



FEDERCHIMICA

ASCHIMFARMA

Associazione nazionale produttori principi attivi
e intermedi per l'industria farmaceutica

Ruolo dell'Italia nella chimica fine, con particolare riferimento alle materie prime farmaceutiche

Gian Mario Baccalini – Presidente Aschimfarma

Milano, 3 ottobre 2011

Introduzione

Chimica fine:

- Prodotti chimici funzionali, principalmente organici, strutturalmente complessi, destinati a numerosi settori (ad es. farmaceutica, agrofarmaci, mezzi di contrasto, ecc.);
- Le sintesi sono per lo più multi step con tecnologie chimiche di fermentazione, oggi anche biotecnologiche, di processi di separazione e purificazione molto avanzati.

E' da considerarsi quindi uno dei settori più sofisticati dell'industria chimica

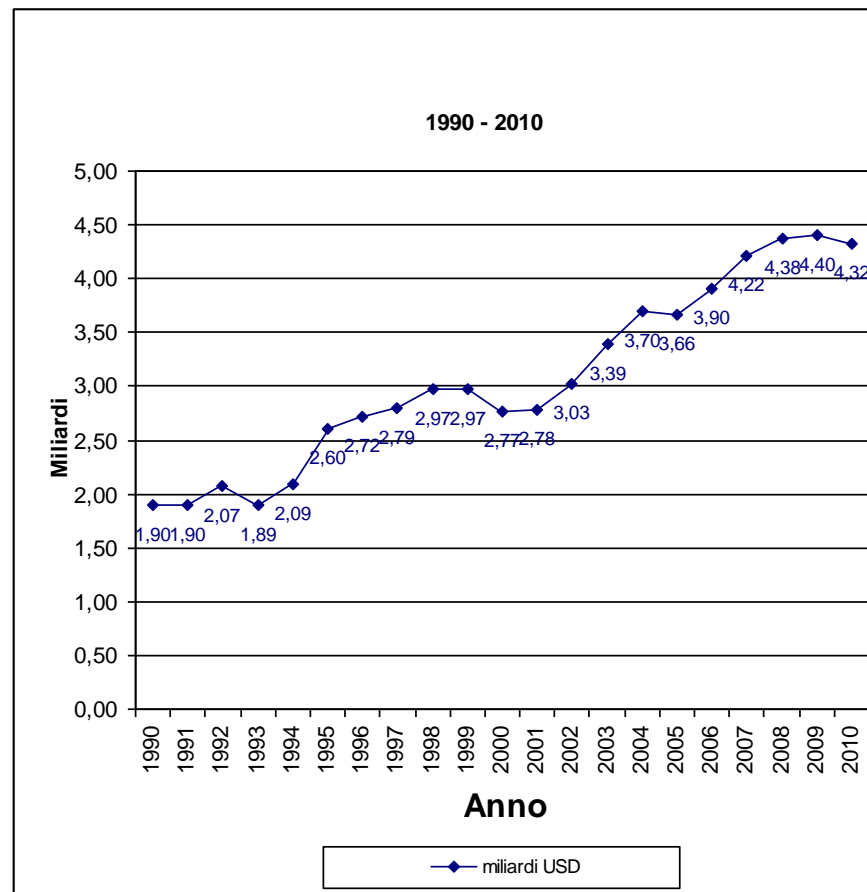
Le materie prime per l'industria farmaceutica (API)

- l'Italia oggi rappresenta l'11% della produzione mondiale;
- La produzione italiana si è imposta in mercati estremamente severi, quali: Usa, Europa e Giappone.

Alcuni dati

- 3,2 mld € di fatturato
- 88 imprese produttrici (in prevalenza PMI)
- 9.900 addetti (oltre il 50% delle imprese ha meno di 100 addetti)
- 85% export (di cui: 40% USA, 34% Europa, 17% Giappone)

Sviluppo del fatturato dell'industria italiana farmaceutica (API)



Sintesi di attività delle imprese italiane

- produzione di intermedi e principi attivi per il settore del farmaco in particolare quello generico
- toll manufacturing
- custom manufacturing in particolare per il farmaceutico

Caratteristiche della produzione

- chimica fine sofisticata:
 - sintesi chimica, fermentazioni, purificazioni e separazioni raffinate
 - numerosi step di reazione
 - impianti e unità multipurpose molto flessibili
 - Impianti dedicati per produzione in particolare di intermedi
- produzione soggetta al rispetto delle GMP - Good Manufacturing Practices sulle base di ispezioni di Autorità Regolatorie (FDA, AIFA)

Profilo delle imprese italiane produttrici di APIs

- capacità di valutare per tempo le opportunità del mercato dei farmaci generici
- struttura di marketing
 - Flessibilità massima nel seguire la domanda
 - attenzione alle nicchie a maggior valore aggiunto di mercato
- personale tecnico qualificato
 - dal laboratorio allo sviluppo di sintesi originali e competitive
 - produzione industriale
 - gestione degli audit
 - esperti di QA e regulatory
- capacità inventiva e competenze in materia brevettuale

Fattori di successo dei produttori italiani di APIs

- R&D con caratteristiche di originalità e creatività (con ampia collaborazione con le Università);
- livello tecnologico e flessibilità degli impianti produttivi;
- riconosciuta alta qualità della produzione;
- sistema qualità e sicurezza;
- capacità di marketing produttivo e anche operativo a livello industriale.

Ricerca/Sviluppo e Produzione

- Il 3% del fatturato delle industrie italiane è destinato alla ricerca e allo sviluppo di processi produttivi il più possibile competitivi e originali;
- la ricerca applicata è volta prevalentemente allo sviluppo e all'ottimizzazione di processi innovativi anche caratterizzati spesso da schemi di sintesi multi-step brevettabili;
- la creatività del settore è anche correlata ad una elevata competenza nel campo dell'ingegneria dei processi discontinui e di purificazioni sofisticate;
- flessibilità intesa come possibilità, tramite impianti multipurpose adattabili, di una vasta gamma di reazioni, comprese alcune altamente complesse e “specializzate”;
- grande abilità nell'effettuare lo scaling-up della produzione con grande efficienza di resa, sicurezza, elevata qualità e positiva risposta in termini di economics.

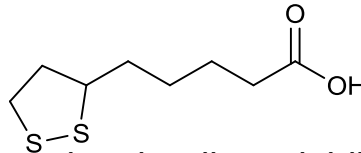
Gli attuali problemi e il futuro tecnologico

- Per quanto si tratti del nostro punto di vista, l'industria chimica italiana non ha mai raggiunto nelle sue imprese le necessarie dimensioni critiche. La struttura di questo settore è sicuramente molto frammentata, per cui è oggetto oggi di acquisizioni da parte di società estere o di private equity che tendono invece a creare aziende di dimensioni critiche mediante processi di merger;
- Si prospetta lo sviluppo con successo di biogenerici o di processi produttivi biotecnologici basati sulla catalisi enzimatica;
- E' al centro dell'attenzione la ricerca di soluzioni ingegneristiche per il rispetto dell'ambiente e della qualità.

Alcuni esempi di recenti successi dell'Industria chimico farmaceutica per quanto riguarda molecole/tecnologie

UN SEMPLICE ESEMPIO DEL PROCESSO CONTINUO DI INNOVAZIONE NEL SETTORE DEGLI API

(Labochim)

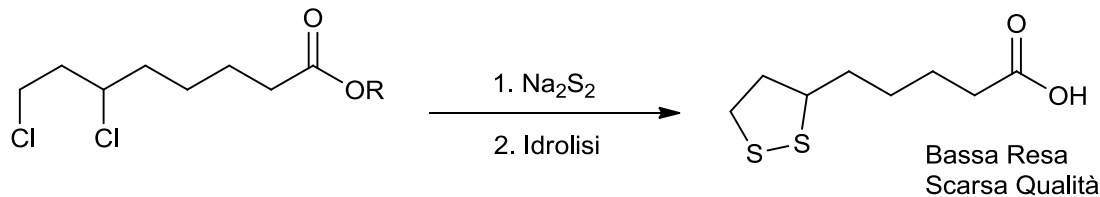


L'acido lipoico, (o acido tiottico), è una vitamina liposolubile (Vitamina N) che fu isolata per la prima volta nel 1951 da estratti di fegato.

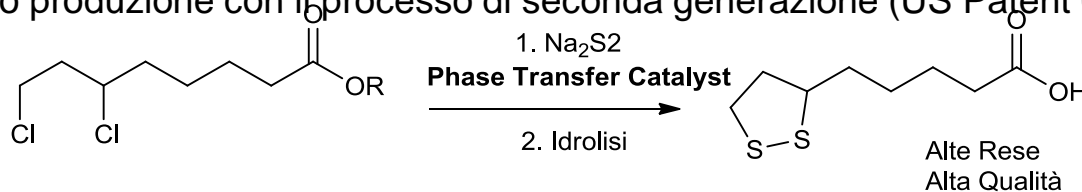
- '80-'90 sviluppo suo utilizzo o come farmaco nella cura di molte patologie caratterizzate da stress ossidativi (es neuropatie diabetiche) o come food supplement.

Necessità di fonti affidabili di prodotto

- Via estrattiva non praticabile.
- 1994 Inizio produzione in Labochim di acido Lipoico con un primo processo originale

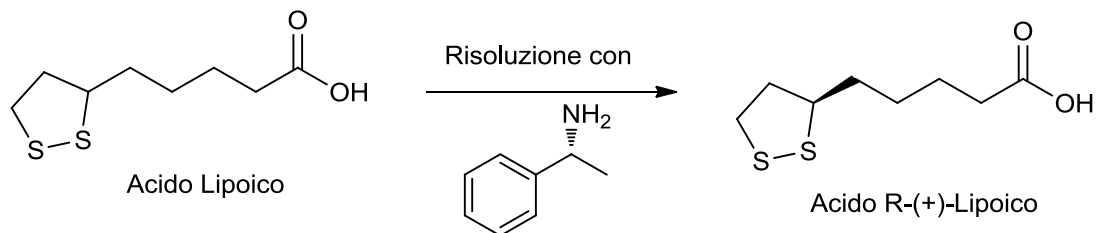


- 2000 inizio produzione con il processo di seconda generazione (US Patent 6,844,450)

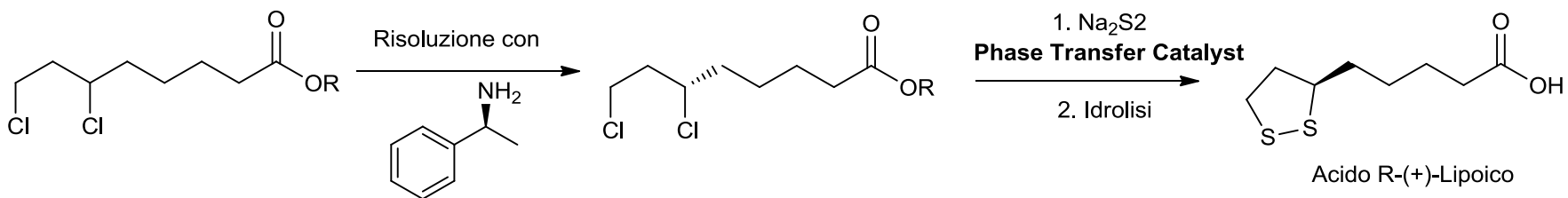


Ottenimento del principio attivo come prodotto enantiomericamente puro

- 2000 Nuovo processo Labochim per l'ottenimento dell'acido R-(+)-Lipoico via risoluzione dell'acido Lipoico racemo (US Patent 6,670,484)



- - 2000 Nuova sintesi Labochim dell'acido a R-(+)-Lipoico (US Patent 6,864,374)



Successivi miglioramenti:

- Maggior controllo sul livello di impurezze (2004)
- Nuove formulazioni e nuove somministrazioni combinate con altri farmaci (2004, 2006, 2007)

UN ESEMPIO DI LOTTA SULL'IMPATTO AMBIENTALE: OSSIDAZIONE ELETTROCHIMICA NELLA PREPARAZIONE DELL'INTERMEDIO “SALE DI FREMY” PER LA PRODUZIONE DI UN API

(Industriale Chimica)

- **Il processo di sintesi di un importante principio attivo prodotto in Industriale Chimica prevedeva l'utilizzo del piombo biossido con notevoli problemi a carattere ambientale.**
- **L'alternativa al piombo biossido è stata trovata nell'impiego del reattivo “Sale di Fremy” $\cdot\text{ON}(\text{NaSO}_3)_2$ (Disodio Nitrosodisolfonato radicale) nel passaggio finale di sintesi del principio attivo.**
- **Industriale Chimica ha sviluppato una tecnologia elettrochimica per produrre il Sale di Fremy” che ha risolto i problemi ambientali portando a un processo più “pulito” e maggiormente efficiente .**

Tabella comparativa fra la nuova ossidazione per via elettrochimica ed il processo di ossidazione con piombo biossido

Tecnologia	COSTI	RISPARMI	INNOVAZIONE
<i>Ossidazione con piombo biossido</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Smaltimento dei residui solidi derivanti dal piombo biossido • Smaltimenti dei reflui acquosi contenenti Sali di piombo • Controlli ambientali per la manipolazione di polveri pericolose • Analisi dei metalli pesanti nelle acque di scarico • Controllo dei residui di piombo nel prodotto finito • Assicurazione rischi ambientali 	Nessuno	Nessuna
<i>Ossidazione con “Sale di Frey” per via elettrochimica</i>	Investimenti in Ricerca & sviluppo ed in acquisizione di nuove tecnologie ed impianti che hanno arricchito il “background” aziendale	<ul style="list-style-type: none"> • Smaltimento dei residui solidi derivanti dal piombo biossido • Smaltimenti dei reflui acquosi contenenti Sali di piombo • Controlli ambientali per la manipolazione di polveri pericolose • Analisi dei metalli pesanti nelle acque di scarico • Controllo dei residui di piombo nel prodotto finito • Assicurazione rischi ambientali 	<p>1) Acquisizione di nuove conoscenze e tecnologie nel “know-how” aziendale con possibili applicazioni ad altri processi/prodotti</p> <p>2) Possibilità di incremento nella scala produttiva dovuta a notevole riduzione di costi di smaltimento</p> <p style="text-align: right;">ASCHIMFARMA Associazione nazionale produttori principi attivi e intermedi per l'industria farmaceutica</p>

THERAPEUTICAL INNOVATION BY VACCINES IN ONCOLOGY

(Indena)

Immunotherapy is an attractive option for cancer treatment and two possible approaches are conceivable.

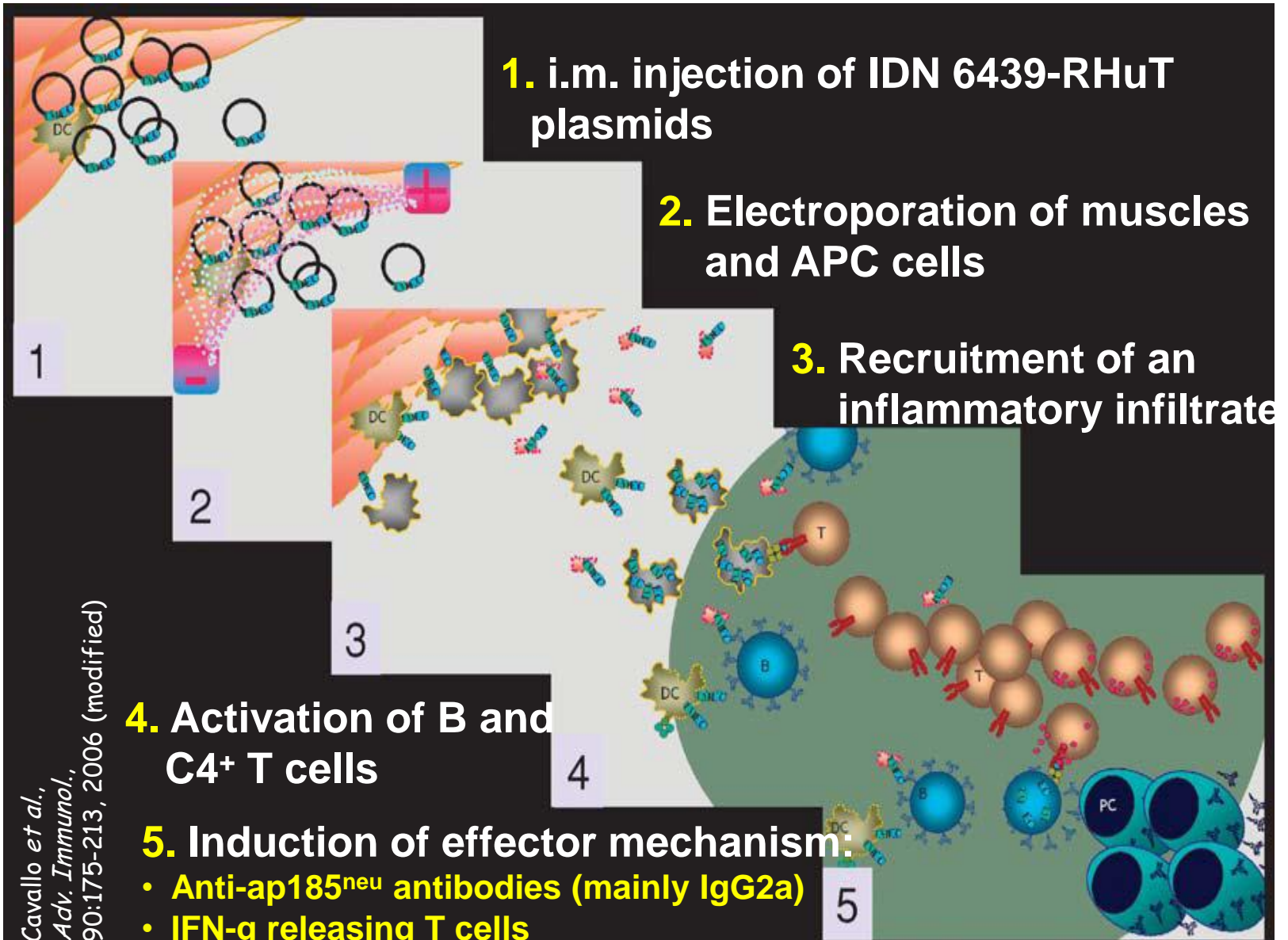
- The first is offered by passive immunotherapy with monoclonal antibodies (Herceptin), which proved very efficacious in several neoplastic conditions. On the other hand, monoclonal antibodies are not devoid of side effects.

- The second is active immunotherapy; in this setting, DNA VACCINATION with naked plasmids is safe, easy and relatively non-expensive, it requires no special handling or storage conditions, and it elicits both cytotoxic and humoral responses.

Therefore, the ultimate goal of vaccine-based cancer immunotherapy is to elicit a potent immune response that will cause the eradication of the tumor as well as generate a long-term memory response that will keep the cancer in check.

In 2010, FDA approved the first immunotherapy Provenge, a cellular vaccine against prostate cancers.

IDN 6439-RHuT vaccination plus electroporation



The separation of 5-methyltetrahydrofolic acid diastereoisomers (resolution) is carried out utilizing Phenylethylamine, which is an **optically active base** (resolving agent) in aqueous medium.

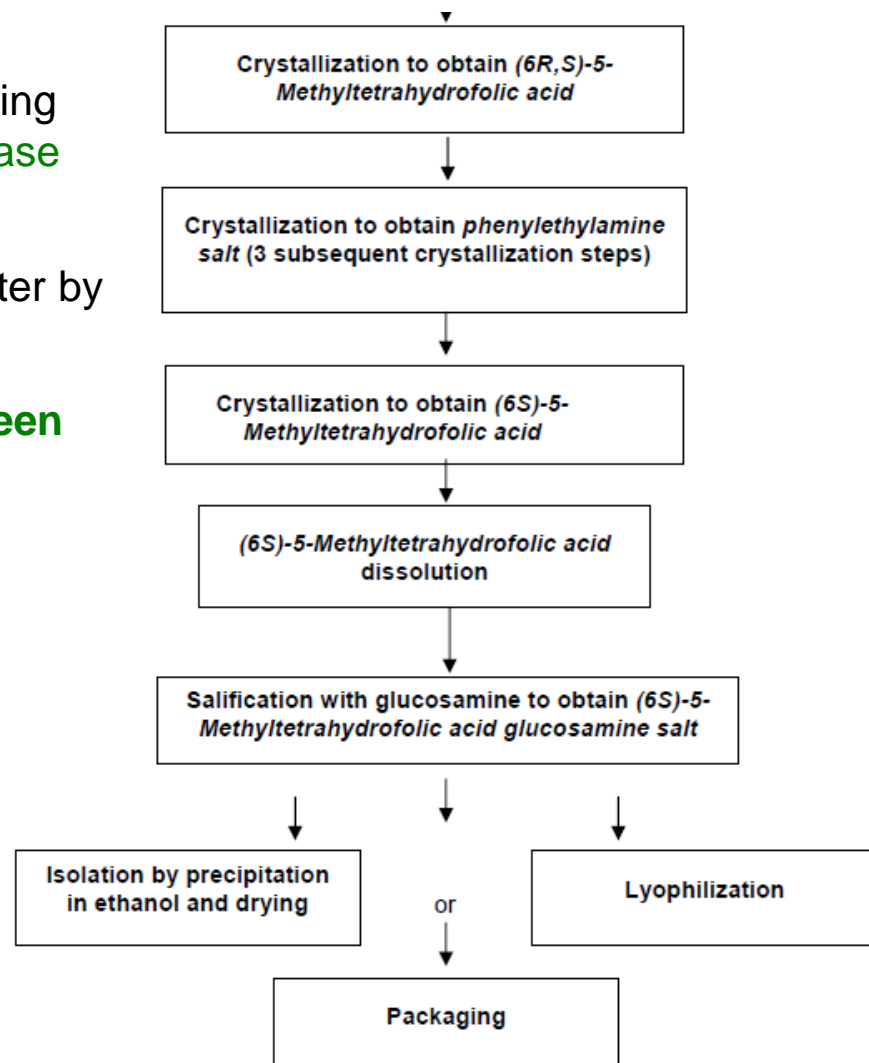
Phenylethylamine is recoverable from waste water by basification and simple distillation.

This process is an example of what is called **Green Chemistry** through:

- ♻ Reducing use of solvents
- ♻ Recycling of chemical substances

INNOVATION

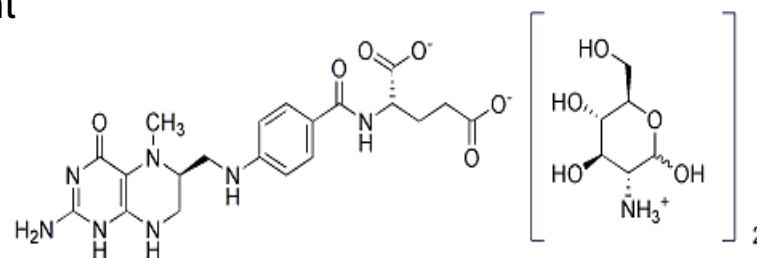
The quantitative recovery of desired diastereomer is simply obtained by filtration, making feasible the industrial production.



OLD GENERATION

- Stability of methylated and reduced folate is limited and strict storage conditions are required to prevent the formation of impurities (cold temperature).
- Bioavailability of products is low according to the slight solubility of the related calcium salts.

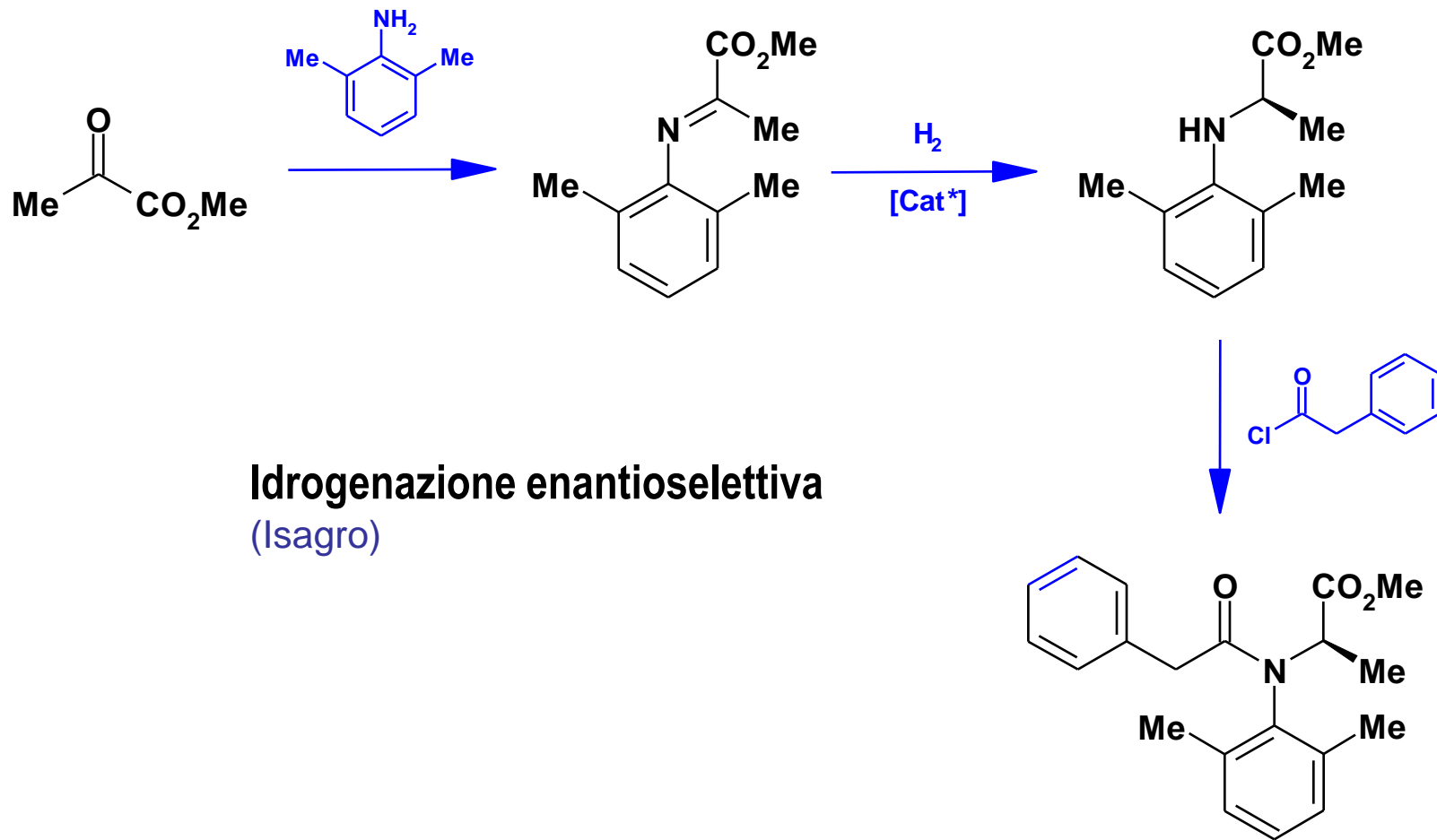
[D-glucosamine-(6S)-methyltetrahydrofolate]



QUATREFOLIC INNOVATION

- A stable active ingredient at room temperature.
- A surprising high solubility in water (100 times higher than calcium salt) guaranteeing a higher bioavailability of the active ingredient.
- Advantages for the marketers of finished product able to enlarge the range of products (drinks) and to facilitate their manufacturing due to the room temperature stability.
- Industrial advantages such as lyophilization (sterile) feasibility without adding any other excipient formulation.

SINTESI DEL KYRALAXYL

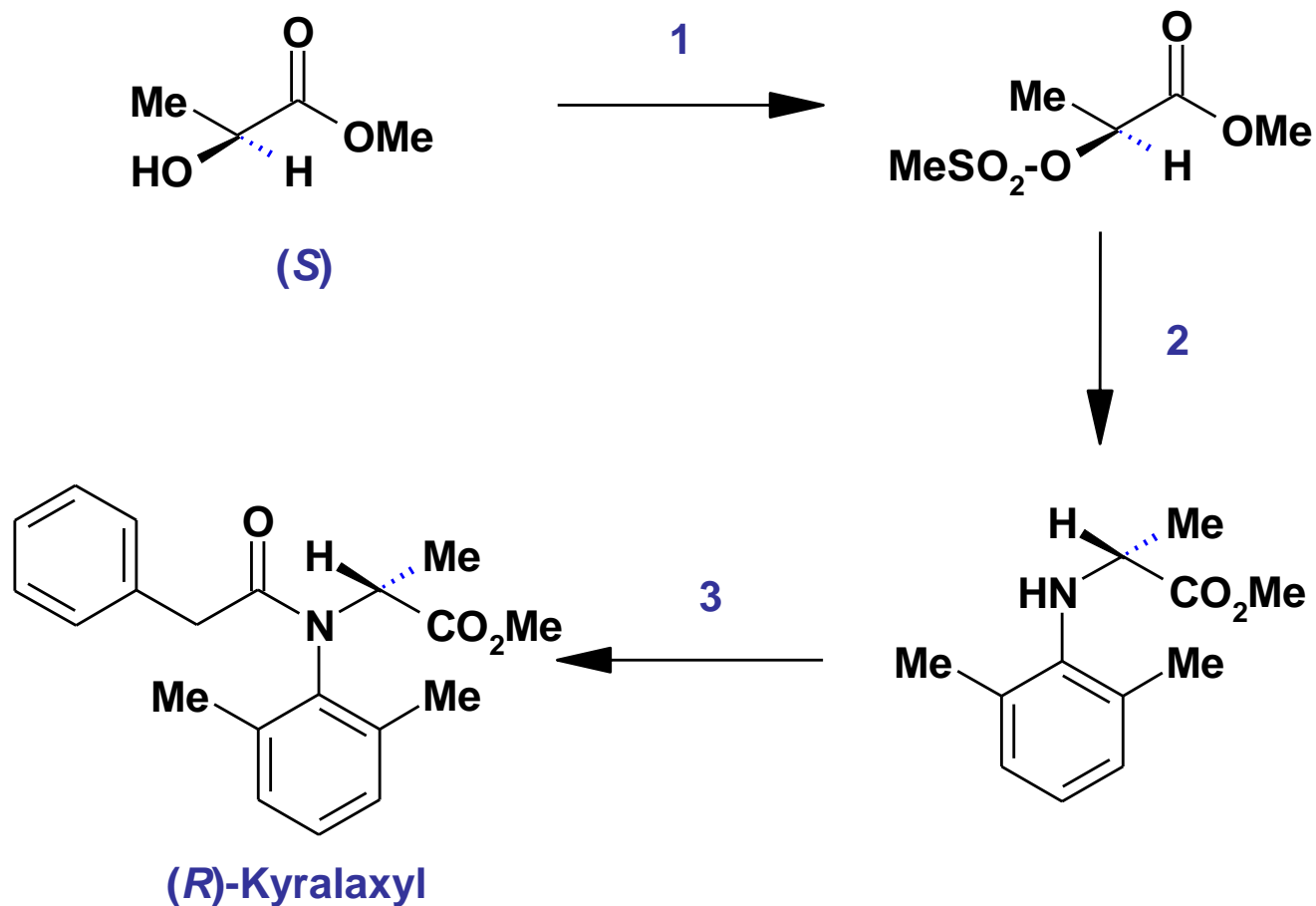


Idrogenazione enantioselettiva
(Isagro)

(R)-Kyraxyl

Idrogenazione enantioselettiva di un precursore imminico, usando una serie di complessi chirali Rh-difosfine. **Abbandonata** in quanto ha portato a eccessi enantiomerici (e.e.) non superiori all'80%

SINTESI DEL KYRALAXYL



1) MeSO_2Cl , Et_3N ; 2) 2,6-Xylidine, NaHCO_3 ; 3) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$, NaHCO_3

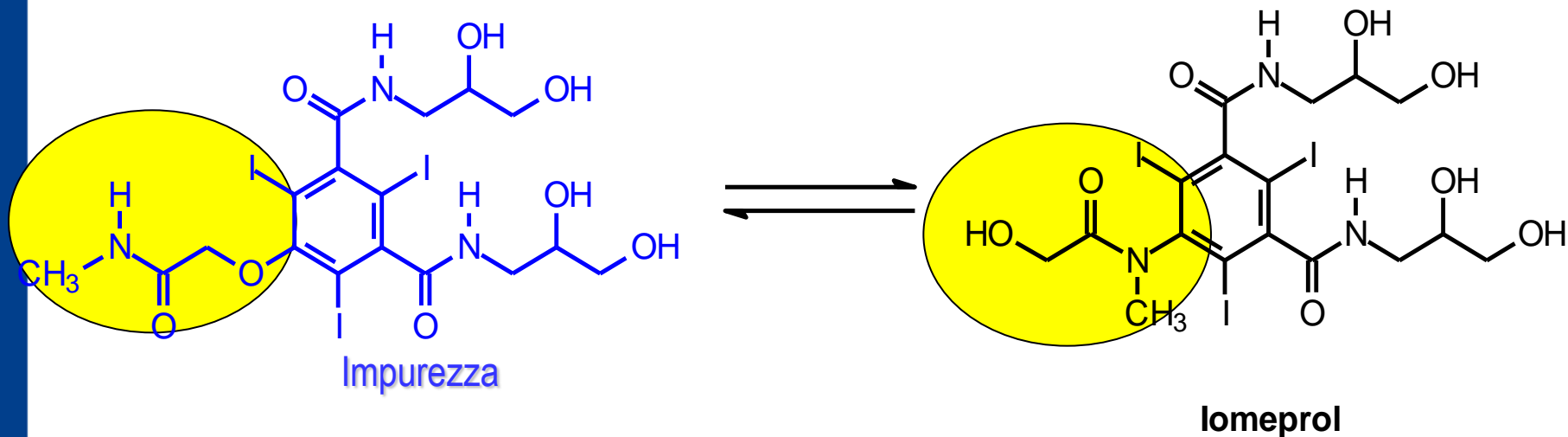
Impiego dell'estere metilico dell'acido S-lattico, scelto come intermedio chiave per l'introduzione del centro stereogenico. Realizzata in *batch* di 1 tonnellata nell'impianto Isagro di Panoli (India) con ottenimento di un e.e. del 98%

IOMEPROLO

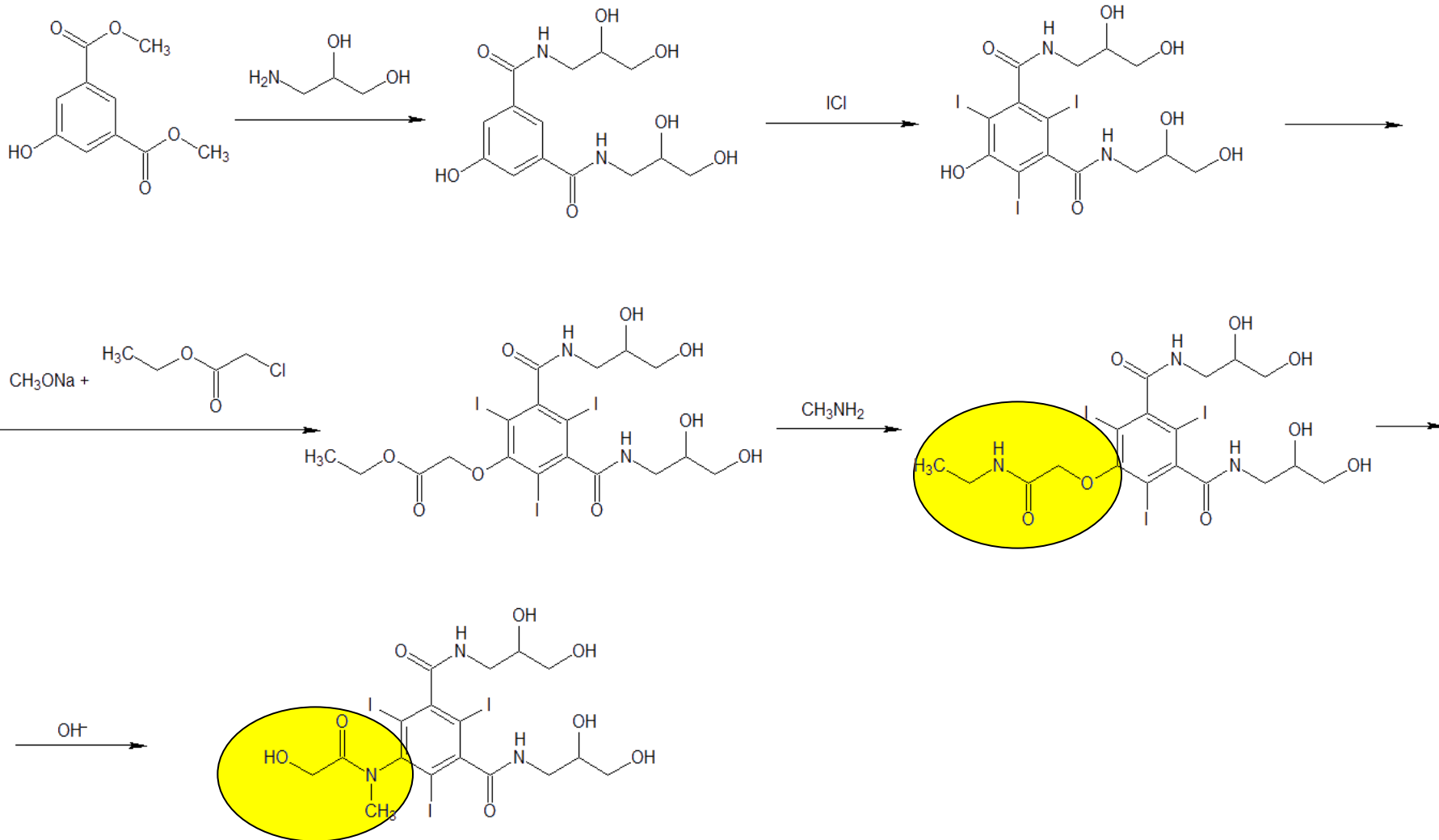
UNA SINTESI FUORI DAGLI SCHEMI

(Bracco)

Dalla elucidazione della struttura di un'impurezza, anzichè cercare di minimizzarla, si è avuta l'idea di farne l'intermedio chiave di una nuova sintesi brevettata basata su un **riarrangiamento intramolecolare** reversibile spinto nella direzione opportuna



LA COMPLESSITA' DELLA SINTESI MULTISTEP



LA TRADUZIONE IN REALTA' INDUSTRIALE

- Basata su questa via inusuale, è stata sviluppata una sintesi innovativa “**one-pot**” (cioè senza isolamento di intermedi) e “**green**” in acqua e soluzioni idro-alcoliche, che evita i solventi clorurati, il cloruro di tionile, ioduro di metile e le ammine aromatiche delle sintesi tradizionali.
- lomeprolo è oggi il mezzo di contrasto **leader assoluto nel mercato europeo** ed è approvato e venduto in oltre 45 Paesi del mondo.

Potenzialità del settore

Da quanto è stato presentato si rende evidente che il settore offre grandi opportunità di sviluppo attraverso due parametri fondamentali:

- ricerca e Sviluppo
- innovazione tecnologica

Ricerca e Sviluppo

Poiché si tratta di imprese per lo più medio piccole è importante favorire lo sviluppo di collaborazioni tra industria e strutture di R&S pubbliche e private per individuare i temi di ricerca sui quali puntare.

Innovazione tecnologica

La sofisticazione degli impianti produttivi è orientata a sviluppare:

- l'ottimizzazione dei parametri critici di processo, finalizzata a migliorare la qualità, assicurarne la costanza e ridurre l'impatto ecologico;
- l'ottimizzazione delle rese per una sempre maggiore competitività economica;
- la realizzazione della flessibilità impiantistica, intesa come possibilità di realizzare una vasta gamma di reazioni per rispondere alle esigenze del mercato.

Dalla cultura chimica industriale nasce il *continuous improvement* tra processistica chimica e tecnologia impiantistica

Grazie per l'attenzione