



Antimo Gioiello

Presidente della Società Chimica Italiana - Sezione Umbria
 Dipartimento di Scienze Farmaceutiche
 Università degli Studi di Perugia
antimo.gioiello@unipg.it

PRODUZIONE SOSTENIBILE DI API IN FLUSSO CONTINUO

La produzione di principi attivi farmaceutici (API) attraverso la tecnologia in flusso continuo rappresenta una grande opportunità per l'industria farmaceutica verso lo sviluppo di processi sintetici moderni e sostenibili offrendo, al tempo stesso, maggiore efficienza, sicurezza e produttività. L'adozione della chimica in flusso si basa sul perfetto connubio tra aspetti chimici ed ingegneristici e si nutre di una forte interazione tra il mondo accademico ed industriale.

Attualmente esistono in commercio circa 2.800 principi attivi farmaceutici (API), il 70% dei quali sono molecole chimiche sintetiche. Fino agli anni Novanta, più dell'80% degli API utilizzati all'interno dell'UE veniva prodotto in Europa. Oggi, la maggior parte della produzione si è spostata in Asia, soprattutto in Cina e India, rendendo la filiera del farmaco in Occidente fragile; una criticità che si è manifestata anche recentemente durante la pandemia del Covid-19. Tra le ragioni che hanno spinto verso la delocalizzazione delle attività produttive, vi sono la forte concorrenza, severe normative ambientali e di sicurezza, e bassi margini di profitto. Oltre il 35% di API richiede almeno un passaggio sintetico con l'impiego di reagenti altamente reattivi, corrosivi o tossici, o caratterizzato da una reazione esotermica o da intermedi instabili, risultando quindi difficili e costosi da realizzare ed implementare. A differenza dell'industria chimica che produce materie prime, il settore della chimica fine e farmaceutico si basa principalmente su infrastrutture esistenti ed impianti di produzione in reattori batch o semi-batch. L'avvento di nuove tecnologie chimiche (*enabling chemical technologies*) sta offrendo la possibilità di innovare i processi e i sistemi produttivi migliorandone la performance e la sicurezza, a fronte di un risparmio economico ed energetico.

Processi chimici in batch vs in continuo

La sostenibilità nella ricerca, sviluppo e produzione di API è intimamente legata agli interessi delle compagnie farmaceutiche. Efficienza, sicurezza, riduzione degli scarti e del consumo energetico non sono più solo mere aspettative, ma obiettivi strategici necessari per un sistema produttivo industriale moderno. Ad oggi, la maggior parte della produzione di API viene condotta in batch. Il reattore batch è un recipiente con un volume ben definito, dove substrati e reagenti vengono sottoposti ad agitazione e fatti reagire ad una certa tempera-

| Compagnia farmaceutica | Principio attivo | Benefici dovuti alla chimica in flusso |
|------------------------|------------------|---|
| Rempex | Vaborbactam | Diastereoselettività, purezza, riproducibilità, produttività |
| UCB | Brivaracetam | Volumi ridotti, riduzione scarti |
| SARcode | Lifitegrast | Resa, purezza, riproducibilità |
| Asymchem | Crizotinib | Resa, intensificazione di processo |
| Alphora | Ingenol mebutato | Regioselettività |
| Richter Gedeon NYRT | Flibanserin | Sintesi telescopica, sicurezza - agenti genotossici |
| Lilly | Baricitinib | Sicurezza, efficienza |
| Bayer | Finerenone | Qualità di prodotto, scalabilità passaggio elettrochimico, economia atomica |
| Jiansu Cale | Metronidazolo | Sicurezza - reazione di nitrato |

Tab. 1 - Esempi recenti di applicazioni e relativi benefici della produzione in continuo di farmaci e prodotti agroalimentari [2]

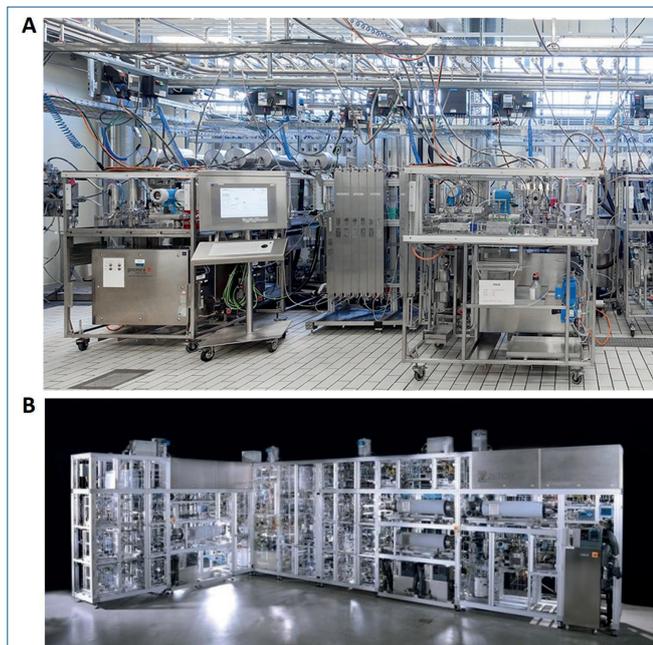


Fig. 1 - Sistemi di produzione in flusso sviluppati dalla Novartis (A) (Immagine di Tanja Devald) e dalla GSK (B) (Immagine dalla homepage di Zeton). Le sostanze chimiche “fluiscono” attraverso diversi reattori verticali che eseguono le reazioni e le relative operazioni di *work-up* e purificazione, in maniera sequenziale e continua. Strumenti analitici e computazionali vengono integrati come unità di monitoraggio in tempo reale dell'intero processo e valutano la qualità del prodotto

tura e pressione, generalmente in un sistema solvente. Nelle diverse fasi di sviluppo del farmaco, si passa da palloni in vetro da 1-100 mL, ad impianti pilota e alla produzione in reattori da 1-10 m³. Ad ogni stadio, accompagnato da un aumento di scala, è necessario ottimizzare ed intensificare la singola reazione o l'intero processo, così da ottenere una maggiore produzione con un minor impiego di spazio, energia e reagenti. Inoltre, per la conduzione di sintesi su larga scala bisogna ricorrere a grandi volumi o ripetere le procedure di preparazione più volte. Durante queste operazioni, i reattori devono essere puliti, sottoposti a riscaldamento, e successivamente raffreddati prima di ripetere le procedure di pulizia ed iniziare una nuova reazione. Nonostante l'incertezza sull'impatto di nuovi approcci di produzione e il notorio conservativismo precauzionale dei chimici, vi è una crescente consapevolezza delle potenzialità della sintesi in continuo come una valida e concreta alternativa alla chimica in batch, sia nell'ottimizzazione di singoli passaggi sintetici, che nella cosiddetta produzio-

ne *end-to-end* (Tab. 1). Nella chimica in flusso, i processi chimici avvengono in reattori a bobina o tubulari, che possono essere realizzati e customizzati con diverse caratteristiche tecniche per condurre specifiche reazioni chimiche [1]. Le soluzioni contenenti substrato e reagenti vengono fatte incontrare per mezzo di sistemi di pompe che, convogliando (flussando) ad una certa velocità la miscela di reazione nel reattore, portano alla formazione del prodotto desiderato in maniera continua ed indipendente dal volume del reattore impiegato (Fig. 1).

La tecnologia in flusso è stata introdotta in ambito farmaceutico all'inizio degli anni Duemila, quando sono comparsi i primi approcci di sintesi in flusso nella letteratura scientifica. Inizialmente, molti di questi lavori si sono concentrati sul comprendere i reali vantaggi nell'integrare o rimpiazzare la chimica di batch con quella in continuo, analizzandone i punti di forza in termini di efficienza, sicurezza ed eco-sostenibilità. Si sono quindi evidenziati una serie di benefici che includono una maggiore sicurezza nella conduzione di reazioni pericolose ed in presenza di sostanze chimiche altamente reattive o tossiche, vantaggi per l'ambiente, selettività e rese migliori, e la capacità di eseguire reazioni difficili da scalare, come le trasformazioni foto- ed elettro-chimiche o con l'uso di reagenti gassosi. Negli ultimi anni, gli ambiti di applicazione si sono estesi accrescendo ulteriormente l'interesse nell'uso di questa tecnologia [3], come si può evincere da-

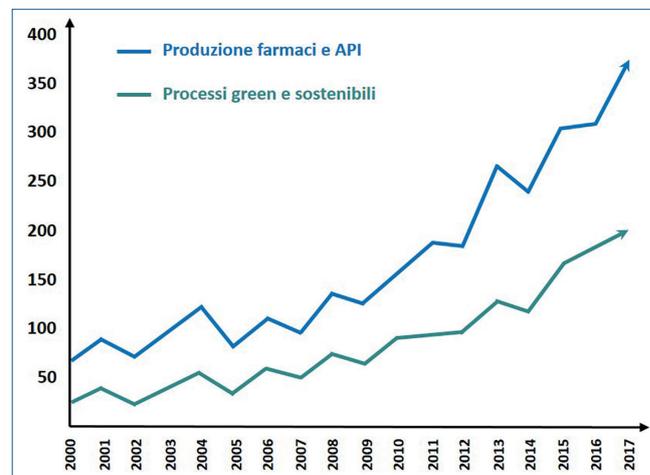


Fig. 2 - Pubblicazioni relative alla produzione di API e processi sostenibili basati sulla chimica in flusso continuo (adattata da [3])

| Caratteristiche e vantaggi della chimica in flusso continuo | Principi chimica verde | Ricadute ecosostenibili | Impatto economico |
|---|---|--|--|
| Ampliamento dello spazio chimico grazie ad una maggiore sicurezza ed intensificazione di processo | Economia atomica | Riduzione di sottoprodotti e dell'impatto ambientale | Realizzazione di processi innovativi (IP) e minor spreco di risorse |
| Riduzione dei volumi di solvente grazie a sintesi telescopiche e all'eliminazione di reattori con grandi volumi | Prevenzione Solventi e ausiliari più sicuri | Meno solvente richiesto, meno rifiuti generati | Ridotta spesa energetica |
| Maggiore comprensione del processo e, di conseguenza, aumento delle prestazioni | Catalisi Analisi in tempo reale per la prevenzione dell'inquinamento | Ottimizzazione nell'uso dei reagenti: catalisi e riciclo, quindi ridotto impatto ambientale | Maggiore efficienza e selettività, quindi aumento della produzione |
| Reazioni telescopiche evitando l'isolamento di intermedi e/o di prodotto | Economia atomica Catalisi | Semplificazione dei processi per ridurre l'impatto ambientale | Maggiore efficienza, consumi ridotti e minori operazioni |
| Minore fabbisogno energetico | Progettazione per l'efficienza energetica | Riduzione dell'impatto ambientale relativo alla produzione, al trasporto e all'uso di energia | Maggiore efficienza, processi più rapidi, condizioni sperimentali più blande |
| Impiego delle PAT per garantire la qualità del prodotto | Analisi in tempo reale per la prevenzione dell'inquinamento Sicurezza | I dati analitici in tempo reale consentono l'ottimizzazione di processo in chiave green | I dati analitici in tempo reale permettono il monitoraggio dei processi, anche da remoto, mitigando e risolvendo eventuali problemi produttivi |
| Impiego di piccoli volumi di reagenti associato ad un maggiore controllo dei parametri di processo | Sicurezza | I materiali e i processi non pericolosi riducono il rischio di esposizione, rilascio, esplosioni e incendi | Maggiore sicurezza a costi ridotti, riduzione dei tempi morti e di misure speciali di controllo |

Tab. 2 - Considerazioni ambientali ed economiche associate ai concetti di produzione in continuo e ai principi della chimica verde (adattata da [3])

gli articoli scientifici generati attorno alla tematica negli ultimi anni (Fig. 2). Un trend in crescita anche nella letteratura brevettuale con un incremento di circa il 70% di brevetti associati all'uso della tecniche in flusso nelle pratiche della chimica verde e sostenibile [4].

Peculiarità e sostenibilità dei processi in flusso continuo

La transizione verde richiede da parte delle industrie di chimica fine e farmaceutiche investimenti in pratiche più sostenibili e, parallelamente, una forte spinta verso l'innovazione tecnologica. In questo contesto, il connubio tra produzione in continuo e chimica verde rappresenta una chiave di volta per superare importanti criticità e favorire un futuro più sostenibile e competitivo (Tab. 2). Se implementata correttamente, la chimica in flusso continuo può ridurre significativamente il *time-to-market* accelerando e migliorando l'intensificazione di processo e il relativo *scale-up*. Inoltre, la riduzione dei passaggi sintetici, del consumo di reagenti e solventi,

e del dispendio energetico contribuiscono a mitigare il potenziale impatto ambientale.

Di seguito vengono discusse alcune delle principali peculiarità associate alla tecnologia in flusso che ne giustificano il sempre più convinto impiego nelle pratiche industriali sostenibili.

Scale-up

Come anticipato, una delle principali differenze tra i reattori batch ed in flusso è che la scala dei processi produttivi può essere aumentata facilmente senza incorrere in costi aggiuntivi dovuti, ad esempio, alle ripetute operazioni di pulizia, raffreddamento e riscaldamento, necessari con i reattori in batch. Inoltre, l'ottimizzazione dei protocolli sperimentali passando da milligrammi a chilogrammi di prodotto richiede generalmente investimenti minimi e piccole modifiche procedurali e tecnologiche. In flusso è possibile, infatti, incrementare la capacità produttiva in diversi modi semplicemente aumentando a) la dimensione del reattore (*scaling-up*), b) il numero di reattori che operano in parallelo (*num-*



bering-up) e c) i tempi di flussaggio della miscela di reazione (*scaling-out*), senza determinare variazioni significative della distribuzione del prodotto.

Integrazione con tecnologie analitiche di processo (PAT)

La possibilità di integrare le PAT con i sintetizzatori in flusso permette il monitoraggio del processo sintetico in tempo reale e da remoto. L'automazione nel campionamento e nella determinazione analitica si ottiene mediante misurazioni *in-line* oppure *on-line* utilizzando tecniche cromatografiche e spettroscopiche, come la cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), la spettrometria di massa (MS) e ad infrarossi (FTIR) e la risonanza magnetica nucleare (NMR). Sulla base dei dati analitici, le condizioni di processo possono essere regolate o mantenute ed eventuali variazioni o problemi possono essere identificati e risolti immediatamente senza influire sui processi a valle ed in maniera automatizzata. Inoltre, i progressi nella tecnologia dei sensori hanno notevolmente migliorato la capacità di monitoraggio e controllo in linea, riducendo i rischi per l'operatore ed aumentando gli standard di sicurezza. La maggior parte delle piattaforme di produzione in continuo consente infatti l'adozione di strumenti di controllo più performanti e a diversi livelli, come *set-point* e allarmi. Inoltre, le PAT, quando associate a sistemi di controllo con feedback e algoritmi di disegno statistico sperimentale e con l'automazione, consentono una rapida ottimizzazione di processo e una chiara comprensione degli effetti di determinati parametri sperimentali, aiutando così a definire protocolli che meglio rispondono ai principi della chimica verde.

Riduzione di solventi e rifiuti

Quando si valuta un processo in termini di sostenibilità, i solventi sono solitamente il fattore che più impatta sull'ambiente, sul costo e la sicurezza [5]. I solventi possono, infatti, rappresentare fino

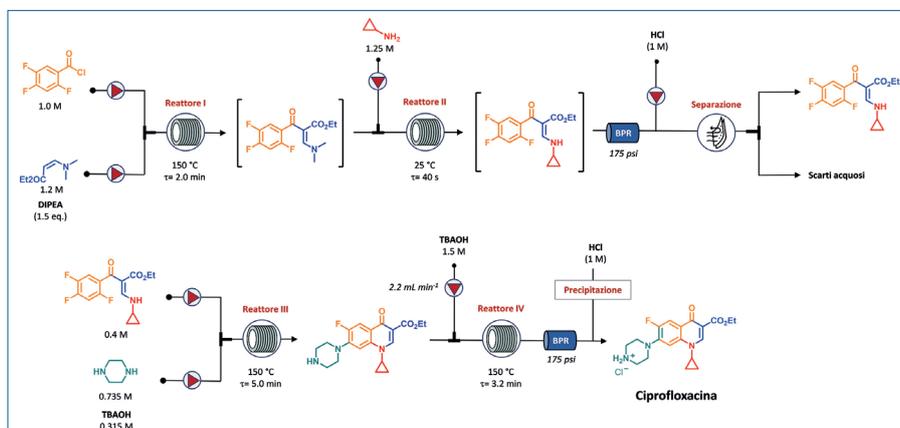


Fig. 3 - Sintesi telescopica ed in flusso continuo dell'antibiotico ciprofloxacina. L'acetonitrile è il solvente di reazione per i primi 3 passaggi sintetici. L'aggiunta dei penultimi reagenti in DMSO fornisce una solubilità sufficiente del prodotto di reazione che evita l'isolamento in linea e il cambiamento del solvente. Il composto è stato preparato con un tempo di residenza di 9 minuti (la sintesi classica in fase solida richiede almeno 24 ore) con una resa complessiva del 60%, senza necessitare di alcuna purificazione cromatografica. La ciprofloxacina pura è stata ottenuta come cloridrato per semplice filtrazione e lavaggio del prodotto cristallizzato

all'80-90% della massa non acquosa di materiali impiegati nella produzione di API. Si è, inoltre, stimato che meno del 50% del solvente utilizzato viene riciclato e riutilizzato a causa della contaminazione derivante dall'uso di diversi solventi nei vari passaggi sintetici, rendendo il loro recupero poco conveniente dal punto di vista economico ed energetico [6]. In questo contesto, la chimica in flusso non solo permette l'impiego di solventi alternativi *green*, ma ne riduce anche l'utilizzo facilitando l'esecuzione di sintesi prive di solventi o che non prevedano il cambiamento di solvente nella sequenza di passaggi di sintesi telescopiche (Fig. 3) [7].

Sicurezza

Un processo su larga scala richiede un'analisi dettagliata dei rischi e dell'operatività (HAZard and OPerability, HAZOP). Lo studio necessita di tempo e denaro, e condizioni di processo 'azzardate', seppur a fronte di un guadagno economico sul prodotto, potrebbero non essere giustificate dai costi iniziali di sicurezza, dai ritardi nello sviluppo e dalla relativa incertezza. In questo contesto, è stato ampiamente dimostrato che i processi in continuo sono intrinsecamente più sicuri [8]. I reattori a flusso garantiscono, infatti, un'eccellente trasferimento di calore e massa, una rapida ed efficiente miscelazione, possono resistere a pressioni molto

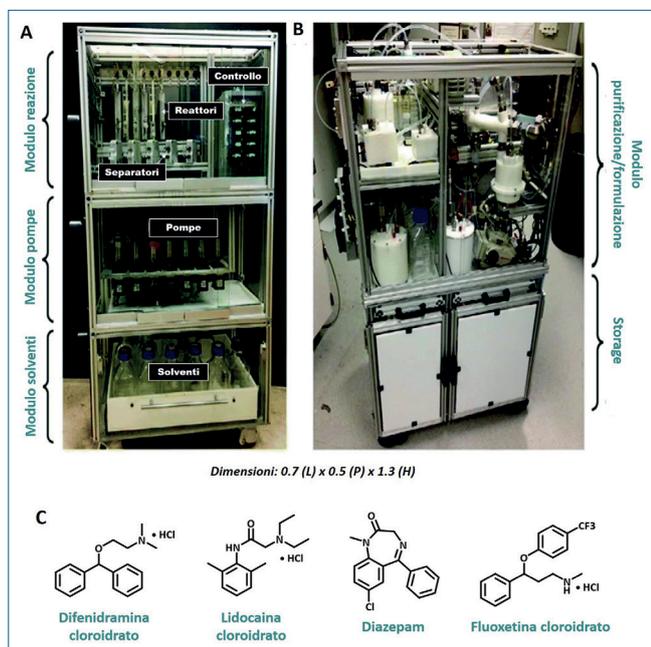


Fig. 4 - Piattaforma in flusso continuo realizzata per l'iniziativa Pharmacy on Demand

elevate (20-200 bar) e consentono di eseguire le reazioni in sicurezza in condizioni anche molto difficili. Si possono, infatti, eseguire reazioni esotermiche ultraveloci e reazioni che procedono tramite reagenti ed intermedi altamente instabili, pericolosi o addirittura esplosivi.

Produzione 'end-to-end' di farmaci

Un ambizioso obiettivo è quello di integrare e di rendere continuo l'intero processo produttivo, dalla trasformazione delle materie prime alle forme di dosaggio finali. Nel 2013, un team di ricercatori del Massachusetts Institute of Technology (MIT), in collaborazione con la Novartis, ha sintetizzato il principio attivo aliskiren emifumarato e realizzato le relative compresse finali attraverso una piattaforma a flusso continuo che garantiva una produzione di 100 g di principio attivo l'ora, corrispondenti a 2,7 milioni di dosi l'anno [9]. Il prototipo è stato poi ulteriormente migliorato dagli stessi ricercatori dando vita al progetto 'farmacia su richiesta' (Pharmacy on Demand, PoD). L'iniziativa è stata ideata per produrre in continuo diversi API in una sola unità mobile riconfigurabile, costituita da due unità dedicate rispettivamente alla sintesi chimica e alla formulazione/purificazione (Fig. 4A-B). Tale siste-

ma si è dimostrato efficace nel garantire una produzione giornaliera di centinaia di migliaia di dosi di farmaci di uso comune (Fig. 4C) [10]. Piattaforme come la PoD implicano la riduzione dei volumi di solvente e dei rifiuti generati, un minor consumo di energia ed altri vantaggi associati all'intensificazione di processo.

Successi, sfide e prospettive della produzione in continuo di API

L'adozione da parte dell'industria farmaceutica di tecnologie chimiche emergenti è stata un'iniziativa strategica voluta dagli enti regolatori per promuovere l'innovazione. Le tecnologie emergenti comprendono qualsiasi tecnologia che abbia il potenziale di migliorare la qualità del prodotto, di incoraggiare processi di elaborazione più robusti e con un minor numero di fallimenti, e di contribuire a garantire l'efficacia clinica del farmaco. L'adozione delle tecnologie in flusso continuo in ambito chimico-farmaceutico è ora fortemente sostenuta da autorità di regolamentazione come la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Nel 2019, la stessa FDA ha dichiarato la produzione in continuo (CM) come uno degli strumenti tecnologici più importanti nella modernizzazione dell'industria farmaceutica.

Il primo processo in continuo che ha ricevuto l'approvazione per una nuova applicazione di farmaco (*new drug application*, NDA) risale al 2015 ed è stata ottenuta dalla Vertex Pharmaceuticals per la produzione dell'Orkambi™, un farmaco per il trattamento della fibrosi cistica costituito da una miscela di lumacaftor e ivacaftor (Fig. 5). A questo scopo è stato costruito a Boston un impianto di produzione in continuo di circa 400 m². Subito dopo, la Janssen ha ricevuto l'approvazione per la traslazione della

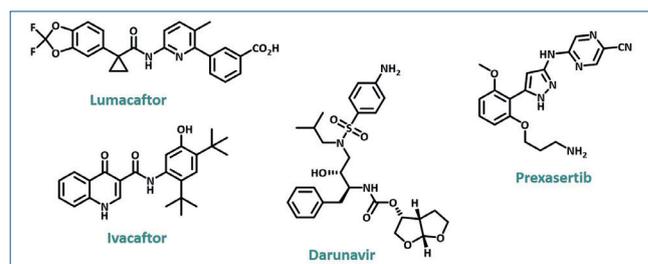
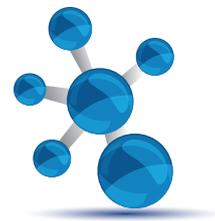


Fig. 5 - Esempi di farmaci prodotti in flusso continuo e che hanno ottenuto approvazione da parte della FDA



produzione dal batch al flusso del farmaco anti-HIV Prezista®/darunavir (Fig. 5). Sulla scia di questo importante successo, la Janssen ha deciso di investire ulteriormente nella tecnologia con l'obiettivo di produrre il 70% dei suoi prodotti di maggior volume attraverso la produzione in continuo entro i prossimi anni. Più recentemente, Eli Lilly ha condotto uno studio di ottimizzazione di processo per produrre in continuo il candidato farmaco chemioterapico prexasertib monolattato monoidrato, utilizzando condizioni cGMP su scala multichilo [11].

Ispirata dai processi petrolchimici, la chimica in flusso fa ora parte del panorama CDMO e acquisirà sempre più importanza in futuro nella chimica fine e farmaceutica. L'implementazione di questa importante tecnologia potrà coinvolgere le varie fasi di sviluppo dei farmaci, dai laboratori di ricerca alla produzione, per raggiungere in maniera più efficace gli obiettivi di protezione e miglioramento della salute umana e dell'ambiente. Le implicazioni per l'industria farmaceutica sono molteplici e possono contribuire a mitigare, e persino risolvere, problemi sociali come la carenza di farmaci, gli scarsi investimenti in farmaci orfani, la disponibilità di farmaci in aree remote e la riduzione dei costi di produzione per i Paesi in via di sviluppo.

In questo scenario, l'accademia dovrà fare la sua parte garantendo adeguata formazione ed educazione e promuovendo iniziative che possano ridurre il divario tra ricerca di base e traslazionale. Azioni, che porterebbero ad un miglioramento della qualità delle collaborazioni tra mondo accademico ed industria con enormi benefici per la comunità. Come nella vita di tutti i giorni, la tecnologia giocherà un ruolo sempre più importante nel settore della ricerca e sviluppo, e dovrà pertanto diventare parte integrante ed indispensabile del percorso formativo e professionale delle nuove generazioni di chimici. Mentre bisognerà continuare a studiare i meccanismi di reazione, a lasciarsi ispirare dalle tattiche di sintesi totale e a sviluppare nuove metodologie sintetiche, si dovrà dare la giusta considerazione alle straordinarie opportunità che possono offrire le soluzioni tecnologiche come la chimica in flusso. Tutto ciò potrà avvenire attraverso un'azione sistemica che vede le università, gli enti di ricerca, le aziende farmaceutiche, nonché le istituzioni fi-

nanziarie e le agenzie governative, agire in maniera coesa per affrontare le sfide future nel campo delle scienze chimiche e nella ricerca di nuovi farmaci, per la salute e il benessere dell'intero ecosistema.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796.
- [2] D.L. Hughes, *Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 1850.
- [3] A. Gioiello, A. Piccinno *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2020, **63**, 6624.
- [4] R. Gerardy, N. Emmanuel *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2301.
- [5] C.S. Slater, M.J. Savelski *et al.*, in *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, P.J. Dunn, A.S. Wells, M.T. Williams (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2010, 49.
- [6] D.J.C. Constable, C. Jimenez-Gonzalez, R.K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.*, 2007, **11**, 133.
- [7] L. Rogers, K.F. Jensen, *Green Chem.*, 2019, **21**, 3481.
- [8] B. Gutmann, D. Cantillo, O. Kappe, *Angew. Chem.*, 2015, **54**, 6688.
- [9] S. Mascia, P.L. Heider *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12359; *Angew. Chem.* 2013, **125**, 12585.
- [10] A. Adamo, R.L. Beingessner *et al.*, *Science*, 2016, **352**, 61.
- [11] K.P. Cole, J.M. Groh *et al.*, *Science*, 2017, **356**, 1144.

Continuous flow sustainable production of APIs

The production of active pharmaceutical ingredients (APIs) by continuous flow technology represents a great opportunity for pharmaceutical companies towards the development of modern and sustainable synthetic processes offering, at the same time, a greater efficiency, safety and productivity. The adoption of flow chemistry relies on the perfect integration between chemical and engineering aspects and is nourished by a strong interaction between academia and industry.