

PHOTOFINISH

SCIENZE & TECNOLOGIA

di Pietro Delogu

Direttore della Divisione Ricerca di Caffaro Srl

pietro.delogu@caffaro.it

Fausto Ferrazzi

Amministratore Delegato di Caffaro Srl



LA RICERCA A CONTRATTO

Una possibile risposta alle difficoltà dell'industria chimica e farmaceutica italiana

Caffaro, nell'ambito della sua caratterizzazione come industria chimica di servizio, si è mossa per costituire un primo esempio, in Italia, di Centro di Ricerca a contratto.

Nel luglio del 2001 ha intrapreso un progetto di riorientamento del suo Centro Ricerche Serichim di Torviscosa per porlo in grado di svolgere efficacemente il servizio di ricerca a contratto per terzi.

L'industria chimica occidentale attraversa un periodo non facile, essendo oggetto di pesanti pressioni sia esterne sia interne: dall'esterno la concorrenza di nuove aree economiche, quale soprattutto quella dell'Estremo Oriente, rode i margini di guadagno che le produzioni chimiche fino a qualche tempo fa assicuravano; dall'interno, i sempre più stretti vincoli ecologici e normativi, assolutamente giustificati sotto il profilo della sicurezza, della salvaguardia della salute umana e dell'integrità ambientale, rendono più complessa la soluzione del problema di come si possano contemporaneamente rispettare le compatibilità economiche e quelle ecologiche delle produzioni chimiche.

Questa situazione di compressione richiede profondi cambiamenti, che vanno in due direzioni. Una va verso il cambiamento

della struttura organizzativa delle industrie chimiche, che ha portato e sta portando ad una ridefinizione delle relazioni tra le diverse società e del ruolo di ciascuna di esse; l'altra, che riguarda il contenuto più nettamente industriale, comporta il cambiamento dei processi di produzione, per tentare di resistere alla competizione dei Paesi orientali. Infatti, dovendo raggiungere il duplice obiettivo di salvaguardare economia e compatibilità ambientale, dei due tipi di fattori che determinano il costo di produzione:

$$\text{Costo totale} = \sum c_i s_i$$

la strategia dei Paesi occidentali non può che essere quella di ridurre gli s_i , cioè gli specifici di ciascun fattore sul costo del prodotto finale, mentre i Paesi orientali minimizzano i c_i , che sono i costi unitari dei diversi

fattori. L'adattamento alle condizioni al contorno in cui l'industria chimica occidentale si muove richiede dunque innovazione, e l'innovazione richiede investimenti, e quindi robuste dimensioni finanziarie. Le grandi industrie multinazionali rispondono a queste sollecitazioni ristrutturandosi e ricorrendosi in modo da raggiungere dimensioni economiche sufficienti a sostenere l'innovazione in settori tecnologici omogenei. Come può rispondere l'industria chimica italiana?

L'Italia produce ancor oggi circa il 40% dei principi attivi importati negli Stati Uniti. Il giro di affari è di circa 3 miliardi di euro all'anno. Ha una consolidata tradizione tecnologica ed industriale nella chimica fine, derivata dalle condizioni di particolare favore che in passato si sono avute. Oggi però quelle condizioni favorevoli sono scomparse, e si è di fronte ad un bivio: da un lato c'è la pro-

spettiva che la posizione di forza di partenza venga erosa dai Paesi emergenti, quali l'India e la Cina; dall'altro il desiderio di dare stabilità e futuro ad una posizione di leadership che ancor oggi viene internazionalmente riconosciuta. La caratteristica dell'industria italiana è la frammentazione. È quasi un luogo comune dire che le dimensioni piccole aiutano l'elasticità e la prontezza di risposta alle richieste del mercato. Nel caso delle produzioni di fine chemical e di Api (ingredienti farmaceutici attivi) elasticità e prontezza significano riuscire a mettere in produzione sempre nuove molecole in tempi assai contenuti. Per farlo bisogna avere la capacità di sviluppare nuovi know-how in breve tempo e bisogna disporre di una struttura produttiva già pronta e facilmente ricondizionabile per la loro industrializzazione.

L'industria chimico-farmaceutica italiana è certamente attrezzata per la seconda parte; qual è la situazione sulla prima?



Centralizzare la ricerca, considerandola un servizio allo sviluppo di nuovi progetti

Se le industrie chimico-farmaceutiche italiane sono troppo piccole per gestire in proprio una struttura di ricerca dimensionalmente in grado di sviluppare vera innovazione, ma l'industria chimico-farmaceutica nel suo complesso lo è, la logica conseguenza sta nell'avere strutture di ricerca "centralizzate", di avere cioè società che facciano ricerca per più utenti: organizza-

process book su cui costruire il progetto di un impianto nuovo;

4) di elaborare le specifiche delle materie prime e dei prodotti, così come di metterle a punto i metodi di controllo;

5) di saper dimensionare un'operazione di distillazione, così come di preparare una scheda di sicurezza del prodotto finale o di un intermedio.

È quindi una struttura di ricerca profondamente diversa da quelle, per altro qualificatissime, che si possono trovare, e sono disponibili, nell'ambiente universitario. La ricerca universitaria e quella industriale sono in qualche modo complementari, ed i migliori successi si ottengono quando si riescono a mettere in fattiva collaborazione le diverse competenze, trasformando idee e conoscenze in processi di produzione completi e funzionanti.



Per sviluppare 'vera innovazione' è necessario avere strutture di ricerca centralizzate, che operino cioè per più utenti

Su circa 2.000 industrie chimico-farmaceutiche italiane l'83% ha meno di 100 addetti: sembra difficile che aziende così piccole possano sostenere il costo di un'innovazione efficace e dedicare più di 5-10 persone alla ricerca ed all'innovazione.

Soprattutto ad un'innovazione di processo, in cui l'accumulo delle esperienze è la precondizione che permette di ottenere risultati davvero innovativi. Il punto debole della catena risulta quindi la potenzialità di R&S e, a ben vedere, soprattutto quella di sviluppo. Infatti in Italia il presidio e lo sviluppo di nuove conoscenze è ben rappresentato dall'università italiana che, nel suo insieme, è rimasta in grado di mantenere il passo dell'avanzamento delle conoscenze scientifiche, ed in alcuni casi di guidarlo: ma una conoscenza non è un processo, e la capacità di trasformare una conoscenza scientifica in una tecnologia è un elemento essenziale per conseguire dei vantaggi economici.

zioni di ricerca a contratto. Che caratteristiche devono avere queste organizzazioni? Devono essere strutture efficaci in senso industriale, presentando due principali caratteristiche: la completezza delle attività che possono svolgere ed il controllo dei relativi tempi di svolgimento.

Una struttura di ricerca completa nel campo dello sviluppo del processo chimico è capace:

- 1) di parlare delle caratteristiche chimiche di una reazione altrettanto bene quanto di discuterne gli aspetti di sicurezza;
- 2) di indicare e valutare vincoli ed opportunità brevettuali così come problematiche di disponibilità e criticità delle materie prime del processo;
- 3) di elaborare gli schemi di processo, progettare la sua realizzazione su impianti esistenti, individuando le modifiche e gli adattamenti necessari, così come di fornire ad una società di progettazione il

Caratteristiche della ricerca a contratto

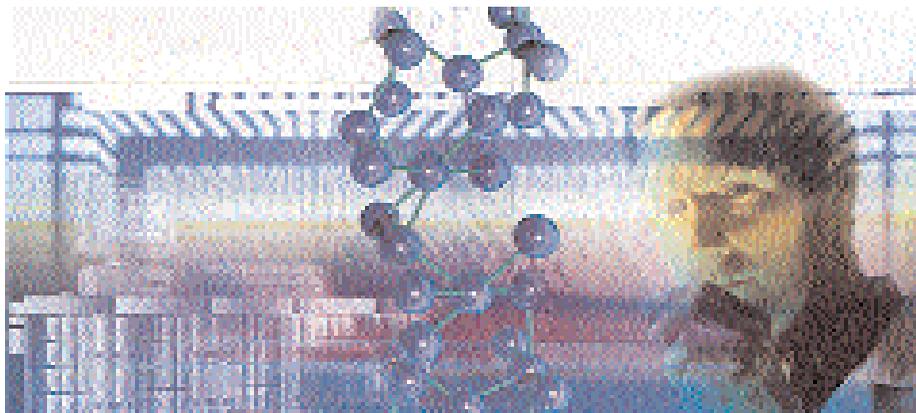
Per fare ricerca a contratto servono metodi opportuni di progettazione, di documentazione e di esecuzione delle attività.

Un contratto stabilisce, all'atto della stipula, gli oggetti del contratto stesso, che in questo caso sono il know-how che si vuole mettere a punto, il tempo di esecuzione delle attività ed il relativo costo. Applicare il determinismo del contratto ad un'attività come la ricerca, che, se vuol essere innovativa, cerca di trovare il modo di fare, per la prima volta, qualcosa di ignoto e di conveniente, è cosa non facile. La strutturazione della ricerca deve tener conto del particolare contesto di rapporto fornitore-cliente entro cui si svolgerà.

Anzitutto bisogna trovare il modo di condividere, tra committente ed esecutore, il rischio di insuccesso, perché nessuna ricerca, se innovativa, può assicurare a priori la certezza del buon esito. In secondo luogo bisogna rendere prevedibili e controllabili i tempi di svolgimento, che vuol dire i costi, dell'attività. A queste esigenze si fa fronte in una fase preliminare in cui si esaminano le possibili alternative prevedibilmente disponibili per raggiungere il risultato prefissato.

Il progetto che ne consegue contiene:

- 1) le linee di ricerca ritenute, insieme al committente, congrue rispetto all'obiettivo;
- 2) le modalità di svolgimento dello studio di ciascuna linea, prevedendo i tempi, e quindi i costi, della sperimentazione. Con l'uso di tecniche di analisi delle informazioni disponibili a priori è possibile stabilire un appropriato programma di svolgimento delle attività: la raccolta delle informazioni bibliografiche, la loro analisi ed interpretazione, la formulazione di ipotesi di lavoro, il più possibile quantificate, per prevedere la conseguenza di com-



portamenti chimici e fisici dei sistemi sotto studio sul risultato finale, sono gli strumenti per arrivare ad una corretta formulazione della struttura logica della ricerca.

Questa struttura logica prevederà:

- la conferma delle informazioni bibliografiche raccolte e la verifica della loro adattabilità al caso in esame;
- l'ottenimento delle informazioni mancanti.

L'insieme delle informazioni raccolte verrà usato per scegliere, tra le ipotesi di soluzione del problema, quella più conveniente, o, se del caso, per riformularne di nuove, secondo quel meccanismo circolare di ipotesi-falsificazione-ipotesi che è la base popperiana del progresso della scienza.

Un ulteriore elemento di chiarezza nel rapporto con il committente e di efficienza si raggiunge adottando tecniche sperimentali valide, che permettano di ridurre al minimo il numero di esperimenti e che traggano il maggior numero di informazioni possibile da ciascun esperimento.

Aiutano, in questo sforzo di razionalizzazione, gli approcci noti come "Design of Experiments", che permettono di valutare a priori il numero di esperimenti necessario per ottenere un'informazione con un determinato grado di confidenza, e quindi di valutare a priori il costo di un'informazione. Aiuta anche l'uso sistematico di una strumentazione analitica avanzata, usata senza risparmio, per ottenere il maggior numero di informazioni da uno stesso esperimento. Un ultimo punto caratterizza la ricerca a contratto rispetto a quella condotta internamente, ed è quello che riguarda la documentazione dell'attività. Poiché al termine della ricerca il know-how ottenuto deve essere trasferito, esso

deve essere opportunamente documentato. Esistono due livelli del know-how: il primo è costituito da ciò che viene ritenuto importante nel momento della sua codifica, ed è normalmente riportato nelle relazioni finali e nelle elaborazioni sviluppate durante il corso della ricerca; il secondo livello è costituito da tutte le osservazioni fatte, ma che non sono al momento percepite come rilevanti, e che sono contenute normalmente nei quaderni di lavoro e nelle registrazioni automatiche degli esperimenti. Queste ultime costituiscono un patrimonio di conoscenze utilissimo per interpretare comportamenti che si possono presentare in un secondo tempo nell'uso industriale del know-how, e devono essere quindi messe a disposizione dell'utilizzatore finale. La *documentazione*, deve essere organizzata quindi in modo da poter fornire all'utilizzatore non solo la relazione conclusiva, ma anche, ed in modo ordinato, tutto il materiale che nel corso dell'attività viene raccolto o sviluppato. L'uso di metodi di archiviazione elettronica dei documenti di riscontro delle sperimentazioni è di grande aiuto nell'archiviare e trasferire quantità rilevanti di dati in modo ordinato e completo.

L'approccio di Caffaro alla ricerca a contratto: il progetto di riorientamento del suo Centro Ricerche

Spinta dalle considerazioni e dalle analisi precedentemente delineate, Caffaro, nell'ambito della sua caratterizzazione come industria chimica di servizio, si è mossa per costituire un primo esempio, in Italia, di Centro di Ricerca a contratto. Nel luglio del 2001 ha intrapreso un progetto di riorientamento del suo Centro

Ricerche Serichim di Torviscosa per porlo in grado di svolgere efficacemente il servizio di ricerca a contratto per terzi. Il progetto, del costo complessivo di 8 milioni di euro, è tuttora in corso di svolgimento, ed interessa tutto il personale del Centro Ricerche. Si tratta, anzitutto, di un progetto di adeguamento organizzativo e culturale di come si opera all'interno del Centro Ricerche, ma comprende anche la ristrutturazione fisica dei laboratori, che è stata già portata a termine, ed il potenziamento delle apparecchiature analitiche e di sintesi. Oggi il Centro è già operante come un servizio. Fatto di molte attività, dallo studio della chimica delle reazioni alla preparazione di molecole non esistenti sul mercato, dalle determinazioni sperimentali per lo studio della sicurezza dei processi al dimensionamento ed alla verifica delle operazioni unitarie, dallo sviluppo di metodi analitici alla determinazione della composizione di un campione, od alla misura di sue proprietà fisiche. Queste attività possono essere viste come attività a sé stanti, o come parte di un progetto di ricerca omogeneo, sviluppato interamente all'interno del Centro: dipende, di volta in volta, dalle esigenze e dalle preferenze di chi ricorre a questo servizio. Che è rivolto non solo a chi debba mettere a punto un nuovo processo di produzione, ma anche a chi abbia esigenze più settoriali e frammentate, ad esempio quella di caratterizzare un insieme di campioni con svariate metodiche analitiche.

Strutture del Centro Ricerche

Il Centro è indirizzato prevalentemente allo studio del processo organico. Dispone delle tecniche analitiche principali per il riconoscimento e la quantificazione delle sostanze organiche. Spettrometria di massa, di risonanza magnetica nucleare, infrarossa a trasformata di Fourier e spettrometria UV costituiscono le

tecniche spettroscopiche. Esse sono interfacciate alle tecniche cromatografiche, annoverando GC-MS, Hplc-MS e GC-Ftir. La spettrometria Ftir può essere eseguita direttamente all'interno del reattore di sintesi, mediante l'impiego della sonda Ftir della Asi. Un notevole parco di Hplc e di GC permette l'analisi quantitativa dei composti organici, i cui standard analitici possono essere ottenuti tramite un Hplc preparativo ed un apparecchio per la cromatografia flash. Le apparecchiature per lo studio delle reazioni chimiche comprendono alcune piattaforme per la sintesi parallela, di cui una automatizzata con la possibilità di condurre 40 esperimenti contemporaneamente, diversi reattori della scala compresa tra 1 e 5 litri, completamente automatizzati, un calorimetro di reazione Mettler RC1, così come una serie di autoclavi, del volume compreso tra 250 e 5.000 ml per le reazioni sotto pressione. Per assicurare uno studio completo del processo, il laboratorio è dotato delle apparecchiature per la verifica sperimentale delle principali operazioni unitarie, dalla distillazione semplice alla rettifica, alla distillazione su film sottile, all'estrazione liquido-liquido controcorrente, alla cristallizzazione ed alla filtrazione. È in grado di eseguire anche la separazione su colonna cromatografica, accoppiando in continuo la fase di eluizione con quella di recupero e riciclo del sistema solvente. In questo trae giovamento dall'esperienza acquisita nella messa a punto e nell'esercizio di impianti pilota continui, per la realizzazione appunto di processi continui. Un impianto pilota comprendente reattori del volume compreso tra i 50 ed i 500 litri, dotati delle apparecchiature ausiliarie per il tratta-



mento dei solidi o la distillazione delle miscele di reazione, completa le strutture sperimentali disponibili. In questo impianto pilota è possibile verificare il passaggio di scala dei processi ed anche eseguire piccole produzioni sperimentali, al livello di decine o centinaia di chilogrammi. Per l'elaborazione dei risultati e la preparazione della documentazione di processo il Centro utilizza i principali software di simulazione. Essendo i processi di chimica fine prevalentemente processi batch, lo strumento di lavoro principale è il package BatchPlus della Aspen Technologies, che permette di codificare le ricette su cui un processo è articolato, allocare le operazioni su reattori di taglia prefissata, organizzare lo scheduling delle operazioni, generare i Batch Master Files e lo schema del Batch Records, preparando la struttura operativa richiesta dalle produzioni in cGMP. Da tutto questo insieme di strumenti operativi deriva la possibilità di condurre una ricerca molto finalizzata, basata su un'interazione stretta con le esigenze finali del potenziale fruitore. Trenta ricercatori, tutti laureati o diplomati, costituiscono l'organico di riferimento del Centro, cui si aggiungono, all'occorrenza, ricercatori in visita o in stage, per portare o sviluppare specifiche competenze e capacità. Il Centro si sta proponendo anche come punto di riferimento per le strutture universitarie, in grado di completare le loro attività di ricerca, indirizzandole verso una dimensione applicativa.

mento dei solidi o la distillazione delle miscele di reazione, completa le strutture sperimentali disponibili. In questo impianto pilota è possibile verificare il passaggio di scala dei processi ed anche eseguire piccole produzioni sperimentali, al livello di decine o centinaia di chilogrammi. Per l'elaborazione dei risultati e la preparazione della documentazione di processo il Centro utilizza i principali software di simulazione. Essendo i processi di chimica fine prevalentemente processi batch, lo strumento di lavoro principale è il package BatchPlus della Aspen Technologies, che permette di codificare le ricette su cui un processo è articolato, allocare le operazioni su reattori di taglia prefissata, organizzare lo scheduling delle operazioni, generare i Batch Master Files e lo schema del Batch Records, preparando la struttura operativa richiesta dalle produzioni in cGMP. Da tutto questo insieme di strumenti operativi deriva la possibilità di condurre una ricerca molto finalizzata, basata su un'interazione stretta con le esigenze finali del potenziale fruitore. Trenta ricercatori, tutti laureati o diplomati, costituiscono l'organico di riferimento del Centro, cui si aggiungono, all'occorrenza, ricercatori in visita o in stage, per portare o sviluppare specifiche competenze e capacità. Il Centro si sta proponendo anche come punto di riferimento per le strutture universitarie, in grado di completare le loro attività di ricerca, indirizzandole verso una dimensione applicativa.

Conclusioni

L'iniziativa della Caffaro non può essere sufficiente, nella sua dimensione attuale, per esaurire le necessità di ricerca dell'industria chimica e chimico farmaceutica italiana. Essa si propone come un primo esempio di una diversa organizzazione della ricerca industriale, adatta alle mutate condizioni in cui la chimica si trova ad operare. È un esempio, noi crediamo, destinato a crescere: crescere in dimensioni ed in servizi offerti nel Centro di Torviscosa, crescere per la nascita di altri Centri Ricerche a contratto in altre località e per iniziativa di aziende diverse. Noi ci auguriamo che l'idea prenda piede, e che sia possibile stabilire una rete tra gli utilizzatori ed i fornitori di servizi di ricerca, per poter mantenere come Paese l'elevata qualificazione che ha da tanti anni caratterizzato la ricerca chimica in Italia.

