

PRIMO PIANO

STEPBIO - FIRST TO THE MARKET



Il corso teorico-pratico sulla chimica di flusso organizzato dall'azienda ungherese ThalesNano



Laboratorio di sviluppo applicazioni e dimostrazioni di Stepbio nei laboratori Right First del Basell Park, a Muttenz, in Svizzera

La responsabilità di innovare

Chimica a flusso continuo, nano-omogeneizzati, prove di stabilità in automazione, fast-liofilizzazione e nuovi filtri essiccanti sono fra le soluzioni più innovative per la ricerca e lo sviluppo processo. Rendendo disponibili queste tecnologie Stepbio mantiene l'impegno di promuovere responsabilmente l'innovazione

di Stefano Giovanninetti, General Manager e fondatore di Stepbio srl





R&D: un passo più avanti

La ricerca di base con l'occhio già rivolto alle applicazioni richieste dal mercato, lo studio delle reazioni chimiche con predisposizione alle coperture brevettuali e infine l'accelerazione dello sviluppo processo sono oggi i motivi ispiratori per una nuova

generazione di strumenti per: reazioni chimiche in flusso continuo; scale up della sintesi; essiccamento in automazione; automazione della preparazione on line del campione analitico; accelerazione dei test di stabilità; evaporazione di nuova generazione e Fast LYO; micronizzazione in nanoscala; servizi per e con i clienti: studi di polimorfismo, preformulazione, assistenza tecnica. Nata con lo slogan 'un passo più avanti', dal 1982 Stepbio ha sempre mantenuto l'impegno di promuovere responsabilmente l'innovazione e di portare al mercato nuove tecnologie provenienti da produttori di comprovata serietà e affidabilità. Per questa stimolante ma delicata selezione, l'azienda si avvale di specialisti tecnico-commerciali, chimici laureati all'Alma Mater, formati per presentare e dimostrare i nuovi strumenti sulle applicazioni dei clienti.

Reazioni chimiche in flusso continuo

La chimica a flusso continuo è tecnologia di sintesi che consente lo studio delle reazioni in tempi inferiori a quelli ottenibili con ogni altra tecnica. Dati presentati recentemente dall'eminente scienziato Professor Oliver Kappe hanno mostrato un positivo confronto anche con i sintetizzatori a microonde (Professor Oliver Kappe, 8 Giugno 2012, Lectio Magistralis tenuta all'Università di Padova). Con la chimica a flusso continuo è stato già possibile ottenere nuove importanti molecole (François Lévesque, Peter H. Seeberger, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012 Feb 13;51(7),1706-9) e condurre in normali laboratori reazioni ad alto rischio (idrogenazioni e ozonizzazioni). Tra le applicazioni della chimica a flusso continuo di rilevante potenzialità, è possibile sottolineare la sintesi di intermedi chiave nella preparazione di biocarburanti (Hydrogenation of D-Glucose to D-Sorbitol Using Continuous Flow Hydrogenation Apparatus, Thales Nano Application).

Stepbio è dal 2007 il partner commerciale per Italia e Svizzera di ThalesNano, l'azienda che rimarrà nella storia per avere realizzato il primo idrogenatore in continuo, in catalisi eterogenea: H-Cube. Dal 2005, anno in cui ha vinto lo R&D100 Award come tecnologia dell'anno più innovativa, H-Cube ha rivoluzionato, in oltre 700 laboratori di industrie e università, lo studio delle reazioni di idrogenazione sotto pressione. Con orgoglio, si può affermare che in Italia la società non è stata a guardare, dato il numero di installazioni che ha realizzato.

Nuova versione H-Cube Pro™:

il nome non è tutto un programma - Come per il pensionato H-Cube, l'utilizzo di acqua per produrre idrogeno per via elettrolitica, il catalizzatore impaccato in cartucce e il meccanismo a flusso continuo, rendono H-Cube Pro lo strumento ideale per idrogenazioni sicure, efficienti e semplici da condurre. Tante sono le reference (<http://www.thalesnano.com/publications>) presenti sulle applicazioni sviluppate in questi anni: riduzioni di alcheni/alchini, aldeidi, nitrogruppi, amminazioni riduttive, deprotezioni, riduzioni di gruppi ciano, di ossime e immine, idrogenazioni enantioselettive. Ma H-Cube Pro può fare di più. Può essere interfacciato al nuovo strumento Thalesnano GAS MODULE, che permette di gestire fino a 13 tipi di gas differenti per lo sviluppo di sintesi organica eterogenee in condizioni trifasiche (Fig.1).



Fig. 1 Idrogenazione e sintesi in condizioni trifasiche in continuo con H-Cube Pro™ con Gas Module



Fig. 2 La sintesi a flusso continuo in catalisi omogenea con X-Cube Flash™



Fig. 3 Scale up della sintesi in un'unica struttura con Reactor Ready



Fig. 4 Filtro essiccante GFD™ Filter Box

È quindi possibile dosare: aria, O₂, CO, CO₂, ethylene, H₂/CO, CH₄, C₂H₆, He, N₂, N₂O, NO, Ar per potere condurre reazioni in continuo in catalisi eterogenea quali: ossidazioni, carbonilazioni, carbossilazioni, idroformilazioni. H-Cube Pro può essere impiegato sia per reazioni esotermiche che endotermiche (riscalda e raffredda). Questo, insieme alla disponibilità di numerosi catalizzatori a cartuccia e al più ampio range di temperatura, estende ulteriormente il campo di impiego di H-Cube Pro nella chimica a flusso continuo in fase eterogenea. Grazie al nuovo modulo per reazioni in COIL, che uscirà a inizio 2013, H-Cube Pro ha un futuro nel campo delle reazioni in catalisi omogenea.

È poi già previsto di poterlo aggiornare per l'integrazione con Thales Nano O-Cube, lo strumento dedicato alle reazioni di ozonizzazione in continuo. L'ozonolisi è un'importante reazione di ossidazione, ma non è mai stata adottata con continuità a causa di problemi di sicurezza. O-Cube genera ozono in continuo da una fonte di ossigeno, eliminando così il rischio di pericolosi accumuli. La temperatura risulta controllata (fino a -20°C) e la fase di quenching avviene direttamente sullo strumento in un secondo circuito. Di seguito vengono elencate una serie di reazioni di validazione sulla scala di 100 mg: ozonolisi dell'1-2 difenil etilene, del cicloesene, dell'1-fenil cicloesene, dell'eugenolo, del 5-metil indolo, di derivati indolici.

X-Cube™: La sintesi a flusso continuo in catalisi eterogenea - X-Cube, sintetizzatore in continuo in catalisi eterogenea, è in grado di condurre reazioni in serie consecutive in continuo, reazioni e purificazioni con scavenger, reazioni in condizioni trifasiche fino a 100 bar attraverso l'alimentazione di un gas. Tra le applicazioni condotte possiamo ricordare: C-C coupling (Sonogashira, Stille, Heck, Suzuki, Buchwald), alchilazioni, esterificazioni, alogenazioni, formazioni di epossidi, amminazioni, disidratazione, sulfonazione, desolfurazione, bromurazione, fluorurazione, sililazioni, formazioni di azidi, di isonitrili, reazioni enzimatiche.

X-Cube Flash™: La sintesi a flusso continuo in catalisi omogenea - Thales Nano X-Cube Flash (Fig.2) è dedicato allo sviluppo della sintesi in continuo in catalisi omogenea. È stato utilizzato per condurre sintesi che mostrano basse conversioni in condizioni standard. Tra le tante esperienze che sono state realizzate ricordiamo: sintesi di Diels-Alder, di Fisher-Indole, di Pirazoli, del Pirrolo, reazioni di alcoli in condizioni supercritiche, riarrangiamenti di Claisen.

Sintesi a flusso continuo segmentato - Stepbio ha iniziato la presentazione dei prodotti dell'azienda americana Accendo, che costruisce strumenti per la sintesi in flusso continuo segmentata (CONJURE, per lo screening e la produzione di librerie; PROPEL, per l'ottimizzazione e lo sviluppo chimico). La chimica a flusso continuo divisa in segmenti prevede il dosaggio e la miscelazione di reagenti in segmenti di volume ridotti (volumi <100 µL per prova) e in estreme condizioni di reazione (fino a 300°C e 150 bar).

È possibile un'analisi online con LC /MS. Questa tecnologia si propone per la produzione di librerie di composti con costi contenuti di reagenti (consumi di pochi µL) e in completa automazione.

Scale up della sintesi con Radleys - Per un rapido scale-up, reazioni da poche centinaia di mL a litri possono essere sviluppate in una unica struttura, in grado di alloggiare e sostituire rapidamente reattori di differente forma e volume e capace di gestire, per le diverse scale di sintesi, lo stesso sistema di riscaldamento e agitazione (Fig.3). Questo è Reactor Ready, stazione brevettata prodotta da Radleys. Il sistema prevede una gestione in manuale o automatizzata con software di controllo e offre la possibilità di coprire, in un'unica struttura in acciaio, grazie a reattori incamiciati di volumi e forme variabili, sia le esigenze di laboratorio sia di piccole produzioni.

Radleys è stata protagonista di innovazione dello sviluppo sintesi nei laboratori di chimica medicinale, quando al finire degli anni Novanta ha realizzato i reattori per sintesi parallela Carousel, sistemi adottati come standard da tutte le industrie farmaceutiche internazionali. Stepbio comprese la forza innovativa del prodotto e la competenza e affidabilità del produttore e si dedicò immediatamente alla presentazione e diffusione di Radleys in Italia. Sono state molte centinaia le installazioni di Carousel nel nostro paese e per questo risultato l'azienda ha conseguito per più anni il riconoscimento di migliore distributore europeo Radleys.

Essiccamento in automazione con i filtri essiccanti PSL - Gli strumenti GFD, nei modelli MINI, LAB e MAXI LAB, sono sistemi di filtrazione essiccante costruiti in vetro, simili a un reattore per sintesi. Il pallone è incamiciato per un riscaldamento molto preciso, ha la connessione per il vuoto, agitazione meccanica e il prodotto viene ottenuto in un cestello filtrante e rimovibile, vera innovazione in questa tecnica. GFD riproduce in miniatura un filtro essiccante da processo e lo scale up è previsto nello stesso modello, grazie all'intercambiabilità di palloni di differente volume e tra modelli che mantengono costanti le stesse geometrie.

Per il trattamento di API o di composti citotossici è disponibile oggi il nuovo GFD™ (Glass Filter Dryer) in versione FilterBox di PSL (Fig.4), una Glove Box in cui è possibile alloggiare il GFD ed eseguire tutte le operazioni di essiccamento in completa sicurezza: carico dello slurry, filtrazione e drenaggio del liquido, asciugatura della torta sotto riscaldamento, vuoto e agitazione meccanica, fino all'ottenimento della polvere essiccata disposta in un pratico contenitore rimuovibile dal sistema. La gestione completamente automatica del processo di asciugatura in una 'Glove Box' rende sicuro l'operatore contro la pericolosità del prodotto e anche sicuro il prodotto da contaminazioni che le manipolazioni e i trasferimenti potrebbero comportare.

RPD TOOL: Automazione della preparazione del campione online e accelerazione dei test di stabilità

Preparazione del campione e analisi online di API e prodotti potenzialmente pericolosi - Il controllo qualità della produzione di pastiglie, capsule o fiale può prevedere una complessa preparazione del campione e, quindi, per uno sfruttamento 24 ore su 24 dell'impianto, un lavoro di laboratorio continuativo. Per questa ragione è stato progettato dall'azienda RPD Tool. Una strumentazione che, ricevendo un campione solido o liquido, possa, in completa automazione, eseguire tutte le fasi del lavoro analitico: estrazioni con solvente, dispersioni in fase solida, centrifugazioni, filtrazioni e analisi con spettrometri di massa (Fig.5). Per la ripartizione liquido/liquido o solido/liquido è stato congegnato un tipo di mulino a sfere di acciaio, in grado di macinare il campione sotto estrazione e anche, cosa innovativa, polverizzare la provetta in vetro che lo contiene. Con buona pace del riposo dei tecnici di laboratorio, il personale di impianto può quindi utilizzare questo controllo automatizzato depositando sulla macchina il campione prelevato dal batch prodotto, anche se esso è una fiala ermeticamente sigillata. Un importante collocamento di questa tecnologia è in laboratori che debbano salvaguardare la contaminazione dell'operatore e/o del prodotto (API, prodotti citotossici, radioattivi ecc.). Ogni campione infatti può essere trattato in automazione facendo uso di contenitori usa e getta ermeticamente sigillati. Un'importante installazione di questo sistema è stata effettuata nei laboratori dell'industria chimico-farmaceutica Astra Zeneca.

First to the market: accelerare lo studio della stabilità chimico-fisica del prodotto - SpecScreen xHTS e ChromScreen xHTS (Fig.6) sono sistemi automatizzati per accelerare lo studio della stabilità chimico-fisica del prodotto. Con entrambi questi sistemi si può programmare un ciclo di due mesi di ispezione del prodotto in completa automazione. SpecScreen xHTS è utilizzato per determinare la stabilità fisica nello stoccaggio di nuovi farmaci e composti per la formulazione. È costituito da un set di apparecchiatura analitica (Raman, spettrometro NIR, videocamera per il controllo del campione) e può stoccare un grande numero di campioni (2.000 campioni in piastre a 96 o 24 con vials in vetro) in condizioni molto diverse tra loro (temperatura da 5°C a 80°C, umidità, luce). Il sistema trasporta in automazione i campioni dai rack di stoccaggio agli spettrometri a intervalli di ore o giorni; il metodo di analisi non è distruttivo e non richiede una preparazione del campione. Il software di SpecScreenxHTS raccoglie ed elabora i dati raccolti, informando 'on-line' l'operatore sui cambiamenti dei parametri fisici (es. igroscopicità, morfologia, aspetto visivo) rilevati nei campioni in stoccaggio. Con ChromScreen xHTS si può studiare la stabilità chimica e fotochimica di nuovi farmaci e composti nella fase di pre-formulazione e formulazione. È possibile determinare la stabilità chimica e fotochimica in maniera automatica attraverso il monitoraggio del consumo di ossigeno. Al termine del percorso di prove effettuate il sistema prepara in automazione i campioni per l'analisi HPLC o UPLC. Il software di ChromScreen xHTS consente di raccogliere e analizzare 'on-line' i dati raccolti durante le prove effettuate.

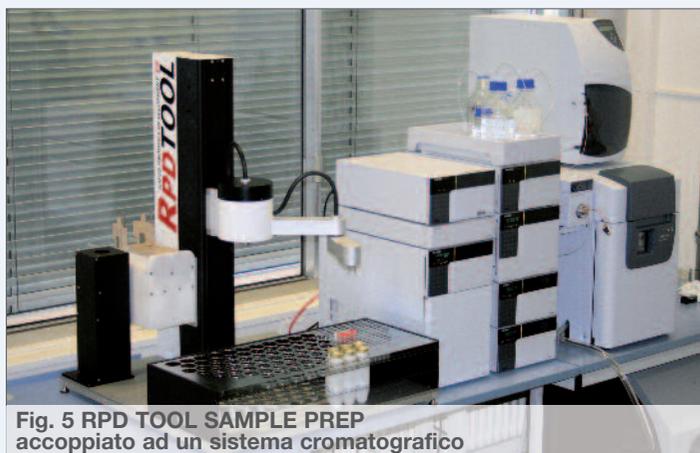


Fig. 5 RPD TOOL SAMPLE PREP accoppiato ad un sistema cromatografico

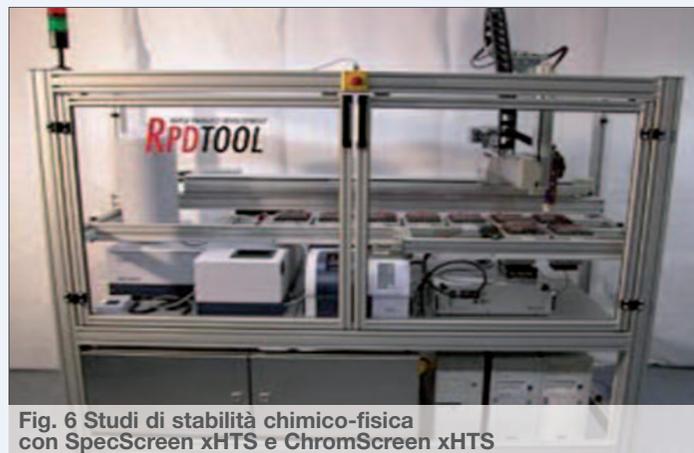


Fig. 6 Studi di stabilità chimico-fisica con SpecScreen xHTS e ChromScreen xHTS



Fig. 7 Evaporatore centrifugo Genevac Rocket

Evaporazione di nuova generazione e Fast Lyo con Genevac

Genevac Rocket - L'evaporatore Genevac Rocket (Fig.7) si basa su un innovativo sistema di riscaldamento per soddisfare la domanda di evaporazioni multiple in tempi rapidissimi (per esempio 6 campioni da 450ml ognuno di MeOH in 3h e 30min; di H₂O in 5h e 30 min, oppure 18 tubi da 55 ml ognuno di Esano in 33min) e in completa automazione. Tra le applicazioni di Rocket ricordiamo l'essiccamento di frazioni provenienti da flash cromatografia o HPLC preparativa e cromatografia chirale; campioni nel processo di cleaning validation, produzione di piccoli batch. Si può ottenere la riduzione di volume degli estratti direttamente in vial (vetreria speciale Sample Genie e tubi Flip Flop ASE compatibili) permettendo così l'eliminazione di passaggi di trasferimento da contenitore a contenitore. Lo strumento risulta accessibile anche all'operatore meno esperto e attraverso un unico software permette di gestire il processo di evaporazione oltre che registrare e documentare i dati ottenuti (GLP, GMP).



Fig. 8 Evaporatore centrifugo Genevac EZ-2 ELITE

Genevac EZ-2 MK3 ELITE per l'evaporazione e la FAST LYOPHILISATION

Il nuovo Genevac EZ-2 Elite (Fig.8) è la soluzione ottimale per concentrare ed evaporare diversi tipi di campioni nei formati più svariati: microtiter plates, vials, tubi ASE, palloni fino a 500ml di volume ecc. È inoltre in grado di evaporare soluzioni di altobollenti (DMSO) e di condurre processi di FAST LYOPHILISATION su frazioni da HPLC (acqua/MeOH o acetonitrile).

Omogeneizzazione in nanoscala con Art Prozess & Labortechnik

Per ottenere una maggiore efficacia di farmaci poco solubili si ricorre a preparati in sospensioni molto fini, in maniera da migliorarne l'assorbimento all'interno dell'organismo. L'azienda tedesca ART Prozess- & Labortechnik propone un innovativo sistema per raggiungere dispersioni fino alla nanoscala. La nuova serie MICCRA D-27, grazie all'alta velocità di esercizio (36000rpm) consente di evitare successivi trattamenti ad alta pressione (da 20 a 40 cicli a 1500 bar) e porta all'ottenimento di una buona distribuzione con solo due cicli a pressioni 'basse' (300 bar). Vengono così ridotti i costi e tempi di lavorazione su composti da omogeneizzare.

Servizi per e con i clienti - Studi di polimorfismo e pre-formulazione - Stepbio ha creato una joint venture con l'azienda svizzera RPD TOOL AG, azienda a partecipazione Bruker, specializzata nel fornire strumenti e servizi per accelerare lo sviluppo di studi di pre-formulazione per potenziali farmaci. L'azienda è in grado di fornire servizi, in accordo con le direttive ICH, Ph.Eur. e in GMP, per contrarre i tempi degli studi R&D lavorando con e per il cliente nel Right First Time-Lab di Muttentz (Basilea). Nello stesso laboratorio mette a disposizione un ampio parco di strumenti per lo sviluppo delle applicazioni e l'addestramento del cliente. Divisione Service - Nel corso degli anni ha acquisito competenze ed esperienze per la manutenzione e riparazione degli strumenti oggetto della propria distribuzione. Il team di tecnici interviene ogni anno su tutto il territorio italiano e svizzero direttamente, sia su contratto che su chiamata. Stepbio, certificata UNI EN ISO 9001:2008 (ISO 9001:2008) per la commercializzazione, installazione e servizi di assistenza tecnica di apparecchiature scientifiche e relative parti di ricambio per ricerca e analisi chimiche (Certificato no. 89924-2010-AQ-ITA-ACCREDIA).

Conclusioni - Separation science or fiction? Ponendo questa provocatoria domanda cominciò il nostro cammino di promotori di tecnologie innovative. Era il 1982 e fummo i primi a spiegare che cosa fossero le colonne SPE (Solid Phase Extraction). Dieci anni dopo dimostrammo l'utilità degli evaporatori centrifughi in campo analitico ambientale. Oggi sono strumenti diffusi in tutto il mondo. Nel 2002 debuttò il nostro seminario 'Dalla sintesi all'analisi' dove presentammo un repertorio completo di tecnologie innovative per chimica combinatoria e chimica medicinale. In quella occasione un senior scientist Glaxo fece allo staff di Stepbio il complimento più gratificante: "Dunque avete chiaro quello che facciamo". Il 2012 è l'anno delle innovazioni che rispondono alla chiamata first to the market: e anche questa volta l'azienda si mobilita per una proposta responsabile di strumenti innovativi.



H-CUBE PRO

GASMODULE

**Gas Module: La Chimica Organica con reagenti
in fase gassosa diventa semplice**

H-Cube Pro™: Il supporto per una chimica di livello superiore



Utilizza fino a 13 gas differenti applicabili in un sistema compatto e sicuro.

- **Sicurezza:** Per sviluppare in pochi minuti reazioni di idrogenazione, ossidazione o carbonilazioni. Una maggiore produttività di idrogenazione grazie alla doppia cella a idrogeno.
- **Alto range di temperatura e pressione:** fino a 150°C e 100 bar per affrontare le applicazioni più difficili.
- **Automazione:** temporizzazione e gestione delle valvole in automatico per liberare la presenza dell'operatore. Disponibilità di un auto campionatore e di un collettore di frazioni per automatizzare l'iniezione del campione e la raccolta del prodotto.
- **Facilità all'uso:** nuova interfaccia grafica con controllo della reazione in tempo reale e funzionalità per scaricare i dati e salvare i metodi.

Per maggiori dettagli contattare Stepbio S.r.l. e richiedi una presentazione e dimostrazione oggi!



THALESNano



STEPBIO S.r.l.

ThalesNano Nanotechnology Inc.
Zahony utca 7. H-1031 Budapest · Hungary
www.thalesnano.com

Via P. Nanni Costa 12/3/e - 12/3/f
40133 Bologna Italy · tel 0039 051 6343340
Web: <http://www.stepbio.it> · E-mail: stepbio@stepbio.it