Pietro Delogu
Serichim, Divisione Ricerca Caffaro Srl
Torviscosa (UD)
pietro.delogu@caffaro.it

DAI GRAMMI AI CHILI ED OLTRE NELLA PRODUZIONE DI FINE CHEMICALS E DI PRINCIPI ATTIVI FARMACEUTICI

Sviluppo del processo e chimica dello sviluppo

Nell'articolo vengono delineate le fasi e le relative problematiche che portano allo sviluppo e alla produzione di un prodotto farmaceutico.

La specificità di questo processo è così elevata che attualmente si parla di "chimica di processo" come di una disciplina a sé stante e per la quale il chimico deve essere adeguatamente preparato.

Lo sviluppo del processo chimico indica, tradizionalmente, un insieme di attività che ha trovato applicazione nella definizione ed ottimizzazione dei grandi processi della chimica di base. Discipline quali la catalisi eterogenea, la cinetica chimica, l'ingegneria delle operazioni unitarie ne hanno costituito il nerbo, ed hanno ricevuto grande attenzione per i rilevanti vantaggi economici conseguibili dalla loro applicazione all'ottimizzazione di quei processi.

Più recentemente le stesse discipline sono state utilizzate nello sviluppo dei processi di produzione di fine chemicals e di Principi Attivi Farmaceutici (API) su una scala diversa e per risolvere problematiche diverse, ma, in definitiva, con lo stesso obiettivo di individuare il modo di produrre un composto chimico mediante un processo *affidabile, economico ed industrialmente esercibile*. Se si tratta di un API il processo di produzione deve anche essere congruente con il rispetto delle regole che la salvaguardia della salute del paziente, che è l'utilizzatore finale del farmaco, richiede, e che sono imposte dalle autorità sanitarie che sorvegliano l'immissione dei farmaci nel mercato. Gli aggettivi usati per caratterizzare i processi di produzione dei fine chemicals e degli API meritano qualche approfondimento in relazione al loro significato. La complessità chimica dei composti in questione richiede di percorrere, per la loro produzione, una sequenza sintetica che, attraverso una serie di trasformazioni chimiche, partendo da composti strutturalmente semplici, pazientemente costruisca la molecola finale. Sequenze costituite da 10-15 passaggi sono la regola di questa chimica. Ciò che avviene in ciascun passaggio può ripercuotersi sulle caratteristiche del prodotto finale, soprattutto attraverso la formazione di sottoprodotti che possono influenzare la qualità del prodotto finale.

L'attenzione alle impurezze, nel processo chimico farmaceutico, è quasi maniacale, ma giustamente maniacale. La farmacopea impone che nell'API non siano accettate impurezze non identificate in concentrazione superiore allo 0,1% ciascuna, ed inoltre che non siano analiticamente rilevabili sottoprodotti che non fossero presenti nei lotti usati per le verifiche tossicologiche e farma-

cologiche richieste per ottenere la registrazione del farmaco (1). Lo 0,1% sembra una piccola concentrazione, ma un semplice calcolo dimostra che così non è. Assumendo 100 mg come dose tipica di un farmaco, lo 0,1% equivale ad una "dose" di sottoprodotto di 100 µg. Se il peso molecolare è 200 (tipico degli API), si tratta di 0,5 µmoli, cioè di circa $3x10^{17}$ molecole: un bombardamento che, ad ogni somministrazione, l'organismo del paziente subisce. Non sembra un numero trascurabile in relazione al numero di siti recettori del corpo umano.

L'attenzione alle impurezze, dosabili e non dosabili, giustifica il fatto che i processi di produzione dei farmaci tendano ad essere rigidi. Introdurre cambiamenti di rilievo dopo aver eseguito le prove di qualificazione tossicologiche e farmacologiche (Fase III delle procedure di approvazione FDA (2)) può richiedere la ri-registrazione del farmaco, con costi superiori ai risparmi che il cambiamento del processo può offrire. Pertanto lo sviluppo e l'ottimizzazione del processo hanno come orizzonte temporale non la vita commerciale del prodotto, ma solo il periodo di sviluppo del farmaco.

Una più comoda finestra temporale si apre in occasione della scadenza delle protezioni brevettuali del principio attivo (3), quando il farmaco diventa generico, a 20-25 anni di distanza dal deposito del primo brevetto. Le industrie farmaceutiche che subentrano come produttrici del generico hanno avuto a disposizione un lungo periodo per elaborare migliori processi di produzione, ma le restrizioni regolatorie non permettono di eseguire attività peculiarmente rivolte alla registrazione del farmaco se non dopo la scadenza brevettuale, ed anche in questo caso il tempo a disposizione è breve. La ricerca per lo sviluppo del processo deve essere quindi rapida.

In questi tempi compressi l'attività di sviluppo deve produrre un processo anzitutto affidabile, cioè sotto controllo e riproducibile, in modo particolare per il contenuto di impurezze, ed, in secondo luogo, industrialmente esercibile. La seguente lista cerca di esemplificare cosa si intenda per esercibilità industriale:

- impiego di reagenti con la minima rilevanza sanitaria, per salvaguardare la salute degli operatori;
- minimo numero di passaggi e di intermedi isolati, per limitare al massimo, oltre alle apparecchiature impiegate, i controlli, le registrazioni, le analisi che una produzione farmaceutica comporta;
- impiego di apparecchiature di produzione di tipo generico (reattori agitati, cristallizzatori, filtri e centrifughe, semplici evaporatori) per evitare i tempi di sviluppo di apparecchiature speciali (reattori particolari, colonne con reazione, estrattori continui multistadio e così via);
- minima quantità di reflui e sottoprodotti, soprattutto di tipologia tale da richiedere specifici trattamenti. Questo si ottiene con processi che nascano con una buona efficienza atomica (4).

Molte delle caratteristiche indicate sono comuni a molti processi chimici; complessità, tempi e vincoli per ottenerle sono invece specifici, e condizionano i modi e l'organizzazione dello studio di processo.

Lo sviluppo del processo farmaceutico: quasi una nuova scienza

La specificità delle problematiche dello sviluppo degli API e, per analogia, di moltissime famiglie di fine chemicals, è così spinta che oggi si parla di "chimica di processo" come di una disciplina a sé stante. Nello sviluppo di un processo di produzione Cimarusti (5) distingue quattro successivi stadi, ciascuno con diverse caratteristiche:

- Scoperta → Efficacia del processo
- Sviluppo del prodotto → Praticità del processo
- Lancio del prodotto → Efficienza del processo
- Marketing → Processo ottimale

Per ottenere le caratteristiche desiderate, in ciascuno di questi stadi può cambiare non solo la tecnologia del processo, ma anche la stessa chimica. Possono cambiare le materie prime, il percorso sintetico, i reagenti ausiliari, i solventi, le modalità di collegamento di uno stadio al successivo, la strategia di purificazione degli intermedi e del prodotto finale. Cambiano, come si è detto, chimica e tecnologia chimica, ed in questo senso è giustificato il nome di Chimica di Processo, o di Chimica dello Sviluppo, con cui si designa questa attività.

L'inseguirsi progressivo delle modifiche della chimica delle reazioni e di quelle della struttura del processo è l'aspetto che più caratterizza il lavoro dello sviluppo, e che ne determina metodi ed organizzazione. Ogni variazione apportata alle reazioni determina conseguenze nella sequenza di operazioni unitarie a valle; ma anche la complessità delle operazioni necessarie a raggiungere i livelli di purezza voluti può richiedere una revisione, o anche un cambiamento, del modo di condurre le reazioni e della stessa strategia sintetica. Lo sviluppo del processo chimico è un… processo circolare, si passi il bisticcio di parole, che va dalle reazioni al prodotto e dal prodotto alle reazioni. È quindi un'attività da chimico industriale e

da chimico sintetico, il cui contributo si intreccia fino a quando non si ottiene un risultato soddisfacente. Le tecniche sperimentali in uso devono riguardare sia lo studio della chimica delle reazioni, sia quello delle operazioni unitarie del processo, ciascuna alla giusta scala necessaria ad ottenere risultati significativi.
Nel seguito di questo lavoro si proverà a delineare l'insieme di tecniche che meglio rispondono alle esigenze della ricerca di processo.

La letteratura come fonte di informazioni su ciò che si può fare e di ciò che bisogna evitare

Tradizionalmente il chimico di sintesi ed il chimico di processo traggono dal vastissimo patrimonio letterario informazioni, spunti, suggerimenti, idee sul chimismo delle reazioni e sulle tecniche di dimensionamento delle operazioni unitarie del processo, possibilmente applicate a casi simili a quello specificamente in studio. Il chimico di processo trae, dalle stesse fonti, due informazioni in più, di assoluto valore nello sviluppo del processo industriale:
- i metodi di soluzione del problema che altri hanno brevettato, il cui uso è quindi precluso a meno di specifici accordi di licenza;
- i processi di riferimento per ottenere determinate trasformazioni, che indicano il livello di concorrenzialità delle soluzioni processistiche allo studio.

La letteratura più utile per questi due aspetti è quella brevettuale, la cui consultazione e lettura richiede una specifica esperienza. Infatti, un articolo di letteratura aperta è redatto per spiegare come e perché i fenomeni studiati avvengono; un brevetto indica invece solo in quali condizioni essi avvengono, indicando un campo di condizioni utili assai più ampio di quello effettivamente efficace. Raramente vengono date spiegazioni sui meccanismi e sui fondamenti teorici dei comportamenti brevettati, che costituiscono invece informazioni fondamentali per padroneggiare le operazioni descritte.
D'altra parte la rivendicazione brevettuale circoscrive un campo di condizioni all'interno del quale sono comprese quelle effettivamente utili. Una lettura attenta permette di:
- individuare tali condizioni all'interno del campo brevettato;
- delimitare i confini del brevetto ed, attraverso un confronto con l'arte nota, valutare cosa sia realmente coperto dal brevetto e cosa sia di libera attuazione;
- ricostruire, attraverso la successione dei brevetti emessi e richiamati, il percorso scientifico attraverso cui si è arrivati ad individuare la tecnica operativa brevettata. Questa lettura storica permette spesso di ricostruire i presupposti scientifici del trovato.

La prima tecnica "sperimentale" usata nello sviluppo del processo è perciò costituita dall'accesso alle banche dati sia della letteratura scientifica sia di quella brevettuale. La modalità di accesso alla letteratura deve essere organizzata in modo che non induca a lesinare la raccolta delle informazioni: i contratti a forfait, che permettono di pagare un prefissato importo indipendentemente dal numero di interrogazioni di una banca dati, sono da preferire di gran lunga a quelli basati sul consumo.

La sperimentazione parallela per abbreviare, razionalizzare ed arricchire lo studio della chimica delle reazioni

Lo studio sperimentale della chimica di una reazione risponde a due momenti fondamentali:

- la verifica della reattività;
- l'ottimizzazione della sintesi.

Nel primo caso il problema è di verificare comparativamente l'efficienza di diversi sistemi reagenti per ottenere una voluta trasformazione. Per sistema reagente si intende un insieme composto da substrato, reagenti chimici, catalizzatori, solvente, in determinate condizioni di reazione.

Se pensiamo, per fissare le idee, ad una reazione di ossidazione, i reagenti suggeriti dalla tecnologia chimica spaziano dall'ossigeno, all'aria, all'acqua ossigenata, al permanganato di potassio, all'ipoclorito, all'ossido di cromo, agli ossidi di azoto…; i catalizzatori vanno dai sali dei metalli di transizione ai metalli nobili, ai tungstati…; i solventi dall'acqua all'acido acetico, al metanolo, ai solventi azotati…; e le condizioni di reazione vanno dalle basse temperature alle alte, da pressione atmosferica a pressioni molto elevate. Anche dopo aver dato, sulla base dell'esperienza e della letteratura, una spietata sforbiciata all'albero dei sistemi reagenti possibili, resta comunque un rilevante numero di ipotesi di reattività da verificare.

Se la verifica avviene in modo sequenziale, eseguendo un esperimento dietro l'altro, essa si fermerà, di solito, alla prima condizione che funziona: se l'ordine di esecuzione delle verifiche è quello dell'attrattività decrescente si avrà una buona probabilità di trovare una condizione conveniente, ma non è detto la più conveniente. Se invece la verifica avviene organizzando la sperimentazione in parallelo, e cioè eseguendo tutti i test progettabili, la probabilità di trovare la soluzione più conveniente aumenta molto, e si guadagna anche la possibilità di individuare, attraverso l'esame comparativo dei risultati ottenuti, nuove ipotesi di reattività al di fuori di quelle inizialmente previste, e, quindi, potenzialmente originali.

Nel caso di uno studio di ottimizzazione di una reazione (per ottenere, ad esempio, la massima resa nel prodotto voluto o la minima sottoproduzione di un coprodotto non gradito), la sperimentazione parallela consente di percorrere razionalmente tutto l'intervallo di variabilità delle variabili operative (usualmente rapporti tra i reagenti, modalità di contatto degli stessi, concentrazione del sistema reagente nel solvente, temperatura), per trovare la condizione che dia il miglior risultato possibile.

L'impostazione del piano sperimentale e l'elaborazione dei risultati vengono eseguite secondo le metodiche che vanno sotto il nome di Design of Experiments (6). Un esperimento è costituito da un insieme di prove sperimentali, che risultano sempre numerose: ad esempio, per stabilire la significatività di 5 variabili indipendenti con un piano fattoriale completo sono necessarie almeno 32 prove sperimentali. Per ridurre i tempi ed i costi di sperimentazioni così impegnative sono state sviluppate apposite apparecchiature che consentono di eseguire prove sperimentali in parallelo.

Si tratta di dispositivi di complessità diversa, che vanno da semplici piattaforme che montano da sei a dodici piccoli reattori di geometria semplice, e che permettono di eseguire la sola reazione chimica, senza il successivo isolamento del prodotto, ad elaborati robot, che consentono di eseguire automaticamente le tipiche operazioni previste dalle reazioni (aggiunta controllata di reagenti, rampe di riscaldamento e raffreddamento), di work-up del grezzo di reazione e di controllo analitico.

La struttura di queste piattaforme sperimentali è derivata da quelle dedicate alla chimica combinatoriale (7), ma la logica d'impiego è sostanzialmente diversa; nella chimica combinatoriale lo scopo è quello di preparare rapidamente un gran numero di composti strutturalmente simili, di recuperarli e purificarli, per poterne saggiare le proprietà farmacologiche. La sperimentazione parallela mira invece ad ottenere informazioni sulla reattività dei sistemi e deve quindi accoppiare lo strumento sintetico, il reattore, con quello di controllo, il sistema di analisi del suo contenuto. Si usano sia tecniche cromatografiche, tramite l'uso di un robot che provveda al prelievo dei campioni dal sistema reagente, alla loro preparazione per l'analisi ed all'iniezione nel cromatografo, sia quelle spettroscopiche, basate sull'acquisizione in situ dello spettro FTIR del sistema reagente.

Per sistemi eterogenei, che contengano cioè più fasi, solide o liquide, la principale difficoltà consiste nel prelevare dal reattore campioni rappresentativi. Le piattaforme parallele permettono di seguire l'andamento nel tempo di un sistema reattivo operando su più replicati dello stesso sistema, interrompendo la reazione a tempi diversi nei diversi replicati, ed analizzando tutto il contenuto del reattore dopo averlo omogeneizzato. L'identità geometrica dei diversi reattori e delle condizioni operative garantisce la significatività del risultato.

La risonanza magnetica nucleare: impiego di una tecnica tradizionale nello studio delle reattività

L'impiego della spettroscopia NMR nello studio delle reazioni organiche ha ormai una storia cinquantennale, ed è stata utilizzata non solo per eseguire il riconoscimento della struttura dei composti chimici sintetizzati, ma anche per seguire, direttamente nel tubo da saggio, l'evoluzione di un sistema reagente.

Quest'ultima applicazione, di particolare utilità nello studio del chimismo delle reazioni, ha trovato un limite nella necessità di dover impiegare reagenti deuterati in relazione alle necessità di funzionamento dello strumento.

Le recenti innovazioni introdotte sull'elettronica degli spettrometri anche di larga diffusione permettono oggi di registrare gli spettri direttamente sul sistema reagente effettivo, compensando l'effetto coprente del solvente non deuterato mediante la generazione di apposite sequenze di eccitazione, che "puliscono" il segnale all'origine. Il risultato è che, nei casi favorevoli, un esperimento genera tutta la storia del sistema nel tempo, dando la possibilità di osservare il consumo dei reagenti, la formazione degli intermedi di reazione, la loro scomparsa e la generazione del prodotto finito. Un insieme così rilevante di informazioni consente un risparmio notevolissimo del tempo di sviluppo di una nuova sintesi.

L'osservazione e la misura dei fenomeni termici come ponte tra la comprensione della reazione e lo sviluppo del processo

Ogni volta che ad un fenomeno chimico è associato un effetto termico è possibile osservarne la velocità attraverso la misura dei flussi termici tra l'apparecchiatura in cui il fenomeno avviene e l'ambiente circostante. La calorimetria è così uno dei principali strumenti per avere informazioni sui fenomeni mentre avvengono, senza disturbarne il decorso e disponendo di un'informazione immediata. Risulta così un potentissimo mezzo per lo studio cinetico di reazioni, cristallizzazioni, passaggi di stato in genere, in congiunzione con opportune misure analitiche delle variazioni compositive del sistema reattivo. Una lettura attenta di un tracciato calorimetrico consente di individuare quali fenomeni intervengano, quando intervengono e l'entità relativa dei diversi effetti (8).

La calorimetria di reazione costituisce, per altro, una delle principali discipline per quella sezione dello sviluppo di processo designata come scale up. L'entità dei fenomeni termici associati ad una reazione chimica dipende dalla quantità di materia contenuta nel reattore, e quindi dal volume del reattore, mentre gli scambi di calore con l'esterno dipendono dalla superficie del reattore. Il volume varia con il cubo della dimensione caratteristica dell'apparecchiatura, la superficie con il quadrato.

Al variare di detta dimensione diminuisce il rapporto superficie/volume, cosicché gli effetti termici non possono decorrere nello stesso modo in piccolo ed in grande. Per prevedere cosa capiterà in grande partendo dalle esperienze condotte in piccolo è necessario sviluppare un modello dell'apparecchiatura, eseguire opportune misure, e calcolare, tramite il modello, come si comporterà il sistema in grande. E, per verificare quello che si è calcolato, verificare in piccolo l'andamento dei fenomeni così come si otterranno in grande, mediante opportuni esperimenti in cui artificialmente si riproduca un'apparecchiatura con lo stesso rapporto superficie/volume che si avrà in grande.

Ad esempio, l'aggiunta di un reagente ad un piede di reazione in una reazione esotermica che avvenga con velocità infinita (al "contatto") potrà essere eseguita in piccolo in un tempo assai più breve di quanto non si potrà fare in grande, volendo mantenere la temperatura ad un dato livello. Se con tempi più lunghi si possono formare dei sottoprodotti la purezza del prodotto diminuirà passando alla scala maggiore. È quindi opportuno controllare cosa succede in un esperimento in cui si riproduca il tempo di aggiunta calcolato per il reattore di maggiori dimensioni.

I problemi di scaling-up derivano, in genere, da fenomeni che comportano trasferimenti attraverso superfici o movimentazioni di materia. Si è detto del trasferimento di calore, ma analoghe considerazioni valgono per il trasferimento di materia. Nel caso di reazioni bifasiche, in cui uno dei reagenti per reagire debba traversare un'interfaccia, ovvero reagisca all'interfaccia, il risultato potrà dipendere dall'area interfacciale, cioè dall'estensione della superficie di contatto tra le fasi nell'unità di volume. La teoria della miscelazione insegna che l'area interfacciale in un sistema bifasico dipende dall'energia specifica fornita dal sistema di agitazione, dalla sua geometria, dai rapporti tra le dimensioni dell'agitatore e quelle del reattore. Una turbina può dare risultati sensibilmente diversi da un'ancora, sia in termini di velocità che di selettività di una reazione.

Conviene, nello sviluppo di un processo, usare alla piccola scala (usualmente quel-

la del litro) reattori che simulino le geometrie e le prestazioni dei reattori più grandi. L'energia impressa dall'agitatore rotante ad un fluido dipende dal suo raggio e dalla velocità di rotazione: negli esperimenti in piccolo si userà una velocità di rotazione più alta rispetto a quella di un reattore industriale, per compensare le minori dimensioni dell'agitatore (9).

La sicurezza del processo

I fenomeni termici in particolare, ma anche tutti gli altri il cui decorso dipende dalla scala delle apparecchiature usate, sono alla base dei potenziali problemi di sicurezza di un processo. L'ovvia ragione è che essi non possono essere direttamente desunti dall'osservazione degli esperimenti condotti alla scala di laboratorio, che non sono quindi indicativi di ciò che potrà accadere quando la stessa operazione verrà riprodotta in un'apparecchiatura cento o mille volte più grande. Per prevedere il comportamento delle apparecchiature industriali, o anche solo pilota, è necessario analizzare singolarmente i fenomeni elementari che lo influenzano, disporre dei loro modelli di estrapolazione, identificare i valori dei loro parametri (10), e calcolare il comportamento atteso.

Per i fenomeni termici associati alle reazioni chimiche sono disponibili consolidati modelli di estrapolazione, che consentono di calcolare non solo il comportamento del fenomeno a scale diverse, ma anche le condizioni di perdita di controllo del sistema reattivo. Concetti come ΔT adiabatico, TMR (11) o TMSR (12) sono ormai entrati nella normale cultura dello sviluppo di processo.

Quando il sistema reattivo genera gas o vapori, in funzione della velocità del fenomeno, si possono verificare condizioni di notevole pericolosità. In una reazione di decarbossilazione termica, ad esempio, l'esperimento di laboratorio viene spesso eseguito aumentando la temperatura: quando si raggiunge quella di decarbossilazione si nota un'innocua effervescenza che presto si esaurisce senza alcuna conseguenza. Il reattore di laboratorio contiene pochi grammi o decine di grammi di composto, ha lo sfiato all'atmosfera con una sezione dell'ordine del centimetro quadrato, della lunghezza di 10-20 cm e non ha sistema di abbattimento di vapori in quanto scarica nella cappa. Un reattore industriale contiene centinaia o migliaia di chili di prodotto, cioè circa 10.000 volte in più rispetto al laboratorio, ma la sezione del tubo di scarico può essere dell'ordine dei 100 cm^2, cioè solo cento volte più grande. In più il tubo di sviluppo può essere lungo decine di metri, e porta normalmente ad un sistema di trattamento dei vapori. Per controllare il fenomeno è necessario conoscere la velocità di sviluppo dell'anidride carbonica, e conoscerla in funzione della rampa di temperatura applicata, prima di eseguire verifiche pilota o produzioni industriali!

Il modello che serve, in questo caso, è un modello cinetico, i cui parametri sono la velocità di reazione ad una temperatura e l'energia di attivazione. Ma il risultato è, quasi sempre, che l'operazione che in laboratorio è stata eseguita aumentando gradualmente la temperatura, nel processo sviluppato verrà eseguita alimentando gradualmente la soluzione del prodotto da decarbossilare in un secondo reattore mantenuto alla temperatura desiderata, in modo da poter controllare la reazione. Questo passaggio da un processo batch ad uno semibatch comporta la necessità di verificare che le diverse modalità non comportino effetti secondari non desiderati, ad esempio sulla selettività della reazione. Si deve perciò tornare a sperimentare, e probabilmente ad una scala molto ridotta, per conoscere la chimica della reazione.

La sperimentazione pilota come verifica finale della coerenza del progetto sviluppato

Per quanto si è detto sull'approccio allo sviluppo del processo, la sperimentazione pilota non può avere che un ruolo di conferma delle ipotesi fatte sulla configurazione del processo, in base agli esperimenti condotti al massimo alla scala del litro. Yates (13) elenca otto finalità della sperimentazione pilota:

1) conferma del processo su apparecchiature di tipo industriale;
2) validazione del know-how chimico di base;

ABSTRACT

From Grams to Kilos in the Production of Fine Chemicals and Active Pharmaceutical Principles. Process Development and Development Chemistry

The paper highlights the steps and their problems leading to the development and production of a pharmaceutical product. The entire process is at present called "process chemistry", a growing discipline towards which the chemist should be adequately prepared.

3) raccolta di informazioni per lo scale up al livello industriale;
4) ottenimento di informazioni per la progettazione di specifiche apparecchiature;
5) verifica delle prestazioni di apparecchiature speciali;
6) produzione di campionature per ulteriori lavorazioni o test di impiego;
7) ottimizzazione delle prestazioni di un impianto in esercizio;
8) studio della produzione di nuove qualità di prodotto o di formulazioni.

Solo le prime cinque finalità fanno realmente parte dello sviluppo di un nuovo processo; la sesta è ascrivibile allo sviluppo di prodotto; la settima e l'ottava afferiscono a casi speciali.

Delle prime cinque finalità la quarta e la quinta meritano un commento. Esse riguardano attività che non possono essere eseguite in piccolo in modo significativo, in particolare quelle riguardanti le operazioni sui solidi.

Filtrazione, movimentazione di sospensioni, movimentazione di solidi, essiccamento, macinazione sono tutte operazioni che è opportuno studiare sul chilo di prodotto, piuttosto che sui grammi, e quindi alla scala almeno del Kilolab. Va anche detto che molte di queste operazioni, tediose e complesse sulla piccola scala, possono non presentare problemi se affrontate nel giusto modo. Valga il solo esempio dell'essiccamento di un solido che nelle usuali stufe da vuoto dei laboratori può richiedere tempi assai lunghi, senza la garanzia di raggiungere il risultato voluto, mentre in un essiccatore a letto fluido può avvenire in modo assai più rapido ed efficiente.

Note

(1) La registrazione di un farmaco è un processo autorizzativo attraverso il quale l'Autorità Sanitaria concede il permesso di porre il prodotto sul mercato.

(2) La Federal Drug Administration accompagna lo sviluppo di un nuovo farmaco in un percorso suddiviso in tre fasi, durante le quali vengono condotti gli studi tossicologi sugli animali, farmacologici in *vitro* ed *in vivo*, del metabolismo e di farmacocinetica, oltre a quelli di sulle formulazioni e sulla stabilità del prodotto.

(3) La protezione brevettuale dei farmaci è assicurata non solo dalla durata legale della copertura brevettuale (20 anni dal deposito) come per tutti gli altri prodotti, chimici e no, ma anche da un Certificato di Protezione Complementare, che estende la copertura brevettuale per un ulteriore numero di anni, diverso da Paese a Paese. La legislazione italiana è in proposito forse la più restrittiva attualmente esistente, e nel periodo di copertura vieta non solo la produzione, ma anche l'esecuzione di studi propedeutici alla registrazione del farmaco generico in vista della sua scadenza. Questa legislazione è oggi alla base di una forte tensione tra gli interessi delle società farmaceutiche multinazionali, che sviluppano nuovi farmaci, e le società produttrici di generici, che sono interessate ad essere presenti sul mercato all'atto della scadenza brevettuale.

(4) Per efficienza atomica, un concetto introdotto da Barry Trost (*Science*, 1991, **254**, 1471), si intende il rapporto tra numero di atomi che costituiscono il prodotto finale e numero di atomi contenuti nell'insieme dei reagenti.

(5) C.M. Cimarusti, "Process Research and Development Strategy for Accelerated Projects", in "Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry", K.G. Gadamasetti (Ed.), Dekker, N.Y., 1999.

(6) Il Design of Experiments (DOE) costituisce una classica parte della statistica applicata, e permette di progettare un piano sperimentale congruentemente con la tecnica di elaborazione dei risultati, in modo da ottenere relazioni quantitative tra variabili indipendenti e variabili dipendenti (risposte) dell'esperimento, mediante il minimo numero di prove sperimentali necessario ad ottenere un risultato statisticamente significativo. La metodologia, che è ampiamente documentata in numerosissimi testi di statistica, si fonda sui metodi di analisi multivariata e di analisi delle componenti principali. Sono disponibili sul mercato pacchetti software che aiutano l'utente nella progettazione del piano sperimentale e nell'elaborazione dei risultati.

(7) Quasi tutte le società che forniscono apparecchiature chimiche automatizzate hanno sviluppato una o più piattaforme parallele. Ciascuna di esse si differenzia per soluzioni tecniche adottate, campo di operatività ed attenzione alla parte operativa piuttosto che a quella analitica. L'esperienza maturata presso il nostro laboratorio indica che il limite al loro impiego si trova più nella capacità dello sperimentatore di programmare una serie di esperimenti che nella possibilità di eseguirli offerto dalle macchine commerciali.

(8) Il calorimetro Mettler RC1 è oggi lo standard di riferimento per la calorimetria di reazione, anche se apparecchiature di altre ditte forniscono praticamente le stesse prestazioni. Va sottolineato che reattori incamiciati delle dimensioni di 1-2 litri, dotati di opportuna strumentazione interfacciata al computer per l'acquisizione dei dati e per il controllo delle condizioni di reazione, sono in grado di fornire informazioni sufficienti all'interpretazione ed alla misura dei principali fenomeni.

(9) Per una data forma dell'agitatore si usa, come criterio di scaling up, l'energia specifica trasmessa dall'agitatore al liquido. Le correlazioni che permettono di calcolarla in funzione di diametro e numero di giri sono riportate nei comuni testi sulla miscelazione o nei manuali di ingegneria chimica, ad esempio il Perry, Chemical Engineer's Handbook.

(10) Per identificazione dei parametri di un modello si intende il processo per cui da una serie di osservazioni sperimentali di un fenomeno, che ubbidisca ad una legge del tipo $y = f(x,\theta)$, in cui x è il vettore delle condizioni sperimentali imposte, y quello delle risposte misurate e θ quello appunto dei parametri, si ricava il valore di θ che meglio permette di riprodurre la sperimentazione eseguita.

(11) Time to Maximum Rate, tempo che intercorre tra l'istante in cui un sistema reattivo si trova ad una certa temperatura T e quello in cui raggiunge, in un recipiente adiabatico, la massima velocità di reazione.

(12) Maximum Temperature of the Synthetic Reaction, temperatura massima che un sistema reattivo può raggiungere se il sistema di raffreddamento ha un guasto, ed il reattore diviene praticamente adiabatico. In pratica è la somma della temperatura di lavoro in condizioni di esercizio normale e del ΔT adiabatico.

(13) J.A. Yates, "The role of Chemical Engineers in the design and operation of pilot plants", in "Pilot Plants and Scale Up of Chemical Processes, W. Hoyl (Ed.), The Royal Soc. of Chemistry, 1997.

(14) I principali simulatori commerciali dei processi batch sono BDK, della Hyprotech, e BatchPlus, della Aspen Technologies. In seguito alla recente acquisizione della Hyprotech da parte di Aspen, oggi BatchPlus sembra il solo tra i due che verrà mantenuto. Il numero di funzioni di questi software è così ampio da non poter essere qui commentato. L'aspetto principale è che essi possono eseguire i bilanci materiali e termici di un intero processo, adattandoli automaticamente a dimensioni di impianto diverse. Costituiscono pertanto uno strumento per seguire naturalmente l'attività di sviluppo di un processo chimico dal laboratorio all'impianto industriale, evitando che ad ogni passaggio di scala si debbano stendere di nuovo ricette, quantificati e bilanci.

Misure e verifiche delle operazioni unitarie di processo

Il controllo analitico rappresenta un aspetto fondamentale nello sviluppo del processo. È opportuno distinguere tre attività fondamentali:
- la verifica della qualità delle materie prime;
- il controllo della qualità del prodotto finale;
- il controllo dell'esito delle diverse operazioni di cui il processo è costituito.

I parametri di controllo delle materie prime dipendono dalla natura delle operazioni del processo. Anzitutto bisogna stabilire quali sottoprodotti possono essere contenuti in ciascuna materia prima, conducendo un'opportuna indagine per conoscerne metodi e processi di produzione; quindi, per ciascun sottoprodotto, bisogna ricostruire quali trasformazioni può subire lungo il processo, e dove possa essere eliminato. Di qui si trae il giudizio sul livello a cui il sottoprodotto possa essere tollerato, e si progetta il metodo di analisi opportuno per controllarlo.

Il metodo di controllo del prodotto finale parte, invece, dalle possibili impurezze derivanti dal chimismo del processo, tenendo conto, ovviamente, dei sottoprodotti contenuti nelle materie prime. Il protocollo analitico deve essere in grado di rivelare e dosare tutte le possibili impurezze. Il livello di tollerabilità è determinato, invece, dalle caratteristiche d'uso del prodotto (o dall'utilizzatore!).

Per quanto riguarda i controlli di processo, sorge spesso il dubbio su cosa controllare e quando. Un'utile regola è quella secondo cui, in ogni operazione, è bene controllare tutto ciò che ha rilevanza nel decorso delle operazioni successive, individuando l'intervento correttivo da fare nel caso che il parametro controllato non corrisponda al valore previsto. È anche opportuno eseguire il minimo numero di controlli, per non appesantire la gestione del processo e per evitare che errori analitici inducano a false decisioni.

Un uso intelligente di controlli inferenziali, resi possibili da una buona strumentazione di impianto, possono ridurre il carico analitico ed aumentarne l'affidabilità.

Documentazione del processo secondo uno standard di trasferibilità

A conclusione di questa presentazione delle problematiche dello sviluppo di processo sembra opportuno un cenno sulle modalità di documentazione di un know-how sviluppato. Che dovrebbe strutturarsi su tre livelli:
- descrizione del processo così come è stato definito;
- motivazione delle scelte fatte, con la documentazione dei dati di base a loro supporto;
- cronaca dei tentativi non andati a buon fine, con le motivazioni del loro abbandono.

Tutte queste informazioni possono essere efficacemente accomodate sui moderni simulatori di processo, soprattutto per i processi batch (14), che permettono di collegare informazioni sulle apparecchiature, sui prodotti chimici, sulle procedure operative e sui controlli.

Una descrizione minima del processo contiene:
- le proprietà fisiche di reagenti, intermedi e prodotto finale;
- le proprietà tossicologiche e le prescrizioni per il loro maneggio;
- la descrizione dello schema sintetico;
- la descrizione delle apparecchiature utilizzate;
- le procedure operative (la ricetta), includendo le modalità di controllo ed i metodi analitici;
- lo schema a blocchi;
- i bilanci materiali, con la descrizione dei flussi di processo;
- i bilanci termici.

Di ogni operazione del processo dovrebbero essere documentati il criterio e la procedura di dimensionamento. Così la durata di una reazione dovrebbe essere suffragata da un andamento cinetico del reagente limitante; la temperatura di reazione dovrebbe essere giustificata dall'indicazione di cosa succede 10 °C sopra o 10 °C sotto; si dovrebbe indicare se il tempo di aggiunta di un reagente sia determinato da un'esotermicità della reazione o da esigenze di selettività; il numero di piatti di una colonna di distillazione dovrebbe essere giustificato da un equilibrio liquido-vapore; e così via. Questo set di informazioni di supporto permettono di conoscere il processo, sapere cioè non solo come è, ma perché si è strutturato in un certo modo. Evita, al futuro utilizzatore, di dover ricostruire la logica con cui il processo è stato sviluppato. Anche l'informazione sui tentativi provati e scartati eviterà al futuro utilizzatore di ripercorrere strade non fruttuose, quando dovesse porsi il problema di adattare il processo in esercizio a mutate condizioni e situazioni. Riscoprire le motivazioni delle scelte che chi ha sviluppato un processo ha fatto è una fatica che chi è impegnato nello studio di processo conosce bene: meglio essere nelle condizioni di usare il proprio tempo nel percorrere il nuovo, anziché in quello di ripercorrere strade già battute!