
Ufficio Studi

Working Paper n. 13

Giugno 1989



Gruppo Ferruzzi

ERBAMONT:
LA SFIDA
DELLA
SALUTE

Ufficio Studi
Working Paper n. 13
Giugno 1989



Gruppo Ferruzzi

**ERBAMONT:
LA SFIDA
DELLA
SALUTE**

**UFFICIO STUDI
GRUPPO FERRUZZI**

Direttore: Marco Fortis

SEDE DI MILANO

Vice direttore: Mario Panzeri

Assistenti di ricerca: Giuseppe Colpani
Maria Ester Benigni
Giovanni Panzeri
Federico Mistruzzi

Indirizzo: Foro Buonaparte, 31; 20121 Milano

Telefono: (02) 62705808; Telex: 310679; Telefax: (02) 62705952

SEDE DI ROMA

Vice direttore: Giovanni Simoni

Assistenti di ricerca: Marcello Bianchi
Pia Marconi
Elisabeth Mutschlechner

Indirizzo: Via G.B. Morgagni, 31; 00161 Roma

Telefono: (06) 851741/8840151; Telefax: (06) 851741-234

Sommario

1.	Introduzione	Pag. 5
2.	Le nuove frontiere della ricerca farmaceutica	» 5
3.	Come nasce un nuovo farmaco?	» 7
4.	L'impegno del Gruppo Ferruzzi nel settore farmaceutico: Erbamont	» 10
5.	Gli obiettivi della ricerca Erbamont	» 12
6.	I prodotti futuri della Ricerca e Sviluppo Erbamont	» 15
6.1.	Oncologia	» 16
6.2.	Immunologia	» 20
6.3.	Area cardiovascolare	» 20
6.4.	Area antiinfettiva	» 21
6.5.	Sistema Nervoso Centrale	» 21
7.	Il domani è già una realtà.	» 21
7.1.	I prodotti in fase I	» 22
7.2.	I prodotti in fase II.	» 23
7.3.	I prodotti in fase III	» 23
8.	Conclusioni	» 24

Si ringraziano per la collaborazione fornita l'Ing. Paolo Morrone, il Dott. Romano Gavi,
il Dott. Walter Groppi e il Dott. Marcello Portesi.

1. Introduzione

Il Gruppo Ferruzzi è oggi una delle più importanti realtà industriali del mondo, con un fatturato aggregato di circa 35 mila miliardi di lire, oltre 100 mila addetti e 19 società quotate presso le Borse di tutta Europa e degli Stati Uniti. È un Gruppo che ha saputo riunire in un solo progetto comune gli uomini e le tecnologie di Eridania, Montedison e La Fondiaria per dare una risposta globale alle cinque grandi sfide che attendono l'umanità: alimentazione, salute e previdenza, ambiente, energia, nuovi materiali.

L'impegno nel settore della cura della salute, di cui si parlerà in questo lavoro, assume una particolare importanza nell'ambito della strategia del Gruppo Ferruzzi. Le malattie e le aggressioni alla salute dell'uomo, infatti, sono oggi diverse rispetto a quelle degli inizi del Secolo. I ritmi della vita moderna, l'inquinamento, l'aggravarsi dei problemi sociali e familiari, lo strutturale invecchiamento della popolazione sono tra le cause che hanno portato i tumori, le disfunzioni del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso ad essere tra i pericoli più diffusi per la nostra salute. È una vera e propria sfida, in definitiva, quella a cui è chiamata a rispondere la ricerca, che deve impegnarsi nell'individuare nuove cure e nuovi farmaci contro tali patologie.

2. Le nuove frontiere della ricerca farmaceutica

L'industria della salute nasce, si rafforza e si espande con la scoperta di nuovi farmaci, quindi con le attività di ricerca; tali attività sono «mirate» alla sintesi di molecole nuove, capaci di debellare, una per una, le malattie che in diversa misura colpiscono l'uomo.

La ricerca è perciò la «materia prima» principale dell'industria del farmaco, la sola che conti per definire a livello strategico le scelte da compiere e le azioni da svolgere sul piano operativo al fine di centrare gli obiettivi prefissati. Una materia prima «capital intensive», come è facile intuire, ed estremamente complessa, da gestire in funzione dei risultati da raggiungere. I quali, nella migliore delle ipotesi, richiedono otto, dieci e talvolta anche quindici anni per tradursi — quando si traducono — in un concreto successo. Questa particolarità già spiega un primo fondamentale aspetto del lavoro di ricerca necessario per la scoperta di un farmaco: quello cioè di essere una attività ad elevato tasso di rischio economico. Avendo poi a che fare con quanto di più complesso esiste in natura, cioè con l'organismo umano, la ricerca farmaceutica riflette —

nelle sue componenti, nelle sue strutture, nei suoi stessi processi operativi – gran parte di tale complessità.

Una sua efficace gestione, oltre che dipendere da moderni criteri manageriali, ha la sua determinante nell'approccio ai problemi da risolvere, cioè nel metodo di ricerca seguito. Da sempre si è trattato, fondamentalmente, di un metodo sperimentale: adattare cioè per tentativi sostanze presenti in natura (erbe, sali minerali, estratti d'organo o vegetali, ecc.) od ottenibili per sintesi chimica alla funzione terapeutica di contrastare gli effetti della malattia o a quella di prevenirla.

Anche il più vasto campo d'indagine offerto ai farmacologi dall'universo di nuove molecole di sintesi generato dalla chimica negli ultimi decenni non ha di fatto molto modificato il modo di procedere per arrivare alla scoperta di un farmaco. Il chimico e il farmacologo hanno continuato cioè a cercare incessantemente fra le nuove molecole quelle che più si adattano a combattere le diverse patologie: per somiglianza di strutture, di attività biologica, di meccanismi di azione e reazione con le molecole presenti nelle cellule umane. Da qualche anno, però, una importante svolta sta compendosi anche nella ricerca farmaceutica. La massa enorme di nuove conoscenze emerse dalla ricerca di base multidisciplinare (biologica, medica, clinica, genetica, ecc.) e l'avvento di nuove tecnologie hanno praticamente rimesso in discussione l'intera «filosofia» della scienza dei farmaci. Le straordinarie scoperte della biologia molecolare e le nuove tecnologie dell'ingegneria genetica, unite ai progressi compiuti dalla ricerca medica e clinica, hanno infatti indotto negli ultimi anni gli strateghi della salute a concentrarsi più sulle cause che sui sintomi e gli effetti delle malattie.

«Di fronte a una serratura chiusa (il male) – essi dicono – invece di provare e riprovare pescando dal grande mazzo di chiavi disponibili (le molecole di sintesi) fino a trovare quella che apre (il nuovo farmaco), meglio studiare attentamente e nei minimi dettagli la serratura per riconoscere subito la chiave necessaria ad aprirla». Un paragone forse semplicistico, ma che dà l'idea di ciò che è fundamentalmente cambiato nel metodo di ricerca dei nuovi farmaci. Maggiori investimenti nel presente e per il futuro; più risorse umane e competenze diversificate imposte dalla necessità di un approccio multidisciplinare; più intensa e stretta cooperazione con la ricerca universitaria e clinica; più accordi e inter scambi di conoscenze e di esperienze con i maggiori istituti e laboratori di ricerca internazionali. Ma, soprattutto, scelta strategica ben definita delle grandi aree di ricerca in cui operare, individuate in base alle patologie più ricorrenti e più diffuse, per creare nel loro ambito le strutture di ricerca differenziate più adeguate e organizzare in esse il

lavoro coi più efficienti criteri possibili in funzione degli obiettivi da raggiungere.

Su queste basi la scienza dei farmaci costruisce il proprio futuro. E i risultati già colti confermano la validità del principio di studiare a fondo la serratura per trovare poi la «chiave» più adatta ad aprirla.

3. Come nasce un nuovo farmaco?

La nascita di un nuovo farmaco è un avvenimento particolarmente lungo e complesso. Fondamentale è innanzitutto la fase di ideazione e di preparazione di un dato progetto, in stretto collegamento con le conoscenze della ricerca di base. Il progetto viene quindi sottoposto alla valutazione del C.O.R. (Comitato Orientamento Ricerche) e all'autorizzazione della Direzione Ricerche. Solo allora cominciano le procedure sperimentali tendenti a sintetizzare e ad individuare una Nuova Entità Chimica (NEC) biologicamente attiva; a ciò fa seguito l'avvio dei primi studi preclinici, al termine dei quali viene presentato alle Autorità Sanitarie il dossier di ricerca messo a punto sul NEC per l'ottenimento dell'autorizzazione alle prime somministrazioni del composto all'uomo.

È a questo punto che prende il via l'attività di farmacologia clinica, con la Fase I (studi sul volontario sano) e successivamente la Fase IIa (prime somministrazioni ai pazienti), allo scopo di valutare la tollerabilità del NEC oltre che di ottenere informazioni sulla sua attività. Contemporaneamente vengono proseguite le prove sull'animale (ad es. studi di attività, meccanismo di azione, farmacocinetica e metabolismo, safety ecc.).

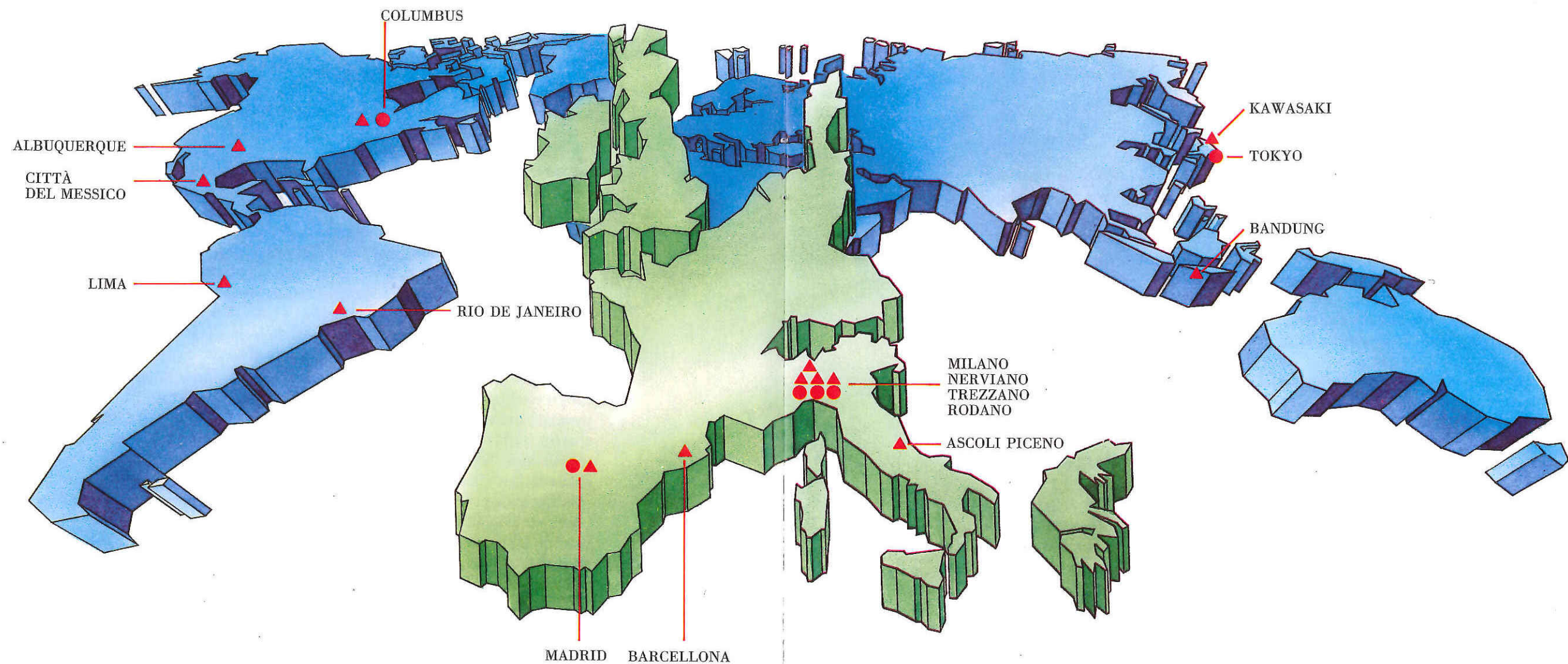
Da questo momento, la Nuova Entità Chimica (NEC) comincia a meglio definirsi come potenziale agente terapeutico. Viene completato lo sviluppo clinico, mentre contemporaneamente vengono portati a termine gli studi sull'animale.

Prende quindi avvio la Fase IIb, ossia la fase di valutazione clinica su un maggior numero di pazienti, per un approfondimento sull'attività e la tollerabilità del farmaco.

Segue la Fase III, caratterizzata da studi clinici per lo più comparativi verso un farmaco di riferimento, condotti su un numero elevato di pazienti per una più ampia valutazione dell'attività e degli eventuali effetti collaterali del farmaco. È questa la fase più lunga nello sviluppo di un nuovo farmaco e anche la più impegnativa in senso economico.

Infine, viene presentato alle Autorità Sanitarie il dossier completo di

Figura 1 Impianti produttivi e di ricerca del Gruppo Erbamont nel mondo



● Le strutture di ricerca Erbamont

Centro Ricerche di Nerviano (Milano).
Attualmente in fase di ampliamento, raccoglierà entro il 1992 tutte le attività di indagine in Italia.
Sarà il cuore della ricerca Erbamont e ospiterà circa 1.000 addetti degli oltre 1.500 operanti nel Gruppo.
L'investimento previsto per l'ampliamento di questo complesso è di circa 260 miliardi di lire.

Centro Ricerche di Milano (Via dei Gracchi).
Svolge attività di ricerca biotecnologica e di sintesi chimica. Confluirà, entro il 1992, nell'ambito del Centro Ricerche di Nerviano, oggi in fase di ampliamento.

Centro Ricerche di Milano (Via G. Imbonati).
Svolge attività di ricerca biologica e di sintesi chimica.

Medical Research Center di Columbus, Ohio (Usa).
Segue l'attività di ricerca clinica dalla Fase I alla Fase III e opera nell'ambito dell'Adria Laboratories.

Centro Ricerche Antibioticos di Madrid (Spagna).
Particolarmente impegnato in attività di ricerca biotecnologica.

Development Center di Tokyo (Giappone).
Opera sia nella ricerca preclinica che in quella clinica.

▲ Gli insediamenti produttivi Erbamont

Farmitalia Carlo Erba	Milano	Lima (Peru)
	Nerviano (Milano)	Rio de Janeiro (Brasile)
	Rodano (Milano)	Città del Messico (Messico)
	Trezzano s/Naviglio (Milano)	Bandung (Indonesia)
	Ascoli Piceno	Kawasaki (Giappone)
Antibioticos Farma	Madrid	
	Barcellona	
Adria Laboratories	Columbus, Ohio	
	Albuquerque, Nuovo Messico	

ricerca messo a punto sul farmaco, per l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione.

Va osservato che l'iter qui schematizzato richiede mediamente un arco di tempo di 10 anni per essere completato. Un arco di tempo che richiede una più estesa protezione brevettuale, tanto in termini di copertura territoriale, quanto in termini di tempo, perché non risulti vanificato l'ingente sforzo di indagine occorrente per approdare a un risultato. D'altra parte, l'industria farmaceutica non può essere considerata alla stessa stregua di una qualsiasi altra attività economico-industriale, non fosse altro che per la particolare destinazione dei suoi prodotti e gli impegnativi adempimenti e responsabilità pubbliche cui deve far fronte. È in gioco infatti un bene prezioso: la salute dell'uomo.

4. L'impegno del Gruppo Ferruzzi nel settore farmaceutico: Erbamont

Il Gruppo Ferruzzi è presente nel campo della cura della salute con la Montedison, attraverso le due società controllate Erbamont e Antibioticos. Erbamont è la società di punta del Gruppo nel settore farmaceutico, con una particolare specializzazione nel campo dei farmaci antitumorali e nell'area della cura delle malattie cardiovascolari, del sistema nervoso ed infettive, nell'immunologia; Antibioticos è invece un'importante produttrice di materie prime per antibiotici.

Nel settore farmaceutico del Gruppo operano circa 8.600 addetti, di cui oltre 1.500 in attività di ricerca. Le attività produttive e di ricerca sono svolte su scala internazionale, in modo da conseguire una presenza globale sul mercato, con una rete commerciale che raggiunge – con gli oltre 80 prodotti Erbamont – ben 120 paesi.

Complessivamente gli insediamenti produttivi Erbamont sono 14: 10 fanno capo alla Farmitalia Carlo Erba (Milano, Nerviano, Rodano, Trezzano sul Naviglio, Ascoli Piceno, Lima, Rio de Janeiro, Città del Messico, Bandung, Kawasaki); 2 alla Antibioticos Farma (Madrid, Barcellona); 2 alla Adria Laboratories (Columbus, Albuquerque).

Erbamont dispone inoltre di 6 centri di ricerche. Particolarmente importante è il Centro Ricerche di Nerviano (Milano), che è attualmente in fase di ampliamento e che raccoglierà, entro il 1992, tutte le attività di ricerca in Italia. Nerviano diventerà il cuore della ricerca Erbamont e ospiterà circa 1.000 ricercatori degli oltre 1.500 operanti nel Gruppo. L'investimento previsto per l'ampliamento di questo complesso è di circa 260 miliardi di lire. A Milano vi sono inoltre altri due centri che svolgo-

no ricerca biologica e di sintesi. Ricordiamo poi il Medical Research Center (MRC) di Columbus, Ohio (USA), che segue l'attività di ricerca clinica dalla Fase I alla Fase III ed opera nell'ambito dell'Adria Laboratories; il Centro Ricerche Antibioticos di Madrid, particolarmente impegnato in attività di ricerca biotecnologica; ed, infine, il Development Center di Tokyo, che opera sia nella ricerca preclinica sia in quella clinica.

Va sottolineato che l'attività di sviluppo clinico di nuovi farmaci è attuata su scala internazionale, al fine di ottenere la registrazione nei tempi minimi necessari e nel maggior numero possibile di paesi. In particolare, l'attività di sviluppo clinico è svolta presso le strutture Erbamont presenti in: Europa (Regno Unito, Francia, Germania, Spagna, Portogallo, Svezia, Danimarca, Austria, Benelux, oltre che in Italia), Nord e Sud America (Canada, Stati Uniti, Messico, Brasile, Argentina), Africa (Sud Africa), Asia (Thailandia, Indonesia, Filippine, Hong Kong, Taiwan, Giappone) e Oceania (Australia).

Inoltre, Erbamont finanzia la ricerca di base presso numerosi «centri di eccellenza» nel mondo; in particolare, presso i seguenti: American Health Foundation, New York City, New York; Salk Institute e Whit-tier Foundation, La Jolla, California; National Academy of Sciences, Washington, D.C.; Brown University, Providence, Rhode Island; Miami University, Miami, Florida; Weitzmann Institute, Rehovot (Israele); Università Statale, Milano; Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milano.

Nel corso degli ultimi quattro anni gli investimenti di Erbamont in attività di Ricerca e Sviluppo sono cresciuti ad un tasso medio annuo del 25%. Solo nel 1988 la società ha investito in ricerca circa 180 miliardi di lire, a fronte di un fatturato consolidato di circa 1.300 miliardi di lire.

L'attività di ricerca è, oggi più che mai, diretta ad individuare nuovi farmaci e nuove terapie per affrontare le patologie che attendono ancora risposta, e per aumentare ulteriormente la durata media e la qualità della vita. In particolare, questo impegno è decisivo per i paesi più avanzati, nei quali la medicina dovrà trovare soluzioni per problemi complessi, causati dal crescente aumento della popolazione anziana e dal diffondersi di disturbi legati allo stress e all'inquinamento.

L'Adriamicina (doxorubicina), il prodotto più noto dell'Erbamont, è il farmaco etico più largamente venduto nel mondo per la chemioterapia dei tumori. Oggi, peraltro, la società, pur continuando a concentrare i propri sforzi per rafforzare la leadership che ha saputo conquistare in campo oncologico, cerca di espandere la propria gamma di prodotti anche in settori selezionati di altre aree terapeutiche. Numerosi prodotti

sono già presenti sul mercato; altri sono attualmente in fase di sperimentazione e verranno lanciati nei prossimi anni.

5. Gli obiettivi della ricerca Erbamont

Il concetto di ricerca farmaco-biologica fortemente «orientata verso la malattia», e comprendente gli aspetti diagnostico, preventivo e terapeutico della malattia stessa, è oggi ampiamente accettato.

La definizione dei programmi e della struttura di una organizzazione dedicata a tale ricerca può essere diversa a seconda degli scopi. In base a questi, la ricerca farmaco-biologica può essere classificata in due categorie:

- ricerca di base
- ricerca applicata.

La ricerca di base richiede essenzialmente investimenti a lungo termine; in essa viene data priorità all'acquisizione di più ampie conoscenze su fenomeni biologici e fisico-chimici e, indipendentemente dai risultati di una specifica ricerca, viene spesso generata una importante innovazione metodologica e/o vengono acquisite nuove conoscenze biologiche di base. Invece, la ricerca applicata, che procede nella maggioranza dei casi a partire dai risultati della ricerca di base, è volta a generare prodotti o metodi per la diagnosi, prevenzione o terapia delle malattie.

Un complemento essenziale della ricerca applicata è rappresentato dallo sviluppo vero e proprio di un prodotto, che comprende gli studi galenici, tossicologici e clinici necessari perché una sostanza biologicamente attiva possa diventare un farmaco utilizzabile in terapia.

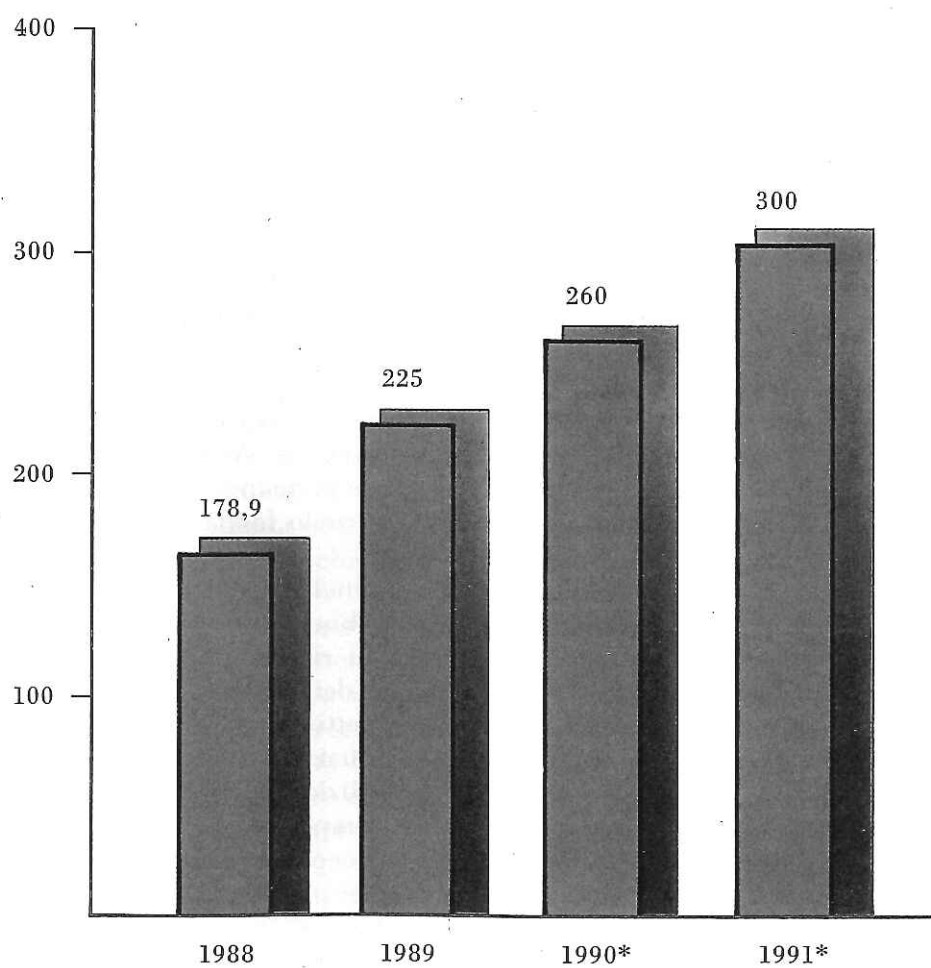
Tuttavia, la ricerca applicata veramente innovativa è sempre più dipendente dalla ricerca di base e la tempestività nell'acquisire e applicare i risultati della ricerca di base costituisce uno dei criteri più attendibili per stabilire la capacità competitiva di una organizzazione di ricerca applicata.

Di conseguenza, un'organizzazione che svolge ricerca applicata avanzata e fortemente innovativa deve avere la capacità, i mezzi e la cultura per esplorare ogni opportunità offerta dalla ricerca di base per applicazioni pratiche nei differenti campi di interesse ed in ogni momento.

L'obiettivo fondamentale della organizzazione di Ricerca e Sviluppo Erbamont è quello di scoprire, sviluppare e rendere disponibili alla comunità medica e ai pazienti nuovi prodotti altamente innovativi per quelle condizioni cliniche in cui l'attuale trattamento è inesistente o insoddisfacente.

Figura 2

Investimenti in ricerca di Erbamont
(in miliardi di lire)



* Stime.

Il numero di questi prodotti è tale da rendere Erbamont altamente competitiva su scala mondiale nei confronti delle società farmaceutiche leader.

D'altra parte, per poter essere veramente innovativa, la ricerca Erbamont necessita di una forte e continua interazione con la «ricerca di base» nell'area biomedica in generale, ed in particolare in quei settori dove le conoscenze e le tecnologie attuali sono adeguate per lo studio dei meccanismi a livello molecolare.

Un altro requisito per una «ricerca» innovativa è una effettiva collaborazione interdisciplinare tra chimica, biologia e medicina sia per la ricerca di nuovi farmaci, sia per la disponibilità di un ampio «know how» professionale realmente e continuamente interagente nello sviluppo degli stessi.

A tale scopo la nuova organizzazione di Ricerca e Sviluppo Erbamont si basa su strutture di nuova creazione, due delle quali sono particolarmente importanti:

- a) le linee di ricerca, che operano in campi terapeutici specifici secondo un concetto multidisciplinare «orientato verso la malattia» e che sostituiscono i settori tradizionali classificati per disciplina (chimica, biologia, medicina), allo scopo di riunire in ogni linea tutte le conoscenze professionali necessarie per l'approccio interdisciplinare nell'area di ricerca prescelta;
- b) i servizi comuni, che sono centri di tecnologie più specializzate (tossicologia, farmacocinetica e metabolismo, galenica, sviluppo chimico, chimica analitica, ecc.) partecipanti, su base permanente, al lavoro di tutte le linee di ricerca e che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo.

Per il momento le biotecnologie sono state incluse tra i servizi comuni, anche se, in linea di principio, esse dovrebbero evolvere come una nuova componente essenziale di ogni linea di ricerca. Si prevede che esse possano fornire strumenti per lo studio dei meccanismi a livello molecolare, generando così nuovi possibili obiettivi per l'intervento terapeutico. Esse possono anche dare accesso, in quantità sufficienti, a composti di difficile produzione con i metodi tradizionali, alcuni dei quali hanno già dimostrato di essere di interesse terapeutico.

Infine l'Unità di Biotecnologia è stata concepita per occuparsi non solo di problemi farmaceutici ma anche di quei problemi biotecnologici che possono essere di interesse per l'intero Gruppo Ferruzzi.

Va anche ricordato come la particolare attenzione rivolta alle biotecnologie si è concretata, inoltre, in una serie di accordi di collaborazione con società statunitensi operanti in questo settore: con la Cytogen Corpo-

ration, per la ricerca e lo sviluppo tecnico-commerciale di coniugati tra chemioterapici antitumorali appartenenti alla classe delle antracicline e degli anticorpi monoclonali; con la Unigene Laboratories, per la ricerca di nuove tecnologie per la sintesi dei peptidi; e, più di recente, con la ImClone Systems Incorporated, di cui Erbamont ha acquistato circa il 10 per cento del capitale, per l'ottenimento dei diritti di distribuzione su scala mondiale dei fattori di crescita emopoietici e per portare avanti ulteriori ricerche in questo settore.

La realizzazione di tutto ciò, assieme alla interrelazione con Adria Labs negli Stati Uniti, favorisce una sempre maggiore interazione, incoraggiando lo spirito di gruppo. In questo ambito il miglioramento del «mix» dei ricercatori, ottenuto con nuove acquisizioni altamente selettive, avrà una importante e diffusa ricaduta in tutto il gruppo di ricerca.

La rete medica internazionale, e, in particolare, l'«MRC» in USA, costituisce la terza componente essenziale della ricerca e sviluppo. Sono in corso iniziative per il suo potenziamento quantitativo ed incremento qualitativo in particolare nei paesi chiave che costituiscono l'oggetto di investimenti selettivi: il Regno Unito, l'area scandinava e l'Olanda, in Europa, nonché gli Stati Uniti e il Giappone. Il potenziamento e il miglioramento sono volti ad assicurare fin dall'inizio un contributo su scala mondiale alla valutazione clinica dei prodotti, alla loro definizione medica e alla creazione di un dossier di documentazione clinica comune, con il coordinamento della rispettiva Linea di Ricerca e della Direzione di Ricerca e Sviluppo, mantenendo in debita considerazione le necessità e le indicazioni locali.

Oggetto di attenta considerazione è lo scacchiere europeo, in vista del traguardo del 1992, che segnerà l'inizio di un mercato unificato di grandi proporzioni con i suoi 320 milioni di abitanti. Si tratta di un banco di prova per farmaci ad alta tecnologia, nonché di un momento di armonizzazione dei sistemi di registrazione, dei criteri di valutazione, delle prescrizioni informative: ciò che costituisce un insieme di premesse rivelatrici di una progressiva tendenza all'armonizzazione dei prezzi.

La nuova struttura di Ricerca e Sviluppo Erbamont, così organizzata, è in grado di accogliere e integrare tutte quelle nuove idee e tecnologie che potranno assicurare il futuro del settore «cura della salute» del Gruppo Ferruzzi.

6. I prodotti futuri della Ricerca e Sviluppo Erbamont

Come già detto, la strategia di Erbamont in tema di Ricerca e Svilu-

po prevede di unificare gli sforzi tendenti ad espandere la posizione della società quale leader in oncologia con il crescente impegno in altri settori accuratamente selezionati delle aree terapeutiche cardiovascolare, del Sistema Nervoso Centrale, antiinfettiva e immunologica. Tale diversificazione ha lo scopo di consentire all'Erbamont l'acquisizione di una forte presenza su scala mondiale e a lungo termine nei settori più importanti della cura della salute. La società ha già, tuttavia, un certo numero di prodotti che procedono regolarmente attraverso le varie fasi della sperimentazione clinica verso il traguardo della commercializzazione entro i prossimi anni.

Diversificazione, positivo avanzamento di nuovi farmaci da fase a fase, globalizzazione: ecco dunque le caratteristiche distintive della Ricerca e Sviluppo Erbamont. Ma va anche ricordato l'attuale impegno della società verso l'identificazione di nuovi approcci o tecnologie meritevoli di sviluppo. Ad esempio le biotecnologie giocano, come si è visto, un ruolo sempre più importante in questa attività di ricerca multidisciplinare, rendendo disponibili nuovi e più sofisticati modelli sperimentali e contribuendo alla produzione, mediante le tecniche del DNA ricombinante, di proteine e peptidi dotati di interesse terapeutico.

Vediamo qui di seguito, divisi per area di uso, i principali prodotti di questa attività di R&S.

6.1. Oncologia

Erbamont ha una lunga tradizione nella Ricerca e Sviluppo in campo oncologico. I primi risultati vennero dalla introduzione, in clinica, di due antracicline: la Doxorubicina e la Daunomicina, da molto tempo considerati come farmaci basilari nella chemioterapia antitumorale.

L'attività di R&S della società in oncologia è diversificata in una serie di filoni orientati ad un approccio integrato.

a) Nuovi chemioterapici antitumorali

Nel recente passato, si è completato lo sviluppo di Epirubicina (Farmorubicina), un analogo di doxorubicina, di cui ha lo stesso spettro d'azione ma minor tossicità.

Ancora più recente è lo sviluppo di Idarubicina, antileucemico, analogo di Daunorubicina, rispetto alla quale si è dimostrato di maggior potenza e rapidità d'azione clinica. Idarubicina è inoltre la prima

antraciclina dotata di attività anche per via orale.

È in corso di sperimentazione clinica un'altra antraciclina (FCE 21954) che ha, nell'animale, un profilo farmacotossicologico diverso dalle precedenti antracicline.

Nella ricerca di nuovi chemioterapici antitumorali, oltre a nuove antracicline (come l'FCE 23762) dotate di un meccanismo d'azione molecolare più complesso di quelle classiche, si è identificata una nuova classe di farmaci (come l'FCE 24517) a largo spettro d'azione antitumorale ed aventi una struttura ed un meccanismo d'azione differente da antitumorali noti.

Obiettivo della ricerca Erbamont è anche l'identificazione e lo sviluppo di agenti che possano neutralizzare o limitare specifici effetti tossici di farmaci antitumorali (per esempio con lo studio di una associazione del cardioprotettore ADR 529 e di Doxorubicina per il superamento del problema legato alla miocardiotoxicità di alte dosi di quest'ultima e con lo sviluppo di speciali «delivery systems»).

b) Nuovi agenti ormonali antitumorali

Molti tipi di tumore (della mammella, della prostata, ecc.) rispondono a manipolazioni ormonali. A continuazione della presenza di Erbamont in questo settore sono attualmente in sviluppo composti antiestrogenici a differente meccanismo d'azione e, più precisamente, Toremifene (antagonista recettoriale), FCE 24304 ed FCE 24928, inibitori della sintesi di estrogeni.

c) Nuovi Approcci

Negli ultimi anni, i progressi compiuti nell'oncologia di base e nelle biotecnologie hanno aperto nuove strade, non solo per la produzione di chemioterapici antitumorali, ma anche per lo sviluppo di strategie alternative nella terapia del cancro come, ad esempio, l'impiego di fattori di crescita o di loro antagonisti atti a modulare la moltiplicazione delle cellule cancerose.

Più specificatamente, i filoni di ricerca seguiti sono:

- lo sviluppo di antagonisti recettoriali della bombesina, fattore di crescita per vari tipi di carcinomi (per esempio, quello polmonare),
- lo sviluppo di antagonisti del Fibroblast Growth Factor, come mo-



Figura 3
I prodotti Erbamont per il futuro

dulatori della angiogenesi tumorale e come inibitori diretti della crescita di certi tipi di tumori (ad esempio melanomi, sarcomi). Erbamont è anche attivamente impegnata nella ricerca di analoghi biosintetici (muteine) di Colony Stimulating Factors (CSF) (fattori che giocano un ruolo cruciale nel controllo della moltiplicazione e differenziazione cellulare), nella purificazione di nuovi CSF e di Growth and Differentiating Factors.

Inoltre nell'obiettivo di realizzare una terapia antitumorale più mirata e quindi più efficace e meno tossica, l'Unità Ricerca & Sviluppo di Erbamont è attivamente impegnata nello sviluppo di immunoconjugati cioè complessi fra anticorpi monoclonali e sostanze citotossiche sintetiche (come le antracicline) o naturali.

6.2. Immunologia

La ricerca Erbamont è attivamente impegnata nello sviluppo di composti che, agendo sul sistema immunitario, possano essere utilizzati in patologie diverse, come i tumori e le malattie infettive. Accanto a immunomodulatori sintetici (due dei quali sono attualmente in Fase I), la Società si sta occupando dello sviluppo di anticorpi monoclonali umani per la terapia di diverse condizioni patologiche, quali ad esempio le malattie virali e lo shock settico.

Un ulteriore filone è centrato su muteine di interleukina 6, sostanza con potenziale immunostimolatorio e di protezione dal danno midollare da citotossici.

6.3. Area cardiovascolare

In questa area l'impostazione di R&S della Erbamont è scrupolosamente mirata, con specifico indirizzo all'aterosclerosi, alle malattie tromboemboliche e alle loro conseguenze. Si stanno esplorando nuovi approcci farmacologici all'inibizione della formazione della placca aterosclerotica; si sta inoltre lavorando allo sviluppo di farmaci antiplastrinici, di inibitori della sintesi e dell'attività del trombossano e di farmaci trombolitici, come la prourochinasi. Questa sostanza, ottenuta mediante la tecnica del DNA ricombinante, e di cui si prevede l'inizio della fase di prova clinica entro il 1989, presenta un'utilità potenziale nelle condizioni trombotiche, quali quelle che portano all'infarto miocardico.

L'esistenza di analogie tra il processo aterosclerotico e la sclerosi glo-

merulare progressiva ha suggerito inoltre nuove strategie terapeutiche nell'area delle malattie renali croniche.

6.4. Area antiinfettiva

In questa area la ricerca Erbamont è indirizzata principalmente alla sintesi di nuovi antibiotici a largo spettro della famiglia dei Penem. Nel 1988 è entrato in sviluppo il FCE 25199, un nuovo composto attivo per via orale, che è venuto così ad aggiungersi al FCE 22101 e al FCE 22891 (Penem iniettabile e Penem orale, rispettivamente), già in sperimentazione clinica di Fase II.

Di potenziale importanza futura sono anche gli studi clinici in corso presso il Center for Disease Control di Atlanta su farmaci che potrebbero risultare utili per la lotta contro l'AIDS. Tra di essi c'è la rifabutina Erbamont, un derivato dell'ansamicina dotato di forte attività contro i micobatteri, inclusi quelli atipici, e attualmente oggetto di sperimentazioni cliniche internazionali.

Altri sforzi di ricerca sono indirizzati alla sintesi e allo sviluppo di nuovi oligonucleotidi ad attività antivirale.

6.5. Sistema Nervoso Centrale

La strategia Erbamont nell'area del S.N.C. mira primariamente alla comprensione dei meccanismi che stanno alla base della neuropatologia dell'invecchiamento, perseguendo tale obiettivo attraverso l'identificazione dei processi di neurotossicità e della patologia recettoriale.

Gli sforzi attuali della società sono indirizzati soprattutto alla ricerca di nuovi agenti anti-parkinsoniani. Uno di questi è l'FCE 23884, un nuovo composto dotato di un peculiare meccanismo d'azione ed entrato da poco nella fase di sviluppo. Si stanno peraltro ricercando, in area psicogeriatrica, anche agenti attivi nel morbo di Alzheimer.

7. Il domani è già una realtà

Allo scopo di migliorare l'efficienza dei suoi processi di sviluppo e tenendo presente l'accrescersi della concorrenza su scala mondiale, nel 1988 l'Erbamont ha dedicato speciale attenzione al rafforzamento e al

coordinamento della sua rete di ricerca internazionale, soprattutto negli USA e in Giappone.

Al termine del 1988 erano in sviluppo 36 prodotti (tra cui nuove importanti formulazioni galeniche destinate a sperimentazione clinica e che richiedono nuove indicazioni o nuovi schemi di trattamento). Tredici di questi prodotti appartengono all'area oncologica, mentre i restanti ventitrè sono distribuiti nelle altre aree, assicurando così una diversificazione delle attività di Erbamont.

Come mostra la Figura 3, il numero dei composti attualmente in corso di sperimentazione clinica – e particolarmente di quelli in fase III – permette di prevedere che in un prossimo futuro l'Erbamont rafforzerà la sua posizione sui mercati internazionali con l'introduzione di diversi nuovi farmaci. Lo schema indica quali prodotti erano in via di avanzamento da uno stadio all'altro nel corso del 1988. Nella «fase esplorativa» sono invece riportati solo i composti che erano entrati in sviluppo preclinico.

7.1. I prodotti in Fase I

Tra i nuovi prodotti entrati in Fase I dopo il completamento degli studi preclinici durante il 1988 vi sono:

- il FCE 24304, un inibitore irreversibile delle aromatasi che interferisce con la sintesi degli estrogeni e che dovrebbe trovare indicazione primaria nel trattamento del cancro mammario;
- sempre in campo oncologico, la doxorubicina veicolata in liposomi: si tratta di una nuova formulazione di doxorubicina, imprigionata in liposomi oligolamellari. L'obiettivo specifico è, da una parte, quello di ridurre la tossicità acuta della doxorubicina e, possibilmente, anche la sua cardiotossicità; dall'altra, quello di esaltare la sua attività su particolari tipi di tumore o su specifici bersagli tissutali (ad es. metastasi epatiche). Il tentativo rientra nell'ambito di uno studio più ampio, che contempla il ricorso ad approcci diversi per rendere la terapia antitumorale meglio tollerata e possibilmente più efficace, e pertanto di maggior beneficio per un più alto numero di pazienti affetti da cancro;
- in immunologia il THF (Thymic Humoral Factor), un octapeptide sintetico dotato di proprietà immunostimolanti, la cui principale indicazione dovrebbe risultare l'immunodeficienza nei soggetti affetti da HIV (agente eziologico dell'AIDS) e altre infezioni virali. Studi di Fase I sul THF sono attualmente in corso sia negli USA sia in Europa.

7.2. I prodotti in Fase II

Come si può osservare dalla Figura 3, si trova in Fase II un buon numero di prodotti. Essi comprendono:

- due antibiotici della famiglia dei Penem, il FCE 22101 e il FCE 22891, destinati il primo all'impiego endovenoso, il secondo all'impiego orale. Le indicazioni principali che si propongono per questi antibiotici battericidi ad ampio spettro sono rappresentate dalle infezioni respiratorie, urinarie e addominali; dalle infezioni di interesse otorinolaringoiatrico; dalle infezioni delle ossa e dei tessuti molli; dalle sepsi;
- la cabergolina, un composto dotato di una forte attività dopaminergica nonché di una prolungata attività antiprolattinica e che compare due volte nella figura. Nel corso del 1988 la cabergolina è progredita alla Fase III per quanto riguarda l'inibizione della lattazione puerperale e si prevede che, per questa indicazione, si potrà richiederne la registrazione in Europa nel 1989. Sono invece in corso su scala internazionale studi clinici di Fase II in altre condizioni iperprolattiniche quali le amenorree, gli adenomi ipofisari, l'infertilità e il morbo di Parkinson. I dati finora disponibili per quest'ultima indicazione fanno ritenere che la cabergolina possa rappresentare un importante miglioramento nella terapia dei pazienti con morbo di Parkinson in stadio avanzato. Il farmaco sta per essere sviluppato anche negli USA e in Giappone.

7.3. I prodotti in Fase III

Tra i prodotti Erbamont in più avanzata fase di sviluppo vi sono:

- l'idarubicina, un derivato antraciclinico attivo sia per via endovenosa sia per via orale. Le domande di registrazione per l'idarubicina come farmaco antileucemico sono previste per i primi mesi del 1989 sia negli USA sia in Europa. Il prodotto è in sviluppo anche in Giappone. Per la forma orale sono in corso prove cliniche nelle leucemie, nelle sindromi mielodisplastiche e nei tumori solidi;
- la Farmorubicina, un'antraciclina di seconda generazione che dimostra una più bassa tossicità acuta e cardiaca, e che è commercializzata in più di 50 paesi; in Giappone il suo lancio è previsto per il 1989. Negli USA sono in corso studi clinici di Fase III;
- l'ADR 529, che è un agente protettivo contro la cardiotossicità da antracicline e che è stato concesso in licenza. Su questo prodotto, che

-
- viene somministrato assieme alla doxorubicina, sono in corso prove cliniche di Fase III negli USA. Il prodotto è in sviluppo anche in Europa;
- il Toremifene, un agente antiestrogeno indicato nel cancro mammario e in altri tumori solidi, che è entrato in Fase III negli USA nel 1988 ed è in sperimentazione clinica anche in Europa;
 - l'Ibustrin (dl-indobufene), un agente antiplastrinico attualmente in Fase III, per la prevenzione dell'occlusione dei by-pass aortocoronari, nella prevenzione dell'ictus nei pazienti con TIA (Transitory Ischemic Attacks) e nelle arteriopatie periferiche ostruttive. Benché commercializzato in Italia sin dal 1985, l'Ibustrin è tuttora oggetto di studi clinici di fase avanzata in altri paesi. Il d-indobufene (l'isomero destrogiro del dl-indobufene) è in via di sviluppo in Europa, USA e Giappone.

8. Conclusioni

Assieme all'alimentazione, all'ambiente, all'energia e allo sviluppo di nuovi materiali, la cura della salute costituisce una delle cinque sfide fondamentali in cui il Gruppo Ferruzzi è impegnato nel campo della qualità della vita. Cinque sfide antiche come l'uomo stesso, eppure nuove, perché nuovi, più articolati e complessi sono i termini in cui esse si pongono.

Erbamont, società di punta della Montedison, è la protagonista assoluta della sfida della salute. Ad Erbamont è stata infatti affidata, nell'ambito della strategia del Gruppo Ferruzzi, una delle missioni più importanti che l'industria chimica possa svolgere: quella di sviluppare e produrre nuovi farmaci contro alcune tra le più gravi malattie dell'uomo, come i tumori, le malattie del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso, le malattie infettive.

Erbamont, già oggi leader mondiale nel campo dei farmaci antitumorali, è proiettata verso il futuro. La sua ricerca, con oltre 1.500 addetti ed investimenti previsti per oltre 220 miliardi nel 1989, è fra le più avanzate al mondo; 36 nuovi prodotti ad alto valore aggiunto e ad elevato contenuto tecnologico, molti dei quali prossimi ad essere immessi sul mercato, sono già in pipe-line. Il futuro per la ricerca farmaceutica del Gruppo Ferruzzi è già cominciato.

© Copyright: C.S.G. Consorzio Servizi di Gruppo s.r.l.
Ufficio Studi Gruppo Ferruzzi
Iscritto al n. 823 del Registro della Stampa presso il Tribunale di Ravenna
Pubblicità inferiore al 70%

Direttore responsabile: Marco Fortis

Impaginazione: Studio AGR Ravenna
Stampa: FotoTipoLito Moderna - Ravenna

Redazione: Ufficio Studi Gruppo Ferruzzi - *Foro Buonaparte, 31 - 20121 Milano*
telef. (02) 62705808 - telefax (02) 62705952 - telex 310679

Amministrazione: C.S.G. s.r.l. Via Massimo D'Azeglio, 12 - 48100 Ravenna