

Il Posizionamento e le Prospettive del Settore della Produzione e Commercializzazione dei Principi Attivi Farmaceutici (API) nell'Industria Chimica Italiana



Prof. RENATO UGO

Presidente AIRI

Associazione Italiana Ricerca Industriale

Da decenni è un settore di eccellenza dell'industria chimica italiana sia in termini di livello tecnologico e flessibilità dei processi produttivi, sia di tasso di esportazione e posizionamento competitivo e di qualità a livello internazionale.

Tuttavia il settore stenta a far apprezzare a livello nazionale il suo elevato contenuto di ricerca e la grande capacità di flessibile e rapido adattamento produttivo e tecnologico rispetto al divenire del mercato che ne fanno un "UNICUM" nel quadro della chimica fine nazionale.

Vi sono oggi le condizioni per consolidare e incrementare questa eccellenza, sia ampliando le dimensioni aziendali sia con un rinnovato modello di sviluppo tecnologico e produttivo oltre che di management dell'impresa che oggi è in parte ancora simile a quello iniziale degli anni '60-'80

Il modello aziendale sviluppato con successo negli anni '60-'80 è nato sulla spinta di una crescita progressiva e spontanea di piccole aziende padronali (vere e proprie start-up) in un quadro nazionale particolarmente favorevole.

- Scuole accademiche di chimica organica, di farmaceutica e di chimica industriale di altissimo livello, grazie anche alla guida carismatica di personaggi di grande personalità.
- Rapporti molto efficaci con un modo accademico e della ricerca pubblica non ancora bloccato dagli attuali lacci e laccioli.
- Disponibilità, grazie a una significativa mobilità, di ricercatori e tecnologi con un'elevata formazione sia di origine accademica sia acquisita negli eccellenti centri di ricerca di industrie farmaceutiche come Lepetit, Farmitalia, Carlo Erba o in centri di ricerca avanzata come l'Istituto Donegani o l'Istituto Superiore di Sanità.

- Una imprenditorialità forse non così sofisticata in termini gestionali e finanziari, ma molto competente tecnologicamente e molto aggressiva commercialmente.
- Un quadro normativo con istituzioni meno censorie e burocratiche e un rapporto fiduciario, direi quasi personale, dell'imprenditore con il sistema del credito bancario, allora con larga disponibilità.

Questa irripetibile “congiuntura astrale” è oggi mutata, per cui mantenere, anche se in parte, il modello aziendale degli anni '60-'80 può portare a un progressivo declino.

Il quadro di riferimento deve oggi considerare:

- la diffusione del brevetto farmaceutico che ha creato una rigidità commerciale che richiede una diversa e più professionale filosofia della ricerca e dell'approccio all'innovazione**
- l'enorme sviluppo del mercato dei farmaci generici, con brevetto scaduto, oggi sempre di più in atto, che ha prodotto una crescita esponenziale del mercato delle API**
- le industrie farmaceutiche hanno quasi totalmente cessato di produrre direttamente le API dei nuovi farmaci di origine chimica o fermentativa affidandosi a produzioni in "outsourcing".**

- **La competizione da parte di produttori cinesi e indiani a livello internazionale ha mutato lo scenario del mercato globale.**
- **È molto cresciuta la richiesta di affidabilità, ambientale e di sicurezza, dei processi produttivi, oltre che di una qualità della produzione con livelli di impurezze con standard sempre più “demanding” per cui una GMP sempre più raffinata è oggi un necessario fattore di successo.**
- **L’industria farmaceutica ha lanciato a partire dagli anni ’80 nuovi farmaci basati sulla tecnologia del DNA ricombinante introducendo così un vero e proprio “salto quantico” delle tecnologie per la produzione di queste innovative API biotecnologiche.**

- **A partire dagli anni '90 in Italia il rapporto con il mondo accademico e della ricerca pubblica è divenuto sempre più rigido e burocratizzato.**
- **È mancato un processo, considerando il mutato quadro di riferimento, di aggregazione di aziende di relativamente piccola dimensione per arrivare a creare aziende con un livello di fatturato e di dimensione delle strutture dedicate alla ricerca e allo sviluppo dei processi produttivi oltre che con flussi di cassa e presenza commerciale sul mercato globale tali da permettere di far parte di quel "quarto capitalismo" che caratterizza negli ultimi 20 anni il quadro dell'industria chimica, in particolare quella italiana.**

Pur con questi "caveat", sia positivi sia negativi, l'industria italiana per la produzione e commercializzazione di API per l'industria farmaceutica ha tutte le potenzialità scientifiche e di sviluppo tecnologico dei processi per mantenere la sua attuale eccellenza se risponderà, come già in parte sta facendo con successo, al cambiamento in atto in termini di innovativi processi di sintesi e di adozione delle più moderne tecnologie produttive oltre che di una pronta soddisfazione della richiesta crescente di una sempre più elevata qualità, e della disponibilità di adeguati servizi normativi e analitici per i clienti.

Oggi il mantenere la competitività in termini di prezzo e qualità della produzione delle tradizionali API chimiche richiede una ricerca e uno sviluppo processi che abbiano recepito i nuovi indirizzi della chimica organica di sintesi, includendo la fermentazione, e un pronto adeguamento dei processi produttivi basato su tecnologie di base e filosofie di progettazione largamente innovative per la tradizionale chimica fine. L'industria italiana produttrice di API, negli ultimi due decenni, ha recepito in gran parte questi adeguamenti scientifici e tecnologici, mantenendo così un alto livello tecnologico delle sue produzioni.

Pur non volendo procedere ad una analisi esaustiva della più moderna chimica organica di sintesi, essa oggi offre una serie di fattori di successo per i produttori di API che hanno permesso una sempre maggiore selettività e compattezza, in termini di steps, della sintesi oltre che condizioni di reazione sempre più blande e tempi più brevi.

Fra le più importanti innovazioni metodologiche e sintetiche della moderna chimica organica possiamo citare:

- **le reazioni in condizioni blande di trasferimento di fase**
- **le sintesi selettive con catalizzatori organometallici**
- **processi selettivi di protezione e deprotezione di gruppi funzionali**
- **la catalisi enzimatica anche eterogenea**
- **le sintesi chirali**
- **l'uso di nuovi solventi come i solventi ionici o i fluidi ipercritici**
- **processi di fermentazione con elevate rese e selettività grazie a microorganismi sempre più efficienti e selettivi, ingegnerizzati con la tecnologia del DNA ricombinante**
- **le sintesi allo stato solido di proteine e acidi nucleici**

Per ciò che riguarda le innovazioni processistiche che i produttori italiani di API stanno man mano adottando possiamo citare:

- processi in continuo (flow chemistry) particolarmente per elevate produzioni di intermedi**
- crescita della flessibilità ed efficienza produttiva di processi batch che permettono più "steps on one pot" anche grazie a sistemi top level di controllo in automatico**
- adozione di nuove tecnologie di purificazione come**
 - distillazione molecolare su strato sottile**
 - separazioni mediante membrane e processi di osmosi inversa**
 - cromatografia sotto pressione**
 - estrazione liquido-liquido in continuo e in controcorrente**
 - microfiltrazione**

Sarà quindi utile cercare di adeguare il mix di professionalità scientifiche, tecnologiche e ingegneristiche per poter mantenere e sviluppare l'attuale eccellente efficienza tecnologica e flessibilità dei processi produttivi sfruttando un crescente ruolo di competenze scientifiche provenienti da altri settori della chimica e una più rilevante presenza negli stabilimenti di ingegneri di processo e di chimici industriali.

Infine un breve commento sulle prospettive per i produttori italiani di API farmaceutiche che nascono dal lancio sul mercato dei farmaci generici biotecnologici o meglio bio-equivalenti.

Farmaci che, con l'eccezione dell'insulina e in parte degli interferoni e di alcuni anticorpi monoclonati targhettati, non si riferiscono a terapie croniche e che, sempre con l'eccezione dell'insulina e in parte degli interferoni, sono da considerarsi farmaci ospedalieri, cioè per un mercato del tutto particolare per i tradizionali produttori di API chimiche.

Malgrado i farmaci bio-equivalenti abbiano un prezzo elevato rispetto ai normali farmaci generici chimici e quindi probabilmente anche margini più significativi, bisogna chiedersi se hanno un valore prospettico per l'industria italiana che oggi produce e commercializza API farmaceutiche chimiche.

Lo sviluppo dei bio-similari a livello sia di laboratorio sia della loro produzione industriale richiede competenze scientifiche e tecnologiche collegate alla biotecnologia molecolare oggi non facilmente sviluppabili dai tradizionali produttori di API, oltre che la disponibilità di impianti produttivi biotecnologici basati su tecnologie fino ad oggi poco utilizzate, con l'eccezione della fermentazione, e su regole di GMP non tradizionali rispetto a quelle oggi di riferimento per le aziende italiane che producono API.

Inoltre lo sviluppo del farmaco bio-equivalente per arrivare all'autorizzazione da parte delle autorità regolatorie e al lancio sul mercato richiede un lungo processo di registrazione con una parte significativa di sviluppo clinico in doppio blind rispetto al farmaco originale, sviluppo che riproduce, anche se in dimensione più ridotta, quello di un farmaco etico, quindi relativamente costoso.

Non a caso hanno iniziato a commercializzare i farmaci bio-equivalenti aziende collegate a grandi aziende farmaceutiche che avevano già in casa le competenze e le infrastrutture di ricerca, gli impianti produttivi biotecnologici operanti in GMP, oltre che le necessarie competenze di sviluppo clinico. Anche grandi aziende internazionali del settore del farmaco generico sono entrate in questo mercato, avendo le risorse finanziarie necessarie per sostenere un costoso sviluppo, spesso sfruttando per entrare in questo nuovo settore, anche acquisizioni mirate sia di know-how sia di impianti.

Su queste premesse sono dell'opinione che non vi siano al momento reali prospettive di business nel settore dei farmaci bio-similari per la maggior parte dell'attuale industria italiana produttrice di API farmaceutiche.

Infatti alle barriere scientifiche/tecnologiche e produttive sopra citate si sommano il costo e il rischio del processo di registrazione molto più elevati di quelli di un tradizionale farmaco generico chimico.

Anche se l'industria farmaceutica sta spostando la sua ricerca verso la scoperta di farmaci biotecnologici, questi si riferiscono per il momento principalmente a specifiche carenze metaboliche o a nuove mirate terapie oncologiche o nel settore immunitario. Rimane però ancora importante lo sviluppo di nuovi farmaci chimici per le tradizionali patologie cronico-degenerative (diabete, arteriosclerosi, sistema cardio-vascolare, ipertensione, malattie autoimmuni e metaboliche, patologie neurologiche) la cui diffusione è proporzionale all'invecchiamento della popolazione e che quindi genereranno ancora mercati di grande e sicuro interesse per i produttori di API chimiche.

In conclusione sono dell'opinione che l'industria italiana che produce e commercializza API non corre, per lo meno per il prossimo decennio, un pericolo di declino a causa della crescita esponenziale dei farmaci generici bio-equivalenti.

Deve però continuare ad introdurre le migliori innovazioni tecnologiche e di processo oltre che modifiche strutturali per mantenere la sua competitività produttiva e l'eccellenza qualitativa.

Questa è una regola generale poichè innovare non solo a livello scientifico, tecnologico e produttivo, ma anche nella struttura imprenditoriale, è sempre stato un must per aziende che vogliono mantenere l'eccellenza. Credo che questa mia relazione abbia cercato di evidenziarlo forse anche eccedendo e di ciò Vi chiedo scusa.