



Pietro Allegrini
Dipharma Francis Srl
Baranzate (MI)
pietro.allegrini@dipharma.it



API: ECCELLENZA ITALIANA DA TUTELARE

I produttori di principi attivi farmaceutici vantano in Italia una gloriosa tradizione, nonostante questioni burocratiche ne abbiano indebolito la capacità di competere con i concorrenti stranieri. La collaborazione con centri pubblici di ricerca nazionali rappresenta un utile strumento per sostenerne l'eccellenza, purché il saper fare, consolidato da decenni di produzione industriale, non venga definitivamente perduto.

Normative più restrittive rispetto a quelle in vigore negli altri Paesi europei e lungaggini burocratiche hanno inferto duri colpi alla competitività dei produttori italiani di principi attivi farmaceutici (in inglese Active Pharmaceutical Ingredients, API), i quali, nonostante tutto, continuano a essere attivi sui mercati internazionali.

Il settore della produzione di API vanta in Italia una gloriosa tradizione, originata dalla favorevole combinazione tra un'eccellenza nell'ambito della chimica organica industriale e un sistema legislativo che, fino al 1978, non riconosceva la possibilità di brevettare i farmaci. In questa situazione, il settore farmaceutico nazionale si è specializzato nella messa a punto di metodi di produzione degli API e nella loro formulazione.

L'introduzione del brevetto di prodotto farmaceutico in Italia è quasi contemporanea all'avvento del farmaco generico negli Stati Uniti (Hatch-Waxman Act - 1984). I nuovi vincoli brevettuali hanno orientato i produttori italiani di API verso il mercato del farmaco generico americano, stimolandoli a sviluppare una riconosciuta capacità di individuare

vie sintetiche economiche e non lesive dei diritti di proprietà intellettuale di terzi. Inoltre, la necessità di esportare sul mercato farmaceutico statunitense, che per primo si è dato regole di produzione precise e stringenti, ha portato da decenni le aziende del settore al rigoroso rispetto delle normative internazionali. Infine, l'elevato livello qualitativo degli API prodotti ha fatto apprezzare la nostra nazione anche su mercati estremamente sensibili alla purezza dei principi attivi commercializzati, come quello giapponese.

La riconosciuta eccellenza di questo settore industriale italiano è testimoniata dalla notevole diffusione dei nostri prodotti sui mercati esteri, in particolare in quelli in cui i requisiti qualitativi sono più stringenti. Un indicatore significativo del nostro successo è il numero dei principi attivi farmaceutici commercializzati negli Stati Uniti: secondo uno studio dell'agenzia americana che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, la Food and Drug Administration (FDA) [1], nell'anno 2000 quasi un principio attivo su due presente sul mercato americano veniva prodotto in Italia.

Questo contributo è stato presentato al XXXIV Convegno della Divisione di Chimica Organica della SCI, Pavia, 10-14 settembre 2012.

Le difficoltà “esogene”

È da notare che questa valutazione è stata fatta a un decennio di distanza rispetto all'apice del successo dei produttori italiani. Infatti, nel 1991 una nuova legge ha assestato un duro colpo alla nostra capacità di competere sui mercati internazionali. Mentre a livello europeo era in discussione un allungamento della privativa brevettuale per i farmaci mediante il Supplementary Protection Certificate (SPC), in Italia è stata promulgata a tempo di record la legge n. 349 del 1991 relativa al Certificato Complementare di Protezione (CCP), che ha allungato la copertura brevettuale dei farmaci da 20 anni fino a un massimo di 38. Il CCP e l'SPC rispondono a un'effettiva necessità delle aziende attive nella ricerca farmaceutica, le quali non riescono a sfruttare commercialmente l'intera durata della copertura brevettuale perché impiegano una buona parte del periodo di esclusiva nel completamento degli studi clinici e nella registrazione dei nuovi prodotti farmaceutici presso le autorità sanitarie nazionali. Tuttavia, non pare giustificato che l'allungamento della vita del brevetto garantito in Italia fosse in alcuni casi superiore di oltre il triplo rispetto a quanto stabilito dalle altre nazioni europee. Risulta, inoltre, sorprendente che l'Italia non abbia atteso l'indirizzo europeo, promulgando a tempo di record una legge radicalmente diversa dalla successiva direttiva comunitaria [2]. L'introduzione del CCP ha avuto effetti devastanti per il settore: per oltre un decennio le aziende italiane non hanno potuto aggiungere al proprio listino prodotti molti API di larga diffusione. Successivamente, il governo italiano ha tentato di porre rimedio ai problemi generati con la legge del CCP (L. 212 del 2002), ma la distanza del legislatore dalle logiche del mercato ha reso vano questo sforzo. Nel 2007, mentre la durata dei CCP italiani si stava lentamente allineando a quella degli SPC europei, una nuova difficoltà di carattere legale-burocratico ha assestato un ulteriore colpo al settore. Infatti, nel recepire la direttiva europea 2003/94 sulla fabbricazione dei farmaci, il D. Lgs. 219/2006 ha imposto anche ai produttori di API di richiedere l'autorizzazione all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per ciascun principio attivo che si intendeva immettere in commercio, a differenza invece di quanto avviene negli altri Paesi europei, nei quali solo le società farmaceutiche, ultimo anello della catena produttiva, sono tenute a farlo. Tale autorizzazione di fatto ha introdotto un ritardo di

diversi mesi nella possibilità di fornire i prodotti per studi clinici. Anche la possibilità di fornire API per gli studi di bioequivalenza, primo step dell'iter di registrazione di un nuovo farmaco generico è stata ritardata. La ricaduta negativa sulla competitività delle aziende italiane è stata inevitabile, come risulta dal numero dei nuovi dossier di registrazione di principi attivi depositati negli Stati Uniti (Drug Master Files - DMF) ed Europa (Certificates of Suitability - COS) (Fig. 1) in confronto ai concorrenti indiani e cinesi. Mentre nel 2000 i produttori italiani hanno depositato sostanzialmente lo stesso numero di DMF degli indiani, nel 2011 il rapporto ha quasi raggiunto il valore di uno a nove. È, quindi, evidente che nell'ultimo decennio abbiamo perso molte opportunità nell'ambito dei nuovi prodotti. La norma introdotta con il D. Lgs. 219/2006 è stata modificata in modo radicale dal recente Decreto Balduzzi (D. Lgs. 158 del 13 settembre 2012), che ha eliminato l'obbligo di richiedere all'AIFA l'autorizzazione alla produzione di principi attivi farmaceutici a uso sperimentale. Questo decreto, se fosse applicabile anche agli studi di bioequivalenza e quindi ai generici, ci riporterebbe alla pari rispetto alla concorrenza europea, sebbene lo svantaggio brevettuale nei confronti dei concorrenti cinesi e indiani permanga: in questi Paesi l'introduzione della versione generica di un farmaco avviene ancora con circa 5 anni di anticipo rispetto all'Unione Europea e agli Stati Uniti. L'effetto combinato della situazione brevettuale e del basso costo della manodopera qualificata in India e Cina spiega lo spostamento d'importanti quote di mercato nella produzione di API verso queste nazioni.

La Comunità Europea non è stata da meno nello sfavorire i produttori locali di API rispetto a quelli extra UE. Infatti, mentre i primi sono sistematicamente ispezionati dalle autorità sanitarie per verificare il rispetto delle norme di buona fabbricazione proprie del settore, per gli altri questo non è previsto. Tali ispezioni sono ritenute dalla FDA americana una condizione ineludibile per poter immettere un principio attivo sul mercato statunitense al fine di garantire la qualità dei farmaci e, quindi, in ultima istanza, la salute pubblica. Risulta pertanto inspiegabile per quale motivo l'Unione Europea non preveda ispezioni obbligatorie anche su quanti producono API fuori dai propri confini. Dato che il rispetto delle regole è un costo rilevante per le aziende del settore, anche la competitività può risultarne alterata.

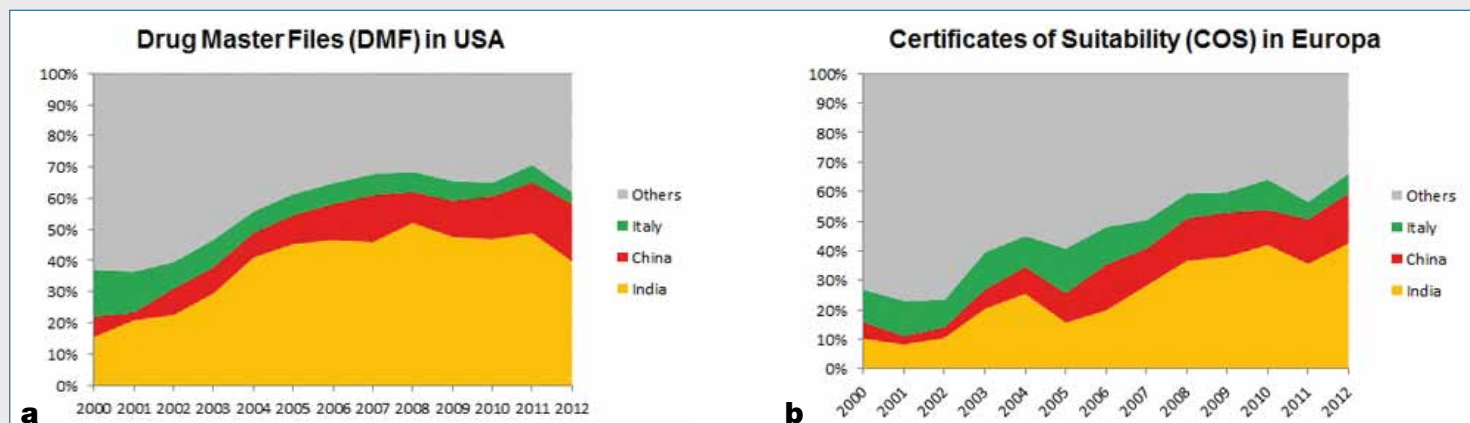


Fig. 1 - Nuovi dossier di registrazione di principi attivi depositati in a) Stati Uniti (Drug Master Files - DMF) e b) Europa (Certificates of Suitability - COS) (fonte: Dipharma, Thomson Reuters, Newport Premium™ Generic)

I numeri del settore

Nonostante le sfavorevoli condizioni al contorno, la produzione di API nel nostro Paese rimane un settore industriale vivo e vitale, costituito da 85 aziende con un fatturato complessivo di 2,1 miliardi di euro [3] che raggiunge 3,4 miliardi di euro, includendo gli operatori che sono parte di un gruppo farmaceutico. È di grande rammarico sapere che, senza i problemi elencati sopra, il fatturato complessivo avrebbe potuto essere il doppio di quello attuale. Il settore vive di export, che costituisce l'85% delle vendite. Gli addetti alla produzione di API sono circa 8.000, tra i quali il 25% si occupa di ricerca e sviluppo o dell'area qualità. Non è difficile calcolare che circa 500 chimici, prevalentemente di indirizzo organico, operano in questo settore. Le spese di ricerca ammontano a circa 100 milioni di € complessivi, con una buona propensione alla collaborazione con enti esterni di ricerca.

La collaborazione tra i produttori di API e i centri di ricerca pubblici

Nonostante le spese di ricerca siano superiori alla media nazionale del settore chimico, la dimensione delle aziende non consente di disporre di tutte le specializzazioni e conoscenze richieste dal mercato e dalle autorità sanitarie. Pertanto, è frequente il ricorso al supporto di centri di ricerca esterni, ad esempio nella valutazione di nuove tecnologie quali la biocatalisi, i microreattori, le microonde, i liquidi ionici o la sintesi su supporto solido. Quando queste tecnologie non sono presenti in azienda, una prima valutazione di utilità e di applicabilità alla produzione industriale di API può risultare lunga e costosa se non viene guidata da esperti dell'arte. Un secondo grande ambito riguarda proprio l'identificazione di nuove vie sintetiche. A questo riguardo, è da notare che l'applicazione di metodi di sintesi moderni e di recente pubblicazione aumenta la possibilità di definire processi produttivi liberi da un punto di vista brevettuale. Non stupisce che



in centri di ricerca industriali di dimensioni limitate sia difficile mantenere l'aggiornamento del personale riguardo alle novità sintetiche, che molto spesso sono applicate a target molecolari lontani da quelli propri del settore (Fig. 2).

A conferma, al XXXIV Convegno della Divisione di Chimica Organica, tenutosi a settembre dello scorso anno a Pavia, sono stati presentati diversi casi di sintesi multistep di API complessi sviluppati con il contributo di gruppi di ricerca universitari. Inoltre, negli ultimi anni le autorità sanitarie internazionali hanno dedicato una crescente attenzione alle impurezze degli API a potenziale o nota genotossicità. La loro sintesi si rende in ogni caso necessaria, sia che si voglia escludere la loro presenza come contaminante del prodotto finito, sia che si intenda condurre un appropriato studio tossicologico per verificarne gli effetti. La letteratura riporta diversi esempi di impurezze potenzialmente genotossiche a struttura complessa che hanno richiesto approcci sintetici creativi tanto da risultare di interesse per la comunità scientifica [4]. Un ulteriore ambito di possibile collaborazione riguarda il polimorfismo degli API, che tanto interesse ha suscitato negli ultimi dieci anni nella letteratura brevettuale e scientifica [5]. In un primo tempo i produttori di API hanno richiesto il supporto analitico strumentale e la consulenza di centri di ricerca adeguatamente attrezzati, in quanto i ricercatori industriali di estrazione prettamente organica non avevano in genere familiarità con la chimica dello stato solido. Di contro, l'industria ha stimolato la creatività dei ricercatori accademici proponendo un'ampia varietà di strutture molecolari su cui effettuare ricerca di nuove forme cristalline. L'attuale frontiera riguarda la messa a punto di metodi di quantificazione di forme cristalline presenti in tracce, un tema di rilevanti implicazioni economiche in caso di controversie brevettuali.

La collaborazione con gli enti di ricerca esterni non è priva di ostacoli e impedimenti per i produttori di API, i quali non sono in grado di

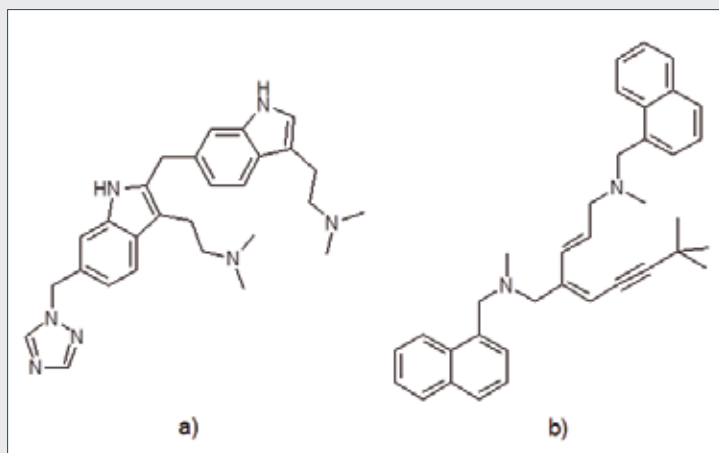


Fig. 2 - Potenziali target sintetici: a) impurezza genotossica di Rizatriptan e b) impurezza genotossica di Terbinafina

proporre collaborazioni di valore e durata paragonabili a quelle delle aziende farmaceutiche. In questo panorama è certamente apprezzabile l'agevolazione fiscale introdotta con il D. Lgs. 70 del 13 maggio 2011 che consente alle aziende private di valutare i benefici della collaborazione con gli enti di ricerca pubblici a costi molto limitati. Il decreto permette, infatti, di detrarre dalle tasse l'incremento delle spese di ricerca in collaborazione con enti pubblici rispetto alla media dei tre anni precedenti. Questo sistema scoraggia quanti cercano di attingere ai fondi pubblici senza reale interesse per la ricerca stessa.

Sapere e saper fare

Il mantenimento di un ambiente tecnico-scientifico di elevato livello è una condizione necessaria alla prosperità del settore, ma non va dimenticato che la forza di queste aziende è stata la capacità di gestire su scala industriale sintesi complesse in impianti multipurpose. Non è, quindi, sufficiente solo la conoscenza, il sapere, ma bisogna conservare quel saper fare di cui sono stati forniti diversi brillanti esempi dai relatori industriali presenti al XXXIV Convegno della Divisione di Chimica Organica. In altri termini, una ricerca di processo nell'ambito della sintesi di principi attivi farmaceutici svincolata da un contatto continuo con la sua applicazione industriale avrebbe vita breve. È, quindi, necessario mantenere o forse ricreare un ambiente che sia più favorevole alla produzione chimica industriale rispetto a quanto non sia diventata oggi la nostra nazione. A questo riguardo, è necessario semplificare il rapporto con gli enti pubblici per garantire regole precise e tempi certi per le autorizzazioni a eseguire investimenti. Attualmente, per costruire un nuovo impianto produttivo, anche all'interno di un sito già attivo nella produzione di API, devono essere ottenute almeno sette autorizzazioni prima della costruzione e altrettante prima del suo utilizzo da vari enti pubblici. Dato che i tempi di risposta sono poco prevedibili, risulta difficile poter stimare quando il nuovo impianto sarà operativo e prendere impegni commerciali con i potenziali clienti. Se si intende mettere mano a questa situazione, l'italica predisposizione alla creatività non è necessaria: è sufficiente prendere esempio da stati confinanti che da tempo esercitano sui nostri investitori un fascino irresistibile, semplicemente offrendo quel "one stop shop" di cui in



Italia si parla da anni come "sportello unico" [6]. Sarebbe davvero triste vedere le nostre aziende migrare al di là del confine svizzero o austriaco solo per sfuggire al peso di un sistema burocratico divenuto ormai troppo penalizzante.

Bibliografia

- [1] Studio Tamburini Service, Competition in the World APIs Market, Chemical Pharmaceutical Generic Association, Milano, 2006.
- [2] Direttiva 2003/94/CE della Commissione delle Comunità Europee, 8 ottobre 2003.
- [3] Studio Tamburini Service, The World APIs Market, Chemical Pharmaceutical Generic Association, Milano, 2009.
- [4] D.I. Robinson, *Organic Proc. R&D*, 2010, **14**, 946; L. Colombo *et al.*, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 5838.
- [5] A.W. Newman, S.R. Byrn, *Drug Discovery Today*, 2003, **8**(19), 898; H.G. Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 2009, Informa Healthcare USA Inc., New York.
- [6] A. Liparoti, S. Tamburini, *FinanzaeDiritto.it*, La Carinzia? Una regione su cui investire grazie ad EAK, 14 marzo 2012.

ABSTRACT

APIs: Italian Excellence to be Preserved

Italian API manufacturing has a long tradition of quality and excellence, even though legal and bureaucratic issues in Italy have made companies less competitive with respect to foreign manufacturers. Even the conditions inside the European Union are more favorable for producers outside EU. Despite these difficulties, Italian API manufacturing is still active and vital. The collaboration with public research groups can help to maintain the excellence, provided that the know-how in the industrial application of advanced organic chemistry, i.e. the production of API, is not definitely lost.