottobre 1983 che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* n. L 332 del 28 novembre 1983.
- Unione Europea. Direttiva 87/21/CEE del Consiglio del 22 dicembre 1986 che modifica la direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* n. L 015 del 17 gennaio 1987.
- Unione Europea. Direttiva 93/42/CEE del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* n. L 169 del 12 luglio 1993.
- Unione Europea. Direttiva n. 47/2007 del 5 settembre 2007 che modifica la direttiva 90/385/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, la direttiva 93/42/CEE del Consiglio concernente i dispositivi medici, e la direttiva 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 247 del 21 settembre 2007.
- Wikman A, Marklund S, Alexanderson K. Illness, disease, and sickness absence: an empirical test of differences between concepts of ill health. *Journal of Epidemiology Community Health* 2005;59:450-4.

APPENDICE

Cronologia delle definizioni di medicinale e di dispositivo medico

Tabella A1. Definizioni di medicinale dalle Direttive europee e i relativi Decreti di recepimento in Italia

Direttive europee/ recepimento in Italia	Definizione inglese	Definizione italiana
Direttiva 65/65/CEE	<p><i>Medicinal product: Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals.</i></p> <p><i>Any substance or combination of substances which may be administered to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings or in animals is likewise considered a medicinal product.</i></p> <p>Si enuncia solo lo scopo del medicinale senza specificarne il meccanismo d'azione.</p>	<p>Medicinale: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.</p> <p>Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale.</p>
Recepita in Italia con DL. vo 1991, n. 178		<p>“Ai fini del presente decreto è da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale”.</p> <p>Si enuncia solo lo scopo del medicinale senza specificarne il meccanismo d'azione.</p>
Direttiva 2001/83/CE *	<p><i>Medicinal product: Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings.</i></p> <p><i>Any substance or combination of substances which may be administered to human beings with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings is likewise considered a medicinal product.</i></p>	<p>Medicinale: ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane.</p> <p>Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo è altresì considerata medicinale.</p>

segue

continua

Direttive europee/ recepimento in Italia	Definizione inglese	Definizione italiana
Direttiva 2004/27/CE **	<p><i>Medicinal product</i></p> <p><i>(a) Any substance or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings; or</i></p> <p><i>b) Any substance or combination of substances which may be used in or administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action, or to making a medical diagnosis."</i></p> <p>Si caratterizza il medicinale non solo per la sua presentazione ma anche per la sua capacità di modificare le funzioni fisiologiche con uno specifico meccanismo d'azione: farmacologico, immunologico o metabolico.</p>	<p>Medicinale</p> <p>a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; o</p> <p>b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica."</p>
Recepita in Italia con DL.vo 219/2006		<p>Medicinale: ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane (aspetto formale)</p> <p>ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica (aspetto funzionale)</p>

* Prima degli emendamenti del 2004 nella definizione ancora non compare il meccanismo d'azione del medicinale come elemento fondamentale per la classificazione del prodotto. Quindi, nonostante fosse già uscita la direttiva sui DM, la definizione del medicinale non istituiva ancora la complementarietà del meccanismo d'azione tra dispositivo e medicinale. Viene scorporato l'animale, in quanto uscirà la direttiva per i medicinali veterinari.

** Al punto 7 dei "considerando" in premessa alla direttiva si dice: "A seguito, in particolare, dei progressi scientifici e tecnici, occorrerebbe chiarire le definizioni e l'ambito d'applicazione della direttiva 2001/83/CE in modo da conseguire un livello elevato di requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso umano. Al fine di tener conto, da un lato, della comparsa di nuove terapie e, dall'altro, del numero crescente dei prodotti detti «di frontiera» tra il settore dei medicinali e gli altri settori, occorrerebbe modificare la definizione di «medicinale» per evitare dubbi sulla normativa da applicare qualora un prodotto corrisponda pienamente alla definizione di medicinale, ma eventualmente anche alla definizione di altri prodotti regolamentati. Tale definizione dovrebbe specificare il tipo di azione che il medicinale può esercitare sulle funzioni fisiologiche. Questa enumerazione di azioni renderà possibile inoltre coprire medicinali quali la terapia genica e i radiofarmaci, nonché taluni medicinali per uso topico. Tenuto conto inoltre delle caratteristiche della normativa farmaceutica, occorre prevederne l'applicazione. Al medesimo scopo di chiarire le possibili situazioni, qualora un prodotto rientri nella definizione di medicinale, ma eventualmente anche nella definizione di altri prodotti regolamentati, è necessario, nei casi dubbi e ai fini della certezza del diritto, precisare esplicitamente quali disposizioni devono essere rispettate. Qualora un prodotto rientri chiaramente nella definizione di altre categorie di prodotti, in particolare prodotti alimentari, integratori alimentari, dispositivi medici, biocidi o cosmetici, la presente direttiva non dovrebbe essere applicata. È anche opportuno migliorare la coerenza della terminologia utilizzata nella normativa farmaceutica".

Tabella A2. Definizioni di dispositivo medico dalle Direttive europee e i relativi Decreti di recepimento in Italia

Direttive europee/ recepimento in Italia	Definizione inglese	Definizione italiana
Direttiva 93/42/CEE	<i>'medical device' means any instrument, apparatus, appliance, material or other article, whether used alone or in combination, including the software necessary for its proper application intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of: diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process control of conception, and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means.</i>	"dispositivo medico": qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento e destinato dal fabbricante ad esser impiegato nell'uomo allo scopo di: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; intervento sul concepimento la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da questi mezzi.
Recepita in Italia con DL.vo 46/1997		dispositivo medico: qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo ai fini di: diagnosi prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

segue

continua

Direttive europee/ recepimento in Italia	Definizione inglese	Definizione italiana
Direttiva 2007/47/CE	<p><i>'medical device' means any instrument, apparatus, appliance, software, material or other article, whether used alone or in combination, including the software intended by its manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:</i></p> <p><i>diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease, diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap, investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process, control of conception, and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means.'</i></p>	<p>“dispositivo medico” : qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche e/o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; intervento sul concepimento la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da questi mezzi.</p>
Recepita in Italia con DL.vo 37/2010		<p>“Dispositivo medico”: qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; controllo del concepimento, il quale prodotto non eserciti nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processi metabolici ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.</p>

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2012 (n. 4) 2° Suppl.