



Silvia Selleri^a, Marco Fontani^b

<http://dx.medra.org/10.17374/CI.2025.107.3.40>

^aDipartimento di NEUROFARBA

Sezione di Scienze Farmaceutiche e Nutraceutiche

Università di Firenze - silvia.selleri@unifi.it

^bDipartimento di Chimica "Ugo Schiff" - DICUS

Università di Firenze - marco.fontani@unifi.it

PFAS NELLA FARMACEUTICA E NON SOLO

Dagli anni 2000 le sostanze per- and polifluoroalchiliche (PFAS) sono segnalate come importanti e pericolosi contaminanti per la salute dell'uomo; questo articolo si propone di valutare quale sarebbe l'impatto in ambito farmaceutico e non solo nell'ipotesi di una loro messa al bando.



L'acronimo PFAS indica in modo generale le sostanze di origine sintetica alchiliche per- e poli-fluorurate, dall'inglese "Per- and Poly Fluorinated Alkylated Substances, ovvero composti chimici sintetici contenenti atomi di fluoro legati a catene di atomi di carbonio. La struttura chimica dei PFAS e la natura del più forte legame (carbonio-fluoro) che la chimica organica conosca, conferisce loro una grande stabilità tanto da meritare l'epiteto "forever chemicals" [1]. Molti anni di uso massiccio e diffuso dei PFAS hanno provocato una vasta disseminazione di queste sostanze nell'ambiente [2]. Apprezzate per la loro estrema versatilità, queste molecole hanno permesso la realizzazione di prodotti ad alte prestazioni, con vantaggi concreti, ad oggi difficilmente rinunciabili. Complesso e avulso dal presente lavoro, sarebbe il tentativo di ricostruire la storia dei PFAS;

basti qui ricordare il capostipite, il tetrafluoruro di carbonio, sintetizzato nel 1886 e la prima molecola PFAS, degna di nota a livello industriale, il polichlorotrifluoroetilene, scoperta da F. Schloffer e O. Scherer [3].

I PFAS sono stati utilizzati in un'ampia varietà di applicazioni, tecnologiche, industriali. Una recente ricerca di L.G.T. Gaines [4], apparsa nel 2021, li riassume in 25 categorie (Tab. 1).

PFAS nell'industria farmaceutica, cosmetica e alimentare

Fra tutti i settori industriali fortemente impattati dalla messa al bando di PFAS c'è il settore farmaceutico: sono più di seicento le specialità medicinali a rischio concreto di blocco produttivo in Europa nei prossimi due anni, come indicato dalla stessa EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Il divieto sui PFAS proposto da alcune autorità regolatorie di cinque Paesi del nord Europa, ai sensi del regolamento Reach, porterebbe a spostare la produzione farmaceutica al di fuori dello spazio europeo, con un impatto gravissimo a livello economico ed una pericolosa dipendenza nella produzione di API (Active Pharmaceutical Ingredients) da Paesi extra EU. L'ampia varietà di medicinali a rischio per le limitazioni imposte ai PFAS, deriva dall'inclusione di materie prime utilizzate nella sintesi, reagenti, gli stessi principi attivi, oltre che materiali per il packaging farmaceutico primario e secondario. L'intero processo di produzione ma anche lo sviluppo di nuovi farmaci dipende direttamente da PFAS in una vasta gamma di applicazioni; la



Classe	Impiego
Adhesives	I PFAS vengono utilizzati negli adesivi con solventi ad acqua per garantire un contatto completo tra le superfici di giunzione e impedire la formazione di schiuma
Building and construction industry	Cementi contenenti PFAS sono più resistenti agli agenti atmosferici
Ceramics and nanostructures synthesis	Sono stati studiati fluidi supercritici per produrre polveri ceramiche a base di PFAS
Cleaning products	A causa delle proprietà tensioattive, i PFAS sono stati utilizzati per migliorare la bagnabilità, facilitare il risciacquo e migliorare le caratteristiche antiappannanti di molti prodotti per la pulizia industriale e domestica
Coatings, wax, paint, varnish, and inks	I PFAS sono stati utilizzati in combinazione con vari prodotti di rivestimento per ridurne o aumentarne la bagnabilità, la capacità di penetrazione o di stesura di un supporto disperso o migliorare la brillantezza
Cosmetics, and personal care	I PFAS sono utilizzati nei cosmetici come emulsionanti, lubrificanti o oleorepellenti, ma entrano anche nelle formulazioni di creme e oli per capelli
Dry cleaning	È stato riportato da tempo che i PFAS vengono utilizzati nei sistemi di lavaggio a secco in sostituzione del vecchio sistema a base di tetracloroetilene
Electronics industry	I PFAS furono utilizzati per produrre numerose componenti elettroniche a partire dagli anni Cinquanta
Etching	I PFAS sono utilizzati come agenti bagnanti nei bagni di attacco, compresi quelli per vetro, plastica, silice fusa e incisioni su alluminio
Explosives, propellants and ammunition	Il primo utilizzo documentato di fluorocarburi come ossidanti in pirotecnica e come traccianti nell'infrarosso
Fire-fighting foam	Schiume acquose filmogene (AFFF) trovano impiego militare o civile in aeroporti, presso vigili del fuoco e naviglio mercantile per estinguere gli incendi di idrocarburi
Medical uses	Il primo uso medico di PFAS risale all'esperimento del 1966 su animali per realizzare un'emulsione di PFC proposta come sostitutivo del sangue per le capacità di tali sostanze di trasportare ossigeno
Metal plating, and finishing	I PFAS sono stati utilizzati come tensioattivi, agenti bagnanti, antiappannanti e hanno trovato impiego per la cromatura
Mining industry	I PFAS possono trovare impiego come tensioattivi per migliorare il recupero dei metalli nelle miniere di rame e di oro
Oil and gas industry	I PFAS possono essere utilizzati come tensioattivi per migliorare il recupero del petrolio o del gas nei pozzi di perforazione
Packaging, paper, and cardboard	I PFAS sono stati utilizzati per fornire resistenza all'acqua e all'olio della carta in uso per prodotti alimentari e non
Pesticides and fertilizers	I PFAS sono stati utilizzati per la realizzazione di pesticidi
Photography and lithography industries	I PFAS sono stati utilizzati nella produzione di pellicole, come agenti per ridurre la tensione superficiale e l'elettricità statica
Plastics, resins, and rubber	Numerosi PFAS sono stati utilizzati come coadiuvanti per materie prime o intermedi di produzione di fluoropolimeri
Recycling and material recovery	I metalli delle terre rare, possono essere recuperati dagli scarti metallici di raffinamento con solventi PFAS
Refrigerants	Tra tutti i PFAS i PFC sono certamente i più famosi per il loro impiego come refrigeranti
Scientific, general use	Molti PFAS vengono utilizzati nella routine di laboratorio. Ad esempio l'acido trifluoroacetico è diventato un indispensabile agente di accoppiamento ionico in cromatografia
Semiconductor industry	I PFAS vengono utilizzati nell'industria dei semiconduttori per ridurre la tensione superficiale e riflettività delle soluzioni di incisione per facilitarne la fotolitografia di precisione
Textiles	L'industria tessile utilizza ampiamente i PFAS per la loro capacità repellente di solventi idrocarburici (petrolio) o polari (acqua)
Transportation industry	I PFAS vengono utilizzati nella componentistica nei settori del trasporto (auto, aerei, navi)

Tab. 1 - Classificazione e impiego dei PFAS [4]

regolamentazione di questi PFAS nel settore sanitario più di ogni altro, evidenzia un complesso equilibrio tra sostenibilità ambientale e necessità mediche. Regolamentare i PFAS più pericolosi è

di importanza vitale, così come avviare una transizione intelligente promuovendo la ricerca volta a sostituire queste sostanze, fornendone di nuove, con livelli di sicurezza adeguati. Purtroppo,

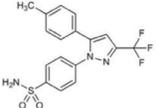
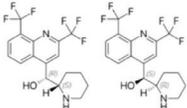
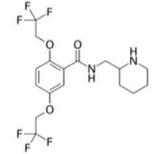
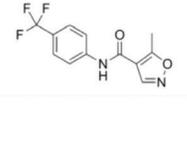
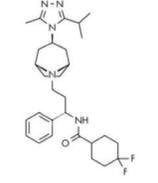
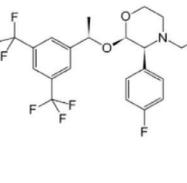
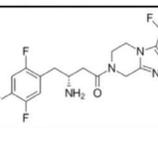
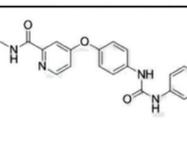
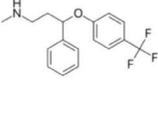
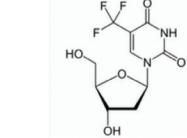
Alcuni API			
Struttura	Nome e indicazione terapeutica data di commercializzazione	Struttura	Nome e indicazione terapeutica data di commercializzazione
	Celecoxib (Coxib) FANS inibitore selettivo della COX-2 2000		Meflochina farmaco per la cura e la prevenzione della Malaria 1979
	Flecainimide (antiaritmico) usato come diagnostico per la sindrome di Brugada Anni 80		Leflunomide farmaco dotato di proprietà immunosoppressive ed antinfiammatorie. Appartiene alla categoria degli antireumatici DMARDs 1999
	Maraviroc (anti HIV) In particolare, è un antagonista del recettore CCR5, impedendo al virus HIV di entrare nelle cellule. 2007		Aprepitant farmaco antagonista del recettore neurochininico-1 (NK1) utilizzato per la prevenzione della nausea e del vomito 2003
	Sitagliptina antidiabetico inibitore della DPP-4 2017		Sorafenib farmaco usato come antitumorale nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato e del carcinoma epatocellulare 2007
	Fluoxetina (Prozac) antidepressivo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) 1987		Trifluridina conosciuta come trifluorotimidina (TFT) farmaco antivirale uso topico in oftalmologia per le infezioni da herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) e da vaccinia virus usato come antitumorale in associazione 2016

Fig. 1 - API contenenti -CF₃ e -CF₂

tali alternative in grado di sostituire rapidamente gli ingredienti farmaceutici contenenti PFAS non ci sono ancora, e tale sostituzione richiederebbe cambiamenti importanti e una profonda revisione del dossier registrativo del farmaco (AIC = Autorizzazione all'Immissione in Commercio). Infatti, una specialità medicinale richiede un iter autorizzativo lungo e dispendioso volto ad accertarne qualità, sicurezza, efficacia e stabilità. Riguardo a quest'ultima proprietà, preme sottolineare che la "shelf life" di un farmaco è dimostrata nel suo confezionamento, pertanto se quest'ultimo subisce modifiche, queste richiedono importanti modifiche dell'AIC! Ecco quindi, che la complessità della regolamentazione dei PFAS deve sostenere di pari passo politiche in grado di mantenere un corretto

equilibrio fra tutela ambientale, salute dell'individuo e accesso continuativo ai farmaci. Da sottolineare che i composti trifluorometilati rivestono una grande importanza in ambito farmaceutico, cosmetico ed agrochimico. In Fig. 1 sono riportati noti API, taluni considerati essenziali dall'OMS. Lo sviluppo di metodi sintetici per l'aggiunta di gruppi trifluorometilici a composti chimici è attivamente perseguito nella ricerca farmaceutica; il gruppo CF₃, non trova equivalenti alchilici adeguatamente isosterici, è simile per dimensioni all'isopropile, ma in alcuni casi l'analogia è debole perché l'isopropile è più ingombrante e non assialsimmetrico; è opportuno ricordare che, in genere, l'introduzione di un gruppo CF₃ in un composto porta ad un miglioramento dell'attività biologica e del profilo farmacocinetico di tale composto. Anche l'industria cosmetica fa un uso importante di PFAS, come risulta dall'elenco obbligatorio degli ingredienti (INCI)

di prodotti a marchi anche assai noti: ombretti, rossetti, fard a lunga durata (politetrafluoroetilene o PTFE o Teflon), matite per gli occhi (perfluoronildimeticone), cosmetici per la cura e la toilette del capello, maschere purificanti (metilperfluoroisobutiletere), talune creme (poliperfluorometilisopropiletere), cosmetici per ciglia e sopracciglia (poliperfluoroetossimetossidifluoroetile peg fosfato) contengono PFAS! Il successo di queste molecole è strettamente connesso alla loro straordinaria idrorepellenza, lunga tenuta, resistenza e proprietà liftanti. Queste sostanze inserite nei cosmetici possono essere facilmente assorbite dalla pelle per l'applicazione topica o addirittura assunti per os (rossetti) e raggiungere il circolo ematico [5]. Per una tabella dei PFAS contenuti in prodotti per uso



cosmetico si rimanda alla Fig. 2 riportata in [6]. Esiste, inoltre, un pericolo ancora più grave che riguarda i giovani consumatori di cosmetici. È noto che i PFAS agiscono come interferenti endocrini con potenziale alterazione degli ormoni dell'asse gonadico e tiroideo, impattando con il loro potenziale tossico bambini e adolescenti! È possibile pertanto affermare che, nel settore cosmetico come in quello farmaceutico, trovare soluzioni alternative a basso costo richiede ricerca e investimenti: si segnala che la voce autorevole di Cosmetics Europe, associazione ultrasessantenne per l'industria cosmetica EU, si è espressa raccomandando l'eliminazione dei PFAS nei cosmetici entro il 31 dicembre 2025. L'Europa, dopo aver per alcuni anni monitorato la presenza dei PFAS e gli effetti sulla salute, ha emanato nel Dicembre del 2022 il Regolamento 2388 (UE) 2022/2388 definendo i livelli massimi per PFOS, PFOA, PFNA e PFHxS e la somma di questi in pesce, uova, carne e frattaglie di animali (allegato del regolamento (UE) 2023/915) stabilendo un'assunzione complessiva settimanale tollerabile (TWI) di 4,4 ng/kg di peso corporeo. La direttiva europea impone anche la misurazione di un altro parametro, *PFAS totale*, non obbligatorio per la cui misurazione pochi mesi fa sono state pubblicate le linee guida europee. In Italia, l'ISPRA si è occupato, di coordinare il monitoraggio nazionale dei PFAS finalizzato a delineare la contaminazione dei corpi idrici superficiali e sotterranei per l'individuazione di siti potenzialmente impattati dai PFAS; gli esiti del monitoraggio sono stati pubblicati alla fine del 2018 [7]. Più recentemente, sempre in Italia, la Direttiva sull'acqua potabile (D.Lgs. 18/2023), ha portato ad introdurre un limite di 0,1 µg/L per tutti i PFAS. La UE nel recente regolamento imballaggi PPWR (Packaging and Packaging Waste Regulation) ha bandito i PFAS dal packaging del cibo. Possiamo senz'altro affermare che l'approccio europeo tende a essere più precauzionale dello statunitense: invece di valutare e regolamentare ciascuna singola PFAS, l'UE considera queste sostanze in un'unica classe, individuandone un valore massimo di concentrazione nociva per la salute umana. Proprio nel marzo 2025, è stato fissato un limite per l'acido trifluoroacetico TFA nelle acque potabili (10 µg/L): esso non rientra nella "somma dei PFAS" ma è incluso nella determinazione dei

"PFAS totale". Il TFA è una sostanza persistente di difficile rimozione con i più comuni trattamenti delle acque potabili; esso riveste una notevole importanza dal punto di vista farmaceutico per la produzione di API, in particolare è essenziale nella sintesi peptidica in fase solida, in cui agisce come agente di deprotezione, ma anche come catalizzatore nelle reazioni di esterificazione e acilazione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.C. Perera, J.N. Meegoda, *Appl. Sci.*, 2024, **14**, 8611.
- [2] J.I. Lundin, B.H. Alexander *et al.*, *American Journal of Epidemiology*, 2009, **20**, 921; D. Consonni, K. Straif *et al.*, *American Journal of Epidemiology*, 2013, **178**, 350; G. Costa, S. Sartori, D. Consonni, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2009, **51**, 364.
- [3] The history of PFAS: From World War II to your Teflon pan, December 6, 2023, Sara Samora, Visual editing by Shaun Lucas <https://www.manufacturingdive.com/news/the-history-behind-forever-chemicals-pfas-3m-dupont-pfte-pfoa-pfos/698254/>
- [4] G.T.L. Gaines, *Am. J. Ind. Med.*, 2023, **66**, 353.
- [5] O. Ragnarsdóttir, M Abou-Elwafa Abdallah, S. Harrad, *Environ Poll.*, 2022, **307**, 119478.
- [6] K. Winkens Putz *et al.*, *Environ. Sci.: Processes Impacts*, 2022, **24**, 1697.
- [7] <https://www.isprambiente.gov.it/it/evidenza/pubblicazioni/no-homepage/indirizzi-per-la-progettazione-delle-reti-di-monitoraggio-delle-sostanze-perfluoroalchiliche-pfas-nei-corpi-idrici-superficiali-e-sotterranei>

PFAS in Pharmaceuticals and More

PFAS are a class of chemical compounds with unique chemical and physical properties; their extensive applications dated back at the late 1930s. This class of chemicals provides a long list of different cosmetics, pharmaceuticals, personal care, and food products in which they may be found. However, many Environmental Protection Agencies performed a risk assessment of these fluorinated substances.