

## **Dal Laboratorio di Chimica Terapeutica al Progetto Farmaci: lo sviluppo del settore farmaceutico nell'Istituto Superiore di Sanità**

E. Cingolani e V.G. Longo (\*)

Dalla data della sua istituzione nel 1935, fino al 1947, quando Daniele Bovet fu chiamato dall'allora Direttore Prof. D. Marotta in Istituto con un contratto quinquennale come esperto in farmacologia, l'attività dell'Istituto nel settore farmaceutico era rivolta esclusivamente al controllo delle specialità medicinali prima e dopo la loro registrazione. Tale attività veniva svolta quasi esclusivamente nei laboratori di Biologia, ove operavano insieme chimici, medici e biologi (per i prodotti di origine biologica quali ad es. le vitamine, le sostanze ormonali, gli estratti d'organo e altri prodotti), di Chimica (per i derivati minerali e organici) e di Microbiologia (per alcuni controlli di sicurezza, come ad es. la sterilità, o di attività per gli antibiotici, le vitamine, i disinfettanti, i sieri, i vaccini).

In verità, il primo contatto fra il Prof. Bovet e l'Istituto Superiore di Sanità si ebbe nel 1945, quando egli visitò il Prof. A. Missiroli per elaborare un piano di ricerca comune sugli antimalarici. In seguito il Prof. Marotta pensò di affidargli lo sviluppo del settore farmacologico; in considerazione del suo orientamento di ricerca volto, sulle orme del suo maestro E. Fourneau (considerato il padre della Chimica Terapeutica), ai rapporti tra attività e struttura, il laboratorio da lui diretto fu chiamato proprio Chimica Terapeutica e comprendeva uno staff di chimici e di farmacologi. Installato nel 1947 nell'ala sinistra del seminterrato (oggi sede del Laboratorio di Immunologia), il primo nucleo del laboratorio era formato, oltre che da Bovet e dalla moglie Filomena Bovet-Nitti (anche lei assunta a contratto come esperta), dai farmacologi S. Guarino e V.G. Longo e dai chimici G. Palazzo e S. Chiavarelli; come responsabile della parte chimica fu chiamato da Milano il Prof. R. Fusco; il *team*, a cui si erano aggiunti poco dopo Maria Marotta e V. Rosnati, raggiunse ben presto un grande affiatamento. Grazie ai contatti quotidiani e alle frequenti

---

(\*) E. Cingolani, Segretario Generale della Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale; V.G. Longo, Direttore del Laboratorio di Farmacologia.

discussioni, promossi e incoraggiati dalla signora Bovet, gradualmente diminuirono le difficoltà di comprensione reciproca che costituiscono normalmente la barriera più difficile da superare per raggiungere il massimo grado di collaborazione tra persone che coltivano discipline diverse. In tutti c'è un grande entusiasmo di vivere la prima grande avventura della ricerca farmacologica in Istituto, argomento: i curari di sintesi. La pubblicazione nel 1949 di un numero monografico sui *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* sui "Curari di sintesi" corona due anni di lavoro (Fig. 1). Nel volume, tra i trecento prodotti sintetizzati e studiati pure con tecniche farmacologiche originali, è compresa la succinilcolina, curaro ad azione breve usato ancora oggi nella pratica chirurgica. Nel frattempo il laboratorio si è ampliato e trasferito al sesto piano, altri ricercatori si aggiungono al nucleo originale, tra cui il Prof. G.B. Marini Bettolo, che sostituisce Fusco tornato alla sua sede universitaria di Milano. La ricerca sui rapporti tra attività e struttura continua e porta nel 1952 alla pubblicazione, sempre sui *Rendiconti*, di un altro volume monografico sugli "Ergotamminici di sintesi" (Fig. 2). Altre indagini di chimica terapeutica riguardano il sistema colinergico con ricerche su derivati analoghi della muscarina, su farmaci ad azione anticolinesterasica analoghi della eserina, su sostanze di sintesi ad azione convulsivante. La venuta del Prof. Marini Bettolo, esperto in sostanze naturali, orientò inoltre la ricerca sulla estrazione, isolamento e riconoscimento di principi da piante e da animali.

Con il passare degli anni, nel laboratorio, sempre sotto la guida e l'orientamento del Prof. Bovet, si diversificano altre linee di ricerca, tra cui quella di neurofarmacologia, affidata a Longo, quella sulla ricerca cardiovascolare ed in particolare sulla circolazione cerebrale, affidata a A. Carpi de Resmini; quella di psicofarmacologia affidata a G.L. Gatti e in seguito a G. Bignami. Certo, uno di noi non può dimenticare le parole che Bovet gli disse, quando nel lontano 1950 gli affidò il primo incarico di ricerca nel campo della farmacologia del sistema nervoso centrale (la parola neurofarmacologia non era stata allora nemmeno coniata): *Questo è un campo che avrà un grande sviluppo, e lei, Longo, un giorno, scriverà dei libri sull'argomento*. Negli anni che vanno dal 1950 al 1960 la produzione scientifica è altissima, dal punto di vista sia qualitativo sia quantitativo, con pubblicazioni su riviste qualificate e relazioni a congressi internazionali. In laboratorio erano sempre presenti numerosi ospiti, soprattutto stranieri, richiamati dalla fama che il direttore del laboratorio godeva all'estero, ospiti che aumentarono dopo l'assegnazione nel 1957 del premio Nobel a Bovet (Fig. 3). A questa abbondante produzione scientifica non corrisponde un altrettanto grande impegno nell'altra area di attività istituzionale. Il Laboratorio di Chimica Terapeutica, insieme al gruppo di Chimica Biologica, che faceva capo all'altro premio Nobel E.B. Chain, erano il fiore all'occhiello del Prof. Marotta, che li teneva volutamente al di fuori della routine. Si deve dire tuttavia che, alla dipartita di Marotta, nel 1963, in quell'ondata di revanscismo che iniziò dai laboratori "orfani" nei riguardi di quelli privilegiati, le persone del laborato-



Fig. 1. - Frontespizio del numero monografico dedicato ai "Curari di Sintesi" pubblicato sui *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 12(1949).



Fig. 2. - Frontespizio del numero monografico dedicato agli "Ergotamminici di sintesi" pubblicato sui *Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità* 15(1952).



Fig. 3. - Foto presa nella biblioteca del Laboratorio di Chimica Terapeutica, dove il personale si era riunito per festeggiare la notizia dell'assegnazione del Premio Nobel a Bovet. Da sinistra a destra: seduti G.B. Marini Bettolo, D. Bovet, F. Bovet Nitti; in piedi: V.G. Longo, P. Chiapponi, M. Marotta, S. Chiavarelli, V. Rosnati e G.L. Gatti.

rio che furono chiamate a compiti di controllo, forse proprio a causa del loro esercizio "sul campo", se la cavarono altrettanto bene di altre da sempre impegnate in queste attività. L'opera di controllo, svolta dai laboratori dove venivano applicate le tecniche più moderne, grazie alla qualificazione dei ricercatori, molti dei quali impegnati anche nelle varie commissioni consultive sul farmaco, contribuì in maniera decisiva al miglioramento della produzione farmaceutica, ed ebbe un influsso notevole sullo sviluppo tecnico e scientifico dei laboratori industriali di produzione e di controllo.

Negli anni '60 gran parte dell'industria farmaceutica, in mancanza di una ricerca di base e di sviluppo, basava la sua produzione su prodotti non originali ispirati per lo più a presupposti biochimici le cui estrapolazioni terapeutiche erano per lo meno ardite e, in assenza di qualsiasi protezione industriale, su quelli frutto della copia di prodotti provenienti dall'estero. In questo periodo, quindi, l'Istituto divenne un punto di riferimento certo per il miglioramento della produzione e la messa a punto di metodiche analitiche adeguate.

Prima di chiudere il periodo "marottiano" della ricerca sui farmaci di sintesi bisogna accennare alle attività che si svolgevano nell'altra ala del sesto piano, nel laboratorio del Prof. Chain, dove tra gli altri lavorava F. Pocchiari, e nel Centro

Internazionale di Chimica Microbiologica costruito al di là della strada e inaugurato nel 1951. Mentre Pocchiari era impegnato in ricerche di carattere tecnico, ed in particolare sul meccanismo d'azione della insulina con lavori sul metabolismo intermedio del glucosio e del glicogeno a livello del fegato e di altri organi, un altro gruppo di cui facevano parte, tra gli altri, A. Ballio, F. Arcamone, F. Dentice, R. Falini, A. Tonolo portava avanti il settore della chimica microbiologica, a carattere più applicativo, ma che portò a realizzazioni particolarmente brillanti, tra cui: la preparazione dell'acido 6-amino penicillamico e della p-amino-benzilpenicillina; la produzione degli alcaloidi dell'*ergot* in cultura sommersa; l'isolamento e l'identificazione di glicosidi fitotossici del gruppo della fusicoccina. Le ricerche sull'acido 6-amino penicillamico continuarono poi in Inghilterra, dove il prodotto fu isolato allo stato cristallino e completamente identificato. Grazie a questi risultati sono state prodotte penicilline attive per via orale, quelle resistenti alla penicillinasi e quelle a largo spettro di azione. Dopo vari tentativi, la coltura sommersa del micelio di varie specie di *Claviceps* portò alla produzione di un derivato dell'acido lisergico, punto di partenza della sintesi dell'ergotamina e derivati. Anche se travolti e a volte bistrattati dall'impetuoso dinamismo del loro capo, molti dei collaboratori e allievi di Chain coprono oggi posizioni leader, trasmettendo alle nuove generazioni la dottrina, l'entusiasmo e il vigoroso ottimismo del loro maestro, che nel 1964 fece ritorno in Gran Bretagna in qualità di professore di biochimica nell'Imperial College di Londra.

Il periodo "post-marottiano" fu particolarmente turbolento e fu segnato, oltre che dalle denunce e processi contro Marotta ed il direttore che immediatamente lo seguì, G. Giacomello, anche da un disorientamento dei ricercatori dei due laboratori più prestigiosi: Chimica Terapeutica e Chimica Biologica, che avevano perso quasi contemporaneamente i loro capi. Senza un leader con il carisma e la preparazione di Bovet, il Laboratorio di Chimica Terapeutica si suddivise in vari gruppi (che poi si chiamarono reparti), che proseguirono indipendentemente le loro ricerche e furono anche coinvolti in controlli e partecipazioni a commissioni. Questi gruppi pubblicarono in questo periodo una serie di lavori scientifici di buon livello, che avevano tuttavia l'inconveniente di non essere coordinati. Oltre alla produzione in campo neurofarmacologico, cardiovascolare, e psicofarmacologico già menzionata, ricorderemo le indagini sull'importanza della stereostruttura sull'attività narcotico-analgésica di derivati piperidinici (M.A. Jorio); la sintesi di benzodiazepine e betacarboline con elevata attività sui recettori benzodiazepinici (G. Settimi); l'isolamento e l'analisi strutturale di molte sostanze di origine vegetale ad azione oncolitica e ad azione antimicotica (G. Casinovi e C. Galeffi).

La riforma dell'Istituto, portata avanti con coraggio e perseveranza da Pocchiari che aveva sostituito Marini Bettolo nel 1972, ufficializzò una divisione *de facto* dei laboratori di Chimica Terapeutica e di Biologia, con la creazione di altri, tra cui quelli di Farmacologia e di Chimica del Farmaco. Nel corso della

riforma, finalmente approvata nel 1973 (legge n. 519), emerse tra l'altro l'esigenza di rivedere il *modus operandi* dell'Istituto nel settore farmaceutico. Tale esigenza venne recepita dal Direttore che si era preoccupato soprattutto di definire il ruolo dell'Istituto in uno dei compiti che la nuova legge gli dava e che riguardava il controllo dell'innocuità e della composizione dei farmaci di nuova istituzione prima del loro impiego sull'uomo. Nel periodo in cui si discuteva della riforma dell'Istituto era già in atto il confronto sulla riforma della Sanità e si tracciava il profilo del Servizio Sanitario Nazionale sul modello di quello del Regno Unito, in cui esisteva già una norma regolamentare che prevedeva il controllo dei farmaci prima della loro introduzione clinica. Si parlava già della inutilità di molte ricerche cliniche e del potenziale pericolo dell'introduzione in commercio di prodotti garantiti dallo Stato (in quanto autorizzati) ma non sufficientemente controllati e sicuri, come il caso della talidomide aveva dimostrato. Sembrò quindi logico accettare la proposta, da più parti avanzata, che tutti i prodotti nuovi dovessero essere esaminati dal massimo organo scientifico dello Stato. Pocchiari istituì un gruppo di studio costituito da membri dei laboratori di Chimica del Farmaco, Farmacologia, Malattie Batteriche e Virali, Biologia Cellulare e Immunologia, a cui chiese di elaborare una serie di proposte per un intervento più incisivo a breve, medio e lungo termine.

In effetti, fino ad allora gran parte degli interventi sul farmaco si svolgevano secondo modelli storicamente superati, spesso dispersivi e penalizzanti per le persone coinvolte, che tra l'altro operavano senza alcun collegamento tra di loro. Tra l'altro, durante la direzione del Prof. Marini Bettolo, la Presidenza della Commissione Consultiva per i Farmaci, attribuita fin dalla fondazione al Direttore dell'Istituto, passò al Ministro della Sanità ed in sua vece al Direttore Generale del Servizio Farmaceutico.

Il gruppo di studio lavorò per più di un anno e, grazie soprattutto all'impegno dei due segretari Bignami e Settimi, produsse un documento di un centinaio di pagine contenente una analisi dei problemi, seguita da proposte operative per la realizzazione dell'intervento dell'Istituto in tale campo.

In sintesi, la relazione individuava i modi di una sollecita razionalizzazione di quella parte dell'intervento sul farmaco che poteva essere realizzato con le strutture allora presenti. L'intervento comportava tre tipi di attività:

- 1) le attività tendenti ad assicurare una completa rispondenza dei medicinali alle specifiche volta per volta stabilite in base alle conoscenze tecnicoscientifiche più aggiornate (controlli sulla produzione farmaceutica);
- 2) le attività tendenti a valutare, momento per momento, i benefici ed i rischi dell'uso dei vari prodotti, onde pervenire alle opportune determinazioni in materia di accesso alla sperimentazione clinica, di registrazione (o viceversa di revoca di precedenti registrazioni), di inclusione (o viceversa di deprezzamento) dal Prontuario Terapeutico (determinazioni a carattere biomedico e tossicologico);
- 3) le attività tendenti ad ottimizzare il comportamento terapeutico degli operatori ed a massimizzare il ritorno di informazione farmacotossicologica e clinica dagli operatori stessi e dagli utenti.

Le ipotesi e le proposte contenute nella relazione del gruppo appaiono ancora oggi assai qualificate; esse infatti identificavano importanti settori di attività da sviluppare *ex novo*. Accanto alla esigenza di un più efficiente controllo di prodotto, si identificava quella di un graduale superamento del medesimo attraverso un efficace controllo e convalida del processo produttivo come quello operante negli Stati Uniti. Accanto alla esigenza di un articolato sviluppo dei vari settori della farmacologia biomedica e a quella di un più efficace intervento scientifico consultivo sui farmaci, secondo un iter debitamente riveduto e corretto, si sottolineava la necessità di un radicale cambiamento nella informazione farmaceutica e quella di costruire meccanismi di verifica atti a ottimizzare i comportamenti terapeutici degli operatori. Forse proprio per questo suo carattere avanzato rispetto ai tempi, il documento suscitò non poche perplessità e ad esso non fu data una larga diffusione. La direzione, giustamente a parere di chi scrive, preferì alla soluzione "globale", la politica dei piccoli passi, che negli anni seguenti perseguì con abilità e tenacia rafforzando la posizione dell'Istituto nel controllo dei farmaci. La Commissione per la valutazione dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, istituita nel 1977, dopo il necessario periodo di rodaggio, ora svolge il suo lavoro in tempi rapidi ed il dialogo con l'industria farmaceutica sull'argomento si svolge con piena soddisfazione di entrambe le parti. Il controllo di processo, preconizzato nella relazione, è ora entrato a far parte delle regole della Comunità Europea e pertanto è stato recepito nelle procedure di approvazione di una nuova specialità. D'altronde, il controllo di processo era già stato delineato nelle "Norme per la buona fabbricazione e per il controllo di qualità dei medicinali", rese obbligatorie con la loro pubblicazione nella *Farmacopea Ufficiale* VIII edizione (1972).

Pocchiarri volle potenziare le strutture relative alla Segreteria Generale Tecnica della *Farmacopea Ufficiale*, affidando a E. Cingolani, che ne curava il coordinamento fin dal 1965, il difficile compito di organizzare un servizio che fosse alla pari con quelli analoghi di altri Paesi. La VII, la VIII e la IX edizione, con i supplementi allegati e il Formulario Nazionale sono la testimonianza dell'interesse che sempre l'Istituto ha rivolto ai problemi della qualificazione non solo della produzione, ma anche della professione farmaceutica. L'attività della Commissione di Farmacopea, che ha sede in Istituto, è importante anche ai fini dello svolgimento del normale lavoro relativo alla qualità, alla uniformità e alla sicurezza dei medicinali.

L'Istituto ha oggi cinque rappresentanti nella Commissione Unica per il Farmaco, che riunisce le tre commissioni precedenti di registrazione, revisione ed ammissione al Prontuario Terapeutico. Non avendo potuto reperire forze e meccanismi idonei all'attuazione di una fase IV di valutazione del farmaco (Farmacovigilanza) o alla messa in opera di un efficace sistema di monitoraggio, il Ministero della Sanità recentemente ha varato un meccanismo di approfondimento e sicurezza che coinvolge le imprese farmaceutiche, chiedendo

rapporti periodici sulle specialità medicinali di recente registrazione. Presso l'Istituto è stato elaborato un progetto per la realizzazione di un sistema per il trattamento automatico dell'informazione, avente lo scopo di creare le basi per la diffusione dell'informazione farmaceutica in campo nazionale (SIDAF). Tale sistema può essere considerato come uno strumento per la diffusione della conoscenza scientifica nel settore farmaceutico, con l'obiettivo di unificare le basi dell'informazione e fornire ai medici e ai farmacisti le informazioni che possono essere utili nella pratica giornaliera.

L'attività nel settore farmaceutico ha ricevuto un nuovo impulso da quando F. Pocchiarri, nel 1983, attivò il Comitato scientifico dell'Istituto per mettere a punto progetti di ricerca strettamente connessi all'attuazione degli obiettivi del Servizio Sanitario Nazionale, anche allo scopo di costruire un valido riferimento per le componenti periferiche del Servizio. Nel 1985 furono varati 5 progetti riguardanti i vari campi di attività dell'Istituto: Ambiente, Alimenti, Farmaci, Malattie infettive, Patologia non infettiva, Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari. Nell'ambito del Progetto Farmaci sono stati messi a punto cinque sottoprogetti: Studio di modelli sperimentali delle demenze senili; Farmacologia previsionale di sostanze attive sul sistema nervoso centrale; Struttura, attività dei farmaci; Qualità, efficacia e sicurezza dei farmaci; Abuso di droghe e tossicodipendenza.

In conclusione, l'attività nel settore farmaceutico si rivolge oggi sia ad una ricerca volta a chiarire il meccanismo di azione dei farmaci, sia ad un intervento regolatorio sulla produzione e la commercializzazione dei medicinali. Questa attività ha avuto, sicuramente, un'influenza positiva sulla qualificazione della produzione farmaceutica e sullo sviluppo tecnico e scientifico dei laboratori industriali e di ricerca.