

Attualità

ISPROCHEM 2023 - ADVANCED EDITION

Maurizio Benaglia, Sergio Rossi

Dipartimento di Chimica

Università degli Studi di Milano

maurizio.benaglia@unimi.it

Resoconto di ISPROCHEM 2023 - International School of Process Chemistry, della Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana, organizzata dal Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano, che si è svolta dal 28 al 31 maggio 2023, in cui sono stati discussi i più moderni aspetti della chimica di processo finalizzata alla produzione di principi attivi farmaceutici.



ISPROCHEM 2023 - Advanced Edition

Report of ISPROCHEM 2023 - International School of Process Chemistry, of the Organic Chemistry Division of the Italian Chemical Society, organized by the Chemistry Department of the University of Milan, which took place from 28 to 31 May 2023, where the most modern aspects of process chemistry aimed at the production of active pharmaceutical ingredients have been discussed.

Dal 28 al 31 maggio si è tenuta la scuola internazionale ISPROCHEM - International School of Process Chemistry organizzata dalla Divisione di Chimica Organica della Società Chimica Italiana e dal Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano (UNIMI). Si tratta di un'iniziativa unica nel suo genere, nata nel 2017 sulla spinta di alcune aziende del settore, che mira a presentare a giovani ricercatori dell'accademia ma anche, e soprattutto, dell'industria, i principi fondamentali coniugati agli aspetti più moderni e innovativi della "Chimica di Processo" applicata alla sintesi di prodotti farmaceutici.

L'Italia ha una forte tradizione nel campo della sintesi e della produzione di principi attivi farmaceutici; attualmente è, infatti, il più grande produttore di generici nell'Europa occidentale, nonché il principale fornitore di API generici per il mercato statunitense. Inoltre, da tempo, i produttori italiani si sono riorientati al business CRO/CDMO (Contract Research or Contract Development and Manufacturing Organization), un settore in costante crescita. Il comparto del CDMO italiano è una delle consolidate eccellenze della nostra economia e del settore farmaceutico italiano, in particolare. Infatti, le Contract Development and Manufacturing Organization, anche note come aziende per conto terzi, nell'ultimo decennio hanno contribuito in maniera determinante ai buoni risultati raggiunti dall'industria farmaceutica nazionale. A livello europeo i tre paesi europei leader in questo segmento del mercato farmaceutico (Italia, Germania Francia) hanno realizzato più di 7,2 miliardi di euro di valore, pari al 61,3% dell'intero

fatturato europeo. E l'Italia conferma ancora una volta il suo primato europeo, con un fatturato pari a 2,69 miliardi di euro, equivalenti al 22,8% del totale in Europa.

Inoltre, si deve notare che, malgrado negli anni recenti sia cresciuta la percentuale di farmaci "biologici" vs "chimici", raggiungendo nel 2020 il 27%, e, pur notando che la maggior parte dei farmaci più venduti siano "biologici", le "small molecules drugs" giocano ancora un ruolo predominante nel mercato farmaceutico e continueranno ad averlo, rendendo quindi più che mai cruciale poter disporre di personale qualificato per la sintesi e lo sviluppo di processi volti alla produzione di principi attivi.

È fondamentale che le aziende garantiscano un elevato standard di qualità che può essere raggiunto anche e soprattutto da personale qualificato e aggiornato. Purtroppo, un tema ricorrente è proprio quello della scarsità di risorse qualificate. *"La carenza di professionisti della ricerca è ormai critica nel panorama nazionale. È auspicabile una maggiore sinergia tra la componente accademica e quella industriale al fine di offrire una formazione moderna e adeguata all'impiego immediato in un settore di grande valore aggiunto"*, sottolinea Aicro, Associazione italiana contract research organization.

L'iniziativa di una scuola di formazione e aggiornamento nella Chimica di Processo, lanciata da Università degli Studi di Milano e Società Chimica Italiana nel 2017, va proprio in tale direzione ed è perciò quanto mai attuale e tempestiva. È rivolta, in particolare, a giovani scienziati che potrebbero trovare lavoro nel settore API europeo, ma anche a dipendenti già attivi nelle aziende, che desiderano una panoramica approfondita e aggiornata del settore. ISPROCHEM (www.isprochem.unimi.it) si rivolge, infatti, principalmente a giovani ricercatori provenienti dall'industria, ma anche a dottorandi, assegnisti postdoc e studenti Master, interessati ad iniziare la loro carriera professionale nel settore. La scuola può interessare anche ricercatori accademici desiderosi di comprendere meglio come i concetti di chimica organica vengono inseriti nella pratica farmaceutica industriale.

Le lezioni abbracciano tutti gli aspetti moderni della Chimica di Processo applicata alla produzione di Principi Attivi Farmaceutici e spaziano dallo studio di nuove metodologie sintetiche allo sviluppo del processo e allo scale-up, con particolare attenzione alle caratteristiche del prodotto finito (qualità e proprietà dello stato solido). L'interesse più che mai concreto delle aziende verso tale iniziativa di formazione e aggiornamento è sfociato anche nella organizzazione di un Master di II livello in Process Chemistry Applied to Active Pharmaceutical Ingredients, organizzato dal Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano, giunto alla III edizione (a.a. 2022-2023, <https://www.unimi.it/it/corsi/corsi-post-laurea/master-e-perfezionamento/catalogo-master/aa-2021/2022-master-process-chemistry-applied-active-pharmaceutical-ingredients-secondo-livello>).

La connotazione industriale di tale iniziativa si riflette nella composizione del comitato organizzatore della scuola, di cui fanno parte, oltre al Prof. Maurizio Benaglia (Direttore), il Prof. Sergio Rossi e il Dr. Valerio Fasano (per le funzioni di segreteria), provenienti dal Dipartimento di Chimica di UNIMI, tre rappresentanti del mondo delle imprese: il Dr. Marcello Rasparini (Janssen Pharmaceutica), il Dr. Livius Cotarca (LC Consulting) e il Dr. Vittorio Farina (Farinachem Consulting), personalità di riconosciuta reputazione presso la comunità internazionale e che ricoprono, o hanno ricoperto in passato, posizioni di rilievo nel settore. Anche il panel degli oratori della Scuola internazionale, le cui attività si svolgono tutte in inglese, è tipicamente composto per il 70% da esponenti del mondo industriale, sia nazionale che europeo.

La scuola si è svolta, come da tradizione, a Gargnano, sul Lago di Garda, presso Palazzo Feltrinelli, dove si sono tenute regolarmente le prime tre edizioni dal 2017 al 2019 e, dopo l'edizione 2021 in modalità webinar, anche l'edizione 2022. Come l'anno precedente, nel 2023 è stata organizzata una Advanced Edition di ISPROCHEM: New Trends in Process Chemistry, con l'obiettivo di presentare argomenti di interesse emergente e tecnologie specializzate, rivolgendosi principalmente a scienziati industriali esperti, ma anche ai partecipanti accademici

e ai chimici industriali meno esperti che sono interessati ad apprendere come nuove tecnologie e idee vengono applicate in ambito produttivo. Va segnalato che l'iniziativa ha riscosso grande successo anche tra studenti di dottorato e assegnisti di ricerca post-dottorato, che hanno rappresentato circa il 35% degli iscritti.



Fig. 1 - Da sinistra a destra: Dr. Giorgio Bertolini (membro del Consiglio Direttivo della Divisione di Chimica Organica), Prof. Maurizio Benaglia (Direttore della Scuola), Dr. Marcello Rasparini (membro del comitato organizzatore), Dr. Livius Cotarca (Co-founder di ISPROCHEM), Dr. Vittorio Farina (Co-founder di ISPROCHEM)

Dopo un intervento di benvenuto da parte del Dr. Giorgio Bertolini (Olon SpA), che ha portato i saluti ai partecipanti del Direttivo della Divisione di Chimica Organica della SCI, hanno avuto inizio i lavori della prima giornata, caratterizzata da una prima lecture sulle opportunità offerte dall'approccio HTE - High-Throughput Experimentation, presentato dal Dr. Quinghao (Hao) Chen di Janssen Pharmaceutica. Un'altra tematica più che mai attuale, la fotocatalisi, è stata oggetto della lecture della Prof.ssa Kirsten Zeitler (Università di Lipsia) che ha parlato delle potenzialità offerte dalla luce, e in particolare dalle strategie catalitiche fotoredox, per la formazione di legami covalenti e, quindi, per la costruzione con approcci alternativi di molecole anche di grande complessità. Una lezione serale di natura "storico-divulgativo" da parte del prof. Giovanni Appendino (Università del Piemonte Orientale) sui primi passi dell'industria farmaceutica del secolo scorso e i primi processi industriali, ha chiuso la prima giornata.

La seconda giornata si è aperta con un'altra lezione sul tema della fotocatalisi da parte di uno dei più rinomati scienziati a livello mondiale nel settore, il prof. Timothy Noel della Università di Amsterdam, che è anche Editor in Chief della rivista *Journal of Flow Chemistry*. In linea con le sue principali linee di ricerca, il Prof Noel ha discusso dell'applicazione di tecnologie di sintesi in flusso, mediate da luce visibile, e di processi "telescoped", processi in cui più sequenze sintetiche vengono integrate in maniera sequenziale all'interno di un unico sistema di flusso, permettendo quindi di eliminare la necessità di dover isolare i vari prodotti intermedi ottenuti dalle diverse reazioni. In questo modo, le reazioni avvengono in modo continuo, senza interruzioni, consentendo la produzione più rapida ed efficiente dei prodotti di interesse. Utilizzando una piattaforma integrata, e automatizzata, è possibile procedere non solo con la sintesi, ma anche con le operazioni di isolamento, purificazione e analisi in continuo (on line monitoring) dei

prodotti, in un sistema del tutto automatizzato che non richiede un intervento da parte dell'operatore.

Un'altra tematica di grande e attuale interesse per le aziende che è stata trattata nella scuola è stata la biocatalisi. Il Dr. Diego Ghisleri, Principal Scientist presso la multinazionale BASF in Geleen (Olanda), ha introdotto il tema da una prospettiva dell'applicazione in ambito industriale. Nel suo intervento si è focalizzato in particolare su processi enzimatici di larga scala. Il Dr. David Roura Pedrosa, della start up INSEI biotech, di recente fondazione (Basilea, Svizzera) ha invece parlato di strategie di immobilizzazione di enzimi, e di biocatalisi anche in condizioni di flusso con reattori packed bed.

Nella seconda parte della giornata il Dr. John Knight (JKonsulting Ltd., UK) ha presentato in maniera avvincente un serie di case studies per illustrare i problemi legati allo scale up nella chimica di processo e ha poi condotto un workshop interattivo e dinamico (basato su esercitazioni svolte a gruppi), che ha coinvolto tutti i partecipanti alla scuola, dando loro modo di sfruttare i rispettivi background e le nozioni fornite per affrontare situazioni realmente verificatesi in ambito industriale.

La terza giornata si è aperta con lezioni inerenti alle nuove tecnologie, in particolare alla chimica a flusso e con esempi di sistemi automatizzati applicati alla sintesi organica. Nel suo intervento, *Development of new synthetic strategies by organometallic flow chemistry*, il Prof. Renzo Luisi dell'Università di Bari, ha mostrato, invece, come la flow technology può permettere di realizzare con successo trasformazioni che non possono essere condotte, per motivi di sicurezza, o scarsa efficienza, secondo le condizioni tradizionali in cui opera la chimica in batch. Sempre nell'ambito della chimica in flusso, ma con un approccio prettamente ingegneristico e applicativo, il Dr. Ing. Dominique Roberge (responsabile dei processi in continuo nella multinazionale Lonza), ha invece presentato i principi fondamentali da valutare e da tenere in considerazione nel momento in cui si inizia lo sviluppo di un processo in flow. Nel suo intervento *Engineering concepts of flow chemistry (with real examples)* sono anche stati affrontati una serie di esempi industriali a supporto delle varie casistiche.

Dopo l'intervento del Dr. Enrico Zanolì sull'importanza e la rilevanza anche dal punto di vista brevettuale e della protezione intellettuale del polimorfismo, la giornata si è chiusa con una serie di presentazioni di case studies su diverse tematiche. Proseguendo nel campo dello stato solido, la Dr.ssa Chiara Vladiskovic (Dipharma Francis Srl) ha parlato di *Industrial manufacturing of an amorphous API - Dexametazone*, mentre la Dr.ssa Laura Grau (Enantia Ltd.) ha discusso la tecnica dei cocristalli nella chimica di processo, come un'efficace e scalabile strategia per la purificazione e la risoluzione di composti di interesse. Il Dr. Mattia Stucchi (Olon SpA) ha poi presentato uno studio su reazioni condotte in ambiente acquoso, mentre il Dr. Matthew Taiby (CatSci, UK) ha discusso sulla strategia da adottare per lo sviluppo di un metodo catalitico scalabile e robusto. A conclusione della giornata, il Dr. Hannes Germeets (CreaFlow, Belgio) ha invece presentato una nuova generazione di reattori a flusso utilizzabili anche per processi fotochimici ed elettrochimici in continuo.

Non sono mancate inoltre alcune flash presentation da parte di alcuni partecipanti della scuola, le quali hanno favorito la creazione di dialoghi proficui e lo scambio di idee su argomenti di crescente rilevanza, il tutto in un contesto costruttivo e informale.

La giornata conclusiva della scuola, si è aperta con una conferenza nel campo della green chemistry da parte del Dr. Martin Kenworthy della multinazionale AstraZeneca, che è intervenuto con una lezione dal titolo *Benchmarking synthetic peptide sustainability*, seguita dall'intervento del Dr. Alberto Moro sul tema del quality control e della produzione in GMP nel campo dei prodotti farmaceutici.

L'ultima, affascinante lecture, è stata tenuta dal Dr. Kai Rossen, una delle maggiori autorità a livello mondiale nel campo della chimica di processo, e Editor in Chief della rivista *Organic Process and Research Development* (OPRD), della ACS, un giornale di riferimento per tutti i

chimici industriali. Nel suo intervento ha parlato delle tecnologie emergenti nel settore con uno sguardo rivolto alle sfide ma anche alle opportunità in futuro nel campo della process chemistry.

La scuola ha senza dubbio riscontrato un grande successo tra i partecipanti, sia di provenienza del modo industriale che accademico, come dimostrato dalle valutazioni sull'evento raccolte dagli organizzatori. Particolare interesse ha suscitato, specie tra i più giovani, l'attenzione data alle nuove tecnologie emergenti, elemento chiave per sviluppare processi innovativi e a basso impatto ambientale. La sostenibilità, ma anche l'automazione, sono temi importanti, di interesse per tutti i ricercatori impegnati nella ricerca e nello sviluppo industriale e nella chimica di processo per la sintesi di API, generici e, in generale, fine chemicals. La conoscenza e l'utilizzo delle nuove tecnologie rappresenta uno strumento fondamentale per realizzare tali nuovi processi innovativi.



Fig. 2 - Partecipanti alla scuola ISPROCHEM durante i momenti di coffee-break