



di Ferruccio Trifirò

INNOVAZIONI NELLO SCALE-UP FARMACEUTICO

Alla fiera del CPhI di Madrid dello scorso novembre sono stati attribuiti i premi per l'innovazione a tre aziende che hanno portato a livello industriale i risultati delle loro ricerche: l'Accentus per una tecnica predittiva e di screening veloce di processi di cristallizzazione (I° premio), la Lanxess per la fluorurazione stereospecifica di alcoli chirali (II° premio) e la Novasep per l'avanzamento della tecnologia di separazione cromatografica che utilizza CO₂ supercritica come eluente (III° premio).

L'importanza della fiera CPhI ("Convention Pharmaceutical Ingredients") worldwide [1], la cui ultima edizione si è tenuta a Madrid, quale punto di incontro tecnico e commerciale per chi lavora nel settore chimico-farmaceutico, può essere evidenziata ricordando che erano presenti 1.500 aziende da tutto il mondo ed hanno partecipato oltre 20.000 visitatori.

Saranno di seguito descritte le tre innovazioni che sono state premiate, allo scopo di dare un'idea di quelli che sono stati considerati i fattori trainanti nella preparazione d'ingredienti per la farmaceutica e per la chimica fine.

La cristallizzazione e l'individuazione dell'idonea forma cristallina sono sicuramente tra le fasi più importanti della preparazione di un farmaco, non solo per influenzare le sue proprietà di biodisponibilità e di lavorabilità, ma anche per prolungare la protezione brevettuale e creare barriere protettive nei confronti della concorrenza. Sempre di più sono poi i farmaci e i fitofarmaci, anche otticamente attivi, che contengono legami carbonio-fluoro; l'introduzione di atomi di fluoro permette infatti di modificarne biodisponibilità e metabolismo a seguito di variazione di lipofilità e di aumentata stabilità all'ossidazione. Infine la cromatografia preparativa è oramai una delle tecniche più uti-

lizzate nell'industria farmaceutica per purificare miscele complesse e per l'ottenimento di molecole enantiomericamente pure.

Tutte e tre le innovazioni hanno avuto come obiettivo la facilitazione del passaggio dei risultati ottenuti in laboratorio alla scala industriale e tutte e tre realizzate da ditte che fanno intensa attività di sviluppo per clienti (*custom activities*).

Il controllo completo della cristallizzazione

Accentus [2] è un'azienda specializzata nelle tecnologie di purificazione per l'industria farmaceutica. Nel suo core business c'è anche l'utilizzo delle onde sonore per

produrre cristalli, evitando l'introduzione di semi di nucleazione e consentendo di operare a bassa soprasaturazione con elevata riproducibilità e buon controllo del processo di nucleazione [3]. La tecnica permette un migliore controllo delle dimensioni dei cristalliti, della loro morfologia, della produzione selettiva dei polimorfi desiderati e della loro purezza. Il premio è stato attribuito per la messa a punto del programma *CrystalGEM* che è una tecnica sia predittiva, sia di screening per arrivare velocemente alla produzione di cristalli con proprietà ottimali per l'industria farmaceutica. La crescita di cristalli è il più delle volte dovuta ad effetti cinetici (una soluzione soprasatura non è, infatti, in equilibrio) e le domande che tutti si pongono è come prevedere quanti tipi di polimorfi di

un farmaco sono possibili e come controllare la loro formazione e la loro morfologia.

Il programma *CrystalGEM* è una metodologia a più fasi. Inizialmente viene fatta una previsione delle condizioni ottimali di temperatura, di tempo di cristallizzazione e di solubilità, scegliendo fra circa 80 solventi e diversi co-solventi, per ottenere determinate morfologie e strutture cristalline. Questa previsione viene realizzata sulla base della disponibilità di una vasta banca dati, ottenuta da 12.000 esempi reali di cristallizzazione e sulla base delle proprietà chimico-fisiche e dei parametri QSAR (quantitative structure activity relationship) delle sostanze in esame. In questa prima fase, per esempio, si può

arrivare a selezionare 20 solventi diversi e tre antisolventi, su una proposta iniziale di circa ottanta. In una seconda fase viene suggerito un metodo di screening veloce basato su qualche grammo di prodotto, per verificare la validità delle condizioni proposte dall'analisi predittiva, per arrivare successivamente alla produzione di monocristalli da analizzare ai raggi X ed infine ad investigare i benefici della sonocristallizzazione per ottenere cristalli commerciali. È stato valutato che con una tecnica tradizionale di screening sono necessari 10.000 mg di composto, 1.200 condizioni da provare, con il risultato di avere alla fine a disposizione 8-10 solventi da utilizzare, il tutto in 8-10 settimane di lavoro. Con la

tecnologia *CrystalGEM* sono sufficienti, invece, circa 100 mg di sostanza e vengono proposte solo 46 condizioni da provare sperimentalmente, per arrivare al risultato finale in 3 settimane di lavoro, riducendo, così, il costo dello screening al 50% rispetto alle tecniche tradizionali e diminuendo il rischio dello scale-up.

Nuova tecnica industriale di fluorurazione

Lanxess [4] è un'azienda derivante dalla ristrutturazione della Bayer ed è attiva nelle produzioni di plastiche, gomme e sintesi

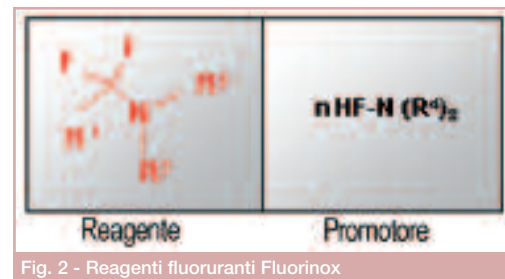


Fig. 2 - Reagenti fluoruranti Fluorinox

chimiche ed in quest'ultimo settore, in particolare, è specializzata nelle sintesi chirali, in reazioni di cross-coupling ed in reazioni di fluorurazione. Dal febbraio 2006 l'attività di chimica fine e farmaceutica è passata alla consociata Saltigo.

Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecnologie di fluorurazione, il settore di attività per il quale l'azienda ha ricevuto il premio CPhI, che le hanno permesso di preparare

circa 24.000 composti fluoro organici e di offrire sul mercato campioni dalla scala di laboratorio alle multi tonnellate:

- 1) la reazione di scambio di alogeno ("Halex") con catalizzatori di trasferimento di fase;
 - 2) l'utilizzo di HF anidro o di SF₄;
 - 3) l'utilizzo di agenti fluoruranti come i Fluorinox ed il perfluorobutansolfonil fluoruro.
- La strategia di Lanxess è stata quella di mettere sul mercato processi con fluoruranti a basso costo, stabili, non tossici e non pericolosi che presentavano elevate chemio- e stereo-selettività. La reazione per scambio di alogeno, a partire da composti clorurati ed in minore misura bromurati, è una delle tecniche più utilizzate per l'introduzione di fluoro in molecole organi-

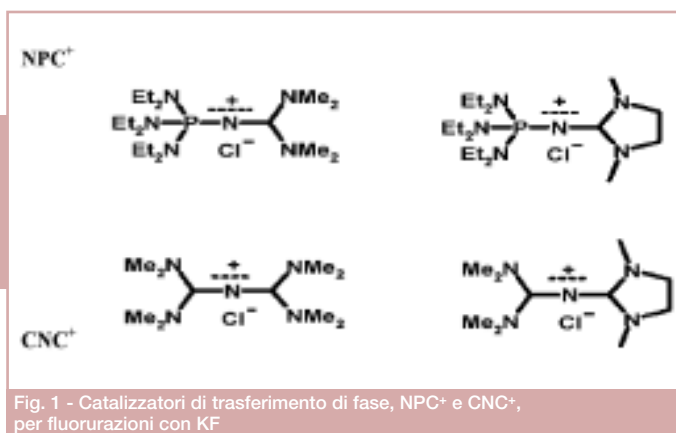


Fig. 1 - Catalizzatori di trasferimento di fase, NPC⁺ e CNC⁺, per fluorurazioni con KF

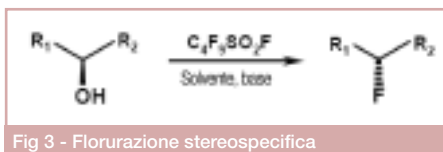


Fig 3 - Florurazione stereospecifica

che. I nuovi catalizzatori di trasferimento di fase messi a punto e portati su scala commerciale, CNC⁺ e NPC⁺ (Fig. 1), sono facili da produrre e quindi hanno un basso costo, hanno una buona stabilità termica ed una buona attività catalitica in un largo campo di temperatura e sono capaci di operare anche con substrati poco reattivi [5]. Con essi è possibile utilizzare come agenti fluoruranti i fluoruri alcalini, che sono poco solubili in solventi aprotici e nei substrati con cui devono reagire.

meccanismo tipo S_N2 (Fig. 3).

L'innovazione risiede nell'essere riusciti a sviluppare industrialmente questa metodica già nota e a suo tempo brevettata dalla casa madre Bayer [6]. Questa reazione, che è estremamente difficile e può dare sia racemizzazione sia sottoprodotti, finora era stata realizzata con reagenti instabili e/o estremamente tossici.

Separazioni cromatografiche con fluidi supercritici

La Novasep [7] è un'azienda specializzata nella purificazione nel settore della farmaceutica, anche per conto terzi, e con competenze nella progettazione di apparecchiature per utilizzare la cromatografia a

livello industriale.

Il premio è stato assegnato per avere messo a punto e sviluppato una cromatografia preparativa utilizzando, invece di solventi organici, CO₂ supercritica, come eluente di separazione (SFC) [8]. Per l'eliminazione delle grandi quantità di solventi utilizzati nella cromatografia tradizionale il sistema SFC può senz'altro essere definito una tecnologia verde.

Impianti Supersep (SFC) della Novasep di varie dimensioni sono installati in molte aziende farmaceutiche per fornire quantitativi adatti alla ricerca farmaceutica, alle fasi precliniche e cliniche e anche per la produzione industriale. In Fig. 4 è riportata un'apparecchiatura su scala macrolab/pilota.

Fluorinox è una nuova classe di reagenti dalla formula generale riportata in Fig. 2, per la trasformazione di alcoli in fluoruri e di chetoni in difluoruri geminali. Questi reagenti sono fluoruranti blandi, facili da sintetizzare ed a basso costo ed hanno il vantaggio di poter permettere la facile separazione del composto fluorurato; infatti come prodotto di trasformazione del reagente Fluorinox si ha la formazione di un'ammina solubile in acqua, non tossica e stabile. Il premio è stato però attribuito, in particolare, per avere portato su scala industriale la miscela di reagenti perfluorobutanossoloni fluoruro (CF₃-CF₂-CF₂-CF₂SO₂F)/NEt₃·3HF/NEt₃, mediante la quale è possibile realizzare la trasformazione altamente stereospecifica di idrossocomposti in prodotti fluorurati con un



Fig. 4 - Cromatografia preparativa SFC

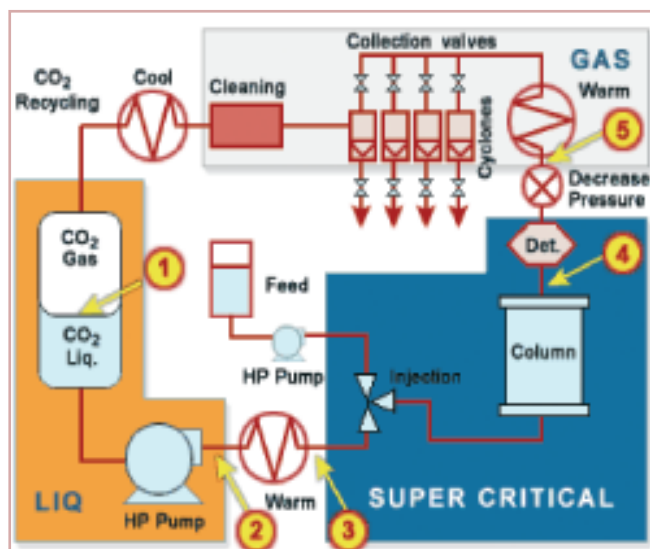


Fig. 5 - Schema di un sistema SFC preparativo

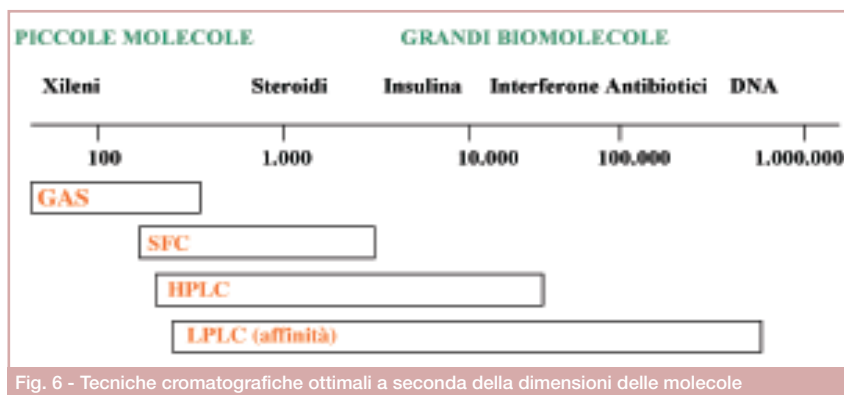


Fig. 6 - Tecniche cromatografiche ottimali a seconda della dimensioni delle molecole

dall'azienda proprietaria) dalla CO₂ gassosa che risulta recuperabile al 99%.

Successivamente la

re che possono raggiungere i 60 °C; la polarità dell'effluente può essere modificata miscelando la CO₂ con un co-solvente, in genere EtOH, per migliorare la solubilità dei prodotti da purificare. La SFC ha il vantag-

Per la bassa viscosità e l'alta diffusività della CO₂ supercritica, la cromatografia preparativa messa a punto da Novasep assicura una separazione più veloce della tradizionale cromatografia HPLC. La CO₂ opera in condizioni supercritiche durante la fase cromatografica (Fig. 5), mentre, all'uscita della colonna, la fase mobile viene decompressa ed il prodotto in forma di goccioline o di cristalli è separato con un ciclone (brevettato

CO₂ gassosa (insieme all'eventuale co-solvente), dopo purificazione, viene riciclata, riducendo così i costi di separazione. Le unità Supersep possono avere dimensioni che vanno da 5-50 g al giorno per impianti da laboratorio, da 0,1-1 kg al giorno per impianti pilota e da 1-10 kg al giorno per impianti commerciali.

Questa tecnica può lavorare ad elevata pressione fino a 250 bar e con temperatu-

gio di potere ottenere un'elevata produttività, superiore di 3-5 volte, rispetto alla preparativa tradizionale HPLC, a seguito anche della possibilità di modulare la forza del diluente mediante gradiente di pressione lungo la colonna. La tecnica SFC rispetto all'altre tecniche cromatografiche si pone come ottimale nella separazione di molecole di dimensioni collocate in una fascia media bassa come mostrato dalla Fig. 6.

Bibliografia

- [1] www.CPhI.com
 [2] www.accentus.co.uk
 [3] R. Ruecroft, *et al.*, *Organic Process Research & Development*, 2005, **9**, 923.
 [4] www.lanxess.com

- [5] A. Pleshke *et al.*, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2004, **6**, 1031.
 [6] H. Vorbrueggen, B. Bennua-Skalmowski, *US Pat.* 5760255 (Bayer).
 [7] www.novasep.com
 [8] W. Majewski, *et al.*, *Journal of Liquid Chromatography & related Technologies*, 2005, **28** (7-8), 1233.