



# G

**GRANDANGOLO**

SERICHIM: SERVIZI DI RICERCA CHIMICA

*di Pietro Delogu*

# **Tecnologie di processo per principi attivi**

# INDUSTRY report

***Insieme ad un gruppo di industrie farmaceutiche e ad alcune società impegnate nello sviluppo di nuovi reattori chimici, Serichim ha elaborato un progetto di sviluppo dei processi di sintesi di alcuni API facendo uso, fin dalla fase di ricerca, di tecnologie continue negli step più critici***



La produzione dei principi attivi farmaceutici (API) continua a rappresentare uno dei settori di eccellenza dell'industria chimica europea. Questa posizione preminente obbliga questo settore industriale ad aggiornare continuamente le modalità di produzione, individuando tecnologie che permettano di migliorare il limite di affidabilità dei processi nell'interesse della sicurezza dei consumatori. Per questa esigenza di sicurezza le Autorità Comunitarie ed i singoli Stati Nazionali sviluppano norme e controlli a garanzia della qualità del farmaco. Di conseguenza l'industria chimico-farmaceutica ha sviluppato una scala di priorità nella valutazione dei processi produttivi diversa da quella degli altri settori della chimica (Tabella 1).

La prima priorità riguarda la qualità in assoluto. Mentre la qualità di un prodotto chimico è giudicata a fronte di una specifica, l'API segue il criterio del "più puro possibile". Ciò è dovuto al fatto che una sostanza chimica, presente come sottoprodotto, può avere rilevanza fisiologica a concentrazioni inferiori a quelle rilevabili analiticamente. La reale specifica del prodotto farmaceutico consiste nella "identità" della sua qualità a quella del prodotto usato nelle sperimentazioni tossicologiche e cliniche.

Dall'esigenza di identità deriva la seconda priorità, la ripetibilità del processo: se i metodi analitici non permettono la verifica della qualità al livello fisiologicamente significativo, l'unica garanzia risiede nell'esatta ripetizione della procedura di fabbricazione. Tracciabilità dei lotti e controllabilità delle procedure sono figlie del requisito di ripetibilità.

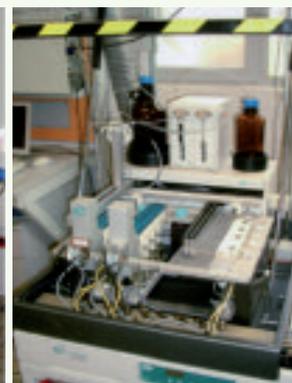


Per quanto riguarda la sicurezza, essa è un prerequisito per la gestione di qualunque processo: tuttavia esistono tipi diversi di sicurezza, la sicurezza strumentale e quella intrinseca. Una reazione condotta a  $-78^{\circ}\text{C}$ , che richiede un sistema frigorifero, sarà sempre meno sicura di una reazione condotta a  $+78^{\circ}\text{C}$ , in cui il calore si rimuove con acqua fluente. I criteri di economicità

del processo stanno, in questo panorama, in fondo alla scala. Ciò deriva dal fatto che il costo di fabbricazione del principio attivo incide quasi sempre per meno del 10% del prezzo di vendita; i principi attivi esplicano la loro azione a dosi assai ridotte, cosicché il costo della dose terapeutica è basso anche se l'API è costoso.

## **Tecnologie al servizio della qualità e del controllo**

Il miglioramento tecnologico deve essere quindi principalmente rivolto alla qualità del prodotto ed alla ripetibilità del processo. Quale è la situazione delle tecnologie correnti? Il giudizio non può essere molto positivo. I processi di produzione sono basati prevalentemente su operazioni batch condotte in apparecchiature di tipo generico e multifunzionale. Nell'ottica di qualità ed affidabilità entrambe le scelte appaiono povere. Le operazioni batch sono intrinsecamente poco controllabili. Distinguiamo tra controllabilità e verificabilità. Controllabilità (= governabilità), significa che valori opportuni delle variabili operative forniscono risultati rispondenti alle specifiche desiderate.



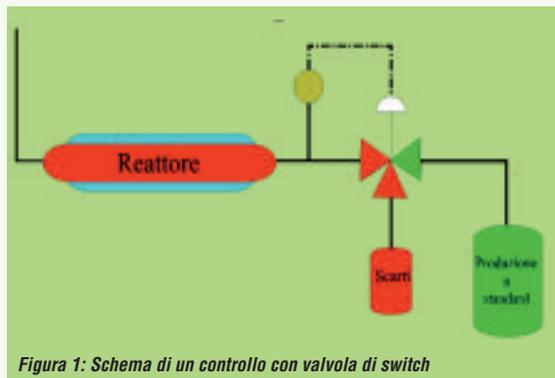


Figura 1: Schema di un controllo con valvola di switch

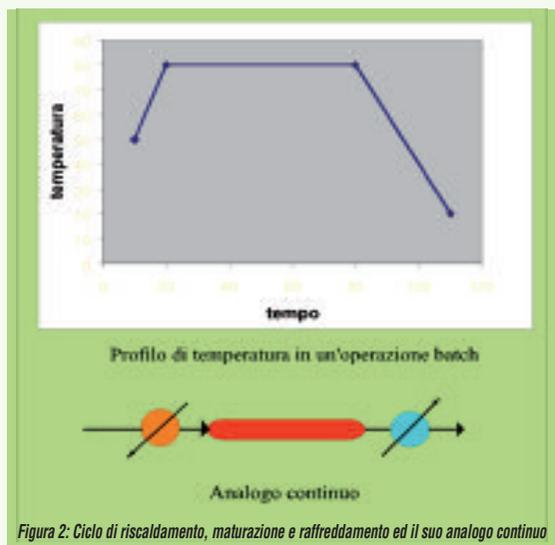


Figura 2: Ciclo di riscaldamento, maturazione e raffreddamento ed il suo analogo continuo

La verificabilità è la proprietà per cui al termine di una determinata operazione è possibile verificare che il prodotto sia conforme alla specifica. Tra i due concetti esiste la stessa relazione che passa, in tutt'altro contesto, tra prevenzione e repressione.

Un processo batch è facilmente verificabile mediante controlli analitici. Il campione del batch, molto piccolo rispetto alla quantità prodotta, può essere assunto come rappresentativo di tutto il batch se le apparecchiature usate assicurano l'omogeneità della produzione. L'apparecchiatura principe dei processi batch, il reattore agitato, assicura tale omogeneità; l'osservanza delle procedure operative assicura la ripetibilità. Il grosso delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione è basato su questi due pilastri, e prevede l'accettazione del prodotto in base alla verifica a posteriori che tutto sia andato come previsto.

In caso di deviazione un insieme di procedure, anch'esse codificate, permettono di "riprocessare" prodotti fuori specifica riportandoli al livello di qualità richiesto. Se i processi batch sono facilmente verificabili, non sono altrettanto controllabili. In un'operazione in cui il contenuto di un recipiente agitato debba seguire fedelmente un ciclo di riscaldamento, matura-

### Priorità del settore farmaceutico

1. Livello di purezza del prodotto
2. Ripetibilità del processo
3. Tracciabilità dei lotti di produzione
4. Sicurezza operativa
5. Controllabilità delle procedure
6. Impatto ambientale
7. Economicità della produzione

### Priorità degli altri settori chimici

1. Sicurezza operativa
2. Economicità della produzione
3. Rispetto delle specifiche di prodotto
4. Impatto ambientale

Tabella 1: Confronto tra le scale di priorità delle produzioni farmaceutiche e delle restanti produzioni chimiche

zione e raffreddamento (una reazione o una cristallizzazione), se qualcosa non funziona, tutto il batch viene compromesso e deve essere scartato o riprocessato. Maggiore il volume del batch, maggiore il danno economico.

Le apparecchiature batch sono di tipo multipurpose. Il contenuto di un reattore agitato varia nel tempo lungo il corso del batch, ed al termine possono essere presenti sostanze incompatibili con precedenti fasi di produzione. Bisogna quindi ricordare un batch con il successivo tramite un'operazione di pulizia, spesso difficile da realizzare e soprattutto da verificare.

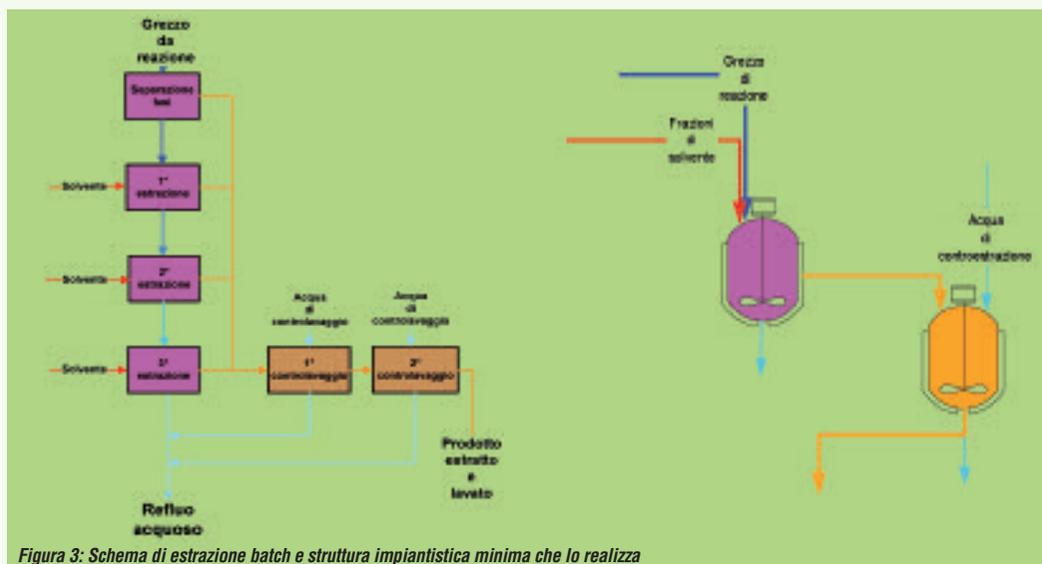


Figura 3: Schema di estrazione batch e struttura impiantistica minima che lo realizza



aFigura 4: Schema di estrazione in controcorrente

# INDUSTRY report

## TECNOLOGIE CONTINUE PER PRINCIPI ATTIVI

Gli esempi riportati giustificano la ricerca di tecnologie produttive più robuste, che permettano una maggiore governabilità dei processi, riducano i fuori norma, migliorino i livelli di sicurezza. Molti obiettivi di miglioramento possono essere raggiunti utilizzando il bagaglio di tecnologie continue che l'industria chimica ha sviluppato. Esse offrono garanzie migliori di quelle batch.

### Stato stazionario

Un'apparecchiatura continua opera in stato stazionario: temperatura, pressione, composizione non variano nel tempo, fluttuando nell'intervallo di variabilità idoneo ad ottenere il prodotto di qualità voluta. Il controllo analogico basato sulle funzioni proporzionali, derivate ed integrali è più che sufficiente ad assicurare la costanza dei parametri di conduzione. Poiché la composizione non varia nel tempo, viene meno, insieme al concetto stesso di batch, la necessità di collegare un batch al successivo: niente operazioni di pulizia.

Il sistema di controllo può intervenire in tempo reale per bilanciare eventuali deviazioni dalle condizioni standard: in questo senso il controllo è attivo – previene – e non passivo, che intervenga cioè sul prodotto finale – reprime – a cose fatte! In caso di scostamenti che non compensati, con una valvola di switch si può deviare la produzione fuori controllo, separandola da quella in specifica, che non viene inquinata.

### Hold up

Le apparecchiature continue hanno, usualmente, hold up inferiori rispetto alle discontinue di pari potenzialità. Due conseguenze importanti: a) il potenziale chimico (cioè il quantitativo di materiale in trasformazione, potenzialmente pericoloso) presente in impianto è basso; b) eventuali fuori norma riguardano solo ridotte quantità di materiale. La sicurezza delle apparecchiature chimiche dipende essenzialmente dagli scambi di materia e di calore tra il sistema reattivo e l'ambiente esterno. In un reattore lo scambio critico, che è quello del calore di reazione, è

governato dal rapporto superficie/volume delle apparecchiature: il calore generato da una reazione dipende dalla quantità di reagente, cioè dal volume, il calore smaltito dalla superficie di scambio. Non si vuole ripetere qui la teoria delle "run away reactions", argomento per cui si rimanda ai testi classici: preme solo richiamare l'attenzione sulle differenze che passano in questo caso tra reattori batch e continui. Nei reattori discontinui la velocità di generazione del calore varia nel tempo, ed il sistema di termostatazione deve usare logiche complesse e difficilmente controllabili per compensare. I reattori continui operano in stato stazionario, hanno hold-up ridotti, non danno luogo ad accumuli! Nei nostri laboratori abbiamo sviluppato alcune reazioni fortemente esotermiche che possono essere realizzate in continuo senza problemi di sicurezza (vedi scheda per l'acido omocisteico).

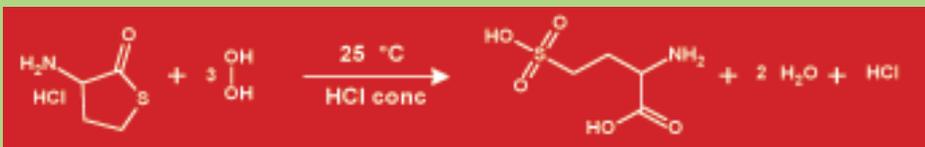
### Casi particolari

Oltre alle reazioni, altre operazioni unitarie traggono vantaggio dalla realizzazione in continuo, in particolare l'estrazione con sol-

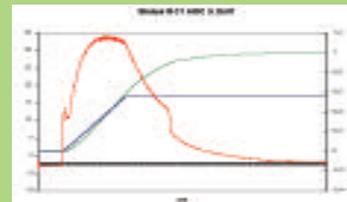
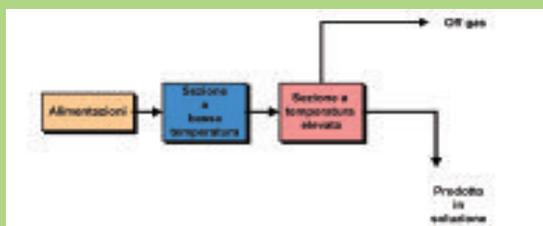
vente e l'evaporazione. Per quanto riguarda la prima operazione, tutte le volte in cui un grezzo di reazione contiene il prodotto organico desiderato insieme a sali inorganici l'estrazione liquido-liquido acqua/solvente ne realizza la separazione. La tipica sequenza operativa implica una o più estrazioni della fase acquosa con un solvente, e spesso una controestrazione dell'estratto con acqua. Si controlla così la qualità del prodotto estratto, ma non si può massimizzarne la resa.

Una colonna di estrazione liquido-liquido in controcorrente permette invece di avere in uscita solo l'estratto ed il raffinato, di aumentare, con il flusso in controcorrente, l'efficienza dell'operazione; di contenere i volumi di solvente in quanto lo stesso volume di estraente esegue successive estrazioni, arricchendosi progressivamente. Infine di realizzare l'operazione di estrazione e di controestrazione nella stessa apparecchiatura, alimentando il grezzo al centro della colonna ed il solvente di controestrazione alla sommità.

## PROCESSO CONTINUO PER L'OSSIDAZIONE DI OMOCISTEINA TIOLATTONE A D ACIDO OMOCISTEICO



L'ossidazione dell'omocisteina tiolattone ad acido omocisteico con acqua ossigenata è una reazione fortemente esotermica che deve essere realizzata a temperature inferiori ai 30°C. A temperature superiori la reazione è poco selettiva, ed i sottoprodotti formati interferiscono con la cristallizzazione del prodotto. La reazione condotta in continuo permette di operare in sicurezza in un ambiente fortemente ossidante, e di gestire in altrettanta sicurezza la decomposizione dell'acqua ossigenata che viene usata in grande eccesso rispetto allo stechiometrico



Serichim produce acido omocisteico al livello delle centinaia di kg mese con un reattore continuo del volume della decina di litri.





Un tipo di colonna particolarmente "tolerante" è la Scheibel a camere agitate che, avendo sezioni di passaggio larghe ed un sistema di miscelazione delle camere, può trattare fluidi contenenti particelle solide. Il limite dell'operazione sta nelle caratteristiche di smiscelazione delle fasi, che devono separarsi rapidamente e non formare emulsioni: su queste caratteristiche si può intervenire con un opportuno uso di tensioattivi in piccole concentrazioni.

L'evaporazione dei solventi in batch presenta, invece, due tipici problemi: il riempimento della caldaia varia molto tra l'inizio e la fine dell'evaporazione e il prodotto, stando a temperature elevate per lungo tempo, può degradarsi.

Nell'evaporatore a film si alimenta la soluzione da concentrare sulla superficie evaporante: questa non cambia tra inizio e fine operazione. Il film sottile permette di evitare i battenti idrostatici, che, ad alti vuoti, influenzano la temperatura di ebollizione. I tempi di permanenza in temperatura sono dell'ordine dei secondi, e le reazioni di degradazione termica del prodotto non hanno tempo di avvenire.

Il limite dell'operazione sta nella formazione di fasi solide durante l'evaporazione. In questo caso gli inevitabili sporcamenti della superficie rendono inutilizzabile qualunque tipo di evaporatore continuo.

## LE PROBLEMATICHE PIÙ DIFFUSE

Se i processi continui presentano l'insieme di vantaggi sopra descritti, perché non hanno trovato diffuso impiego nella produzione di principi attivi farmaceutici?

I processi continui richiedono in genere più apparecchiature di quelli discontinui, in quanto ciascuna apparecchiatura realizza

una sola operazione unitaria. Le apparecchiature sono dedicate e devono essere di dimensioni (in senso processistico, non volumetrico) adeguate alle operazioni da eseguire. Esse non sono multifunzionali, ed è difficile la riconversione da una produzione all'altra. Queste difficoltà non sono rilevanti per impianti monoprodotto; lo sono maggiormente per quelli che producono diversi principi attivi a campagna. Il lay-out di questi impianti deve prevedere sistemi di collegamento tra le diverse apparecchiature facilmente riconfigurabili. A compenso, gli impianti continui hanno dimensioni ridotte. Una seconda difficoltà, a tutta prima meno evidente, deriva dalle modalità di sviluppo di



un processo per API. Il bagaglio tecnico e culturale dei chimici di laboratorio è imperniato sulle operazioni batch. Le reazioni si studiano in reattori batch ("in un pallone a tre colli, munito di agitatore e di condensatore a ricadere furono posti..."); le estrazioni si eseguono in imbuto separatore, le evaporazioni in rotovapor, le cristallizzazioni nei palloni, e così via. Al termine dello studio, superati i problemi chimici e di purificazione dei prodotti, si è in possesso della struttura di base del processo batch. I primi quantitativi del farmaco, per le prove di attività e di tossicità, sono prodotti in batch. A questo punto il sistema si irrigidisce, ed è assai difficile uscire dalla gabbia del batch, anche se il continuo presenta tutti i vantaggi illustrati. La diffusione in produzione dei processi continui richiede quindi l'uso di tecniche sperimentali opportune fin dalle prime fasi della ricerca. È in atto oggi un grosso sforzo per svilupparle ed introdurle nell'uso comune, ma molto lavoro deve essere ancora fatto per diffondere la cultura necessaria ad impiegarle.

## Conclusioni

L'analisi tecnica qualifica i processi continui come adatti a conseguire livelli più elevati di affidabilità nelle produzioni degli API. Tuttavia è necessario superare una serie di difficoltà, essenzialmente culturali, per una loro maggior diffusione nella pratica industriale.

**Serichim**, insieme ad un gruppo di industrie farmaceutiche e ad alcune società impegnate nello sviluppo di nuovi reattori chimici, ha elaborato un progetto di sviluppo dei processi di sintesi di alcuni API facendo uso, fin dalla fase di ricerca, di tecnologie continue negli step di processo più critici. Questo progetto ha ottenuto un finanziamento nell'ambito del VII Programma Quadro, e sarà svolto nei prossimi due anni. Confidiamo che i risultati porteranno, oltre che a processi competitivi per i prodotti in esame, anche al suggerimento di un nuovo corpo di norme per il controllo della qualità nella produzione di principi attivi farmaceutici.