



ALESSANDRA PUGLISI, SERGIO ROSSI
DIPARTIMENTO DI CHIMICA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
ALESSANDRA.PUGLISI@UNIMI.IT
SERGIO.ROSSI@UNIMI.IT

NUOVE TECNOLOGIE: FLOW CHEMISTRY E 3D PRINTING PER LA SINTESI DI PRODOTTI E INTERMEDI DI INTERESSE FARMACEUTICO

La chimica a flusso continuo è ormai diventata una realtà, sia a livello accademico che industriale. I vantaggi di un processo in continuo per la sintesi di prodotti di valore spingono le grandi industrie farmaceutiche ad investimenti per trasformare i vecchi processi in batch in processi in flow.

La sintesi di prodotti e intermedi di interesse farmaceutico si basa quasi esclusivamente su protocolli di preparazione tradizionale in batch. Tuttavia, negli ultimi anni si sta registrando un forte aumento dell'interesse verso processi a flusso continuo sia da parte di ricercatori nell'ambito accademico, sia, soprattutto, da parte di ricercatori appartenenti al mondo industriale, in particolare a quello farmaceutico [1].

Le grandi industrie farmaceutiche, le cosiddette *Big Pharma*, già da diversi anni hanno cominciato ad investire ingenti somme di denaro nello sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di molecole di interesse [2]. Ad esempio, Novartis nel 2007 ha stretto una collaborazione con il Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge) per un programma di ricerca decennale volto a "rivoluzionare il modo di produzione di farmaci", finanziando il programma con 65 M\$ (fonte: *The Boston Globe*) [3]. Obiettivo finale è quello di aiutare le grandi industrie a passare dalla produzione tradizionale in batch ad una più moderna e tecnologicamente avanzata a flusso continuo.

Analogamente, nel 2008 Pfizer e UCB hanno annunciato la formazione di "Cyclofluidic", una nuova compagnia creata appositamente con lo scopo di accelerare il processo di *drug discovery* attraverso l'uso

di tecnologie innovative come la chimica a flusso per avere processi automatizzati e integrati [4].

Recentemente anche l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha rivolto un appello ai produttori affinché comincino a fare investimenti per modernizzare le produzioni in *batch* e trasformarle in produzioni a flusso continuo [5], perché "a lungo termine, troveranno benefici in termini di costi, tempo e spazio" nonostante le difficoltà e i costi iniziali [6].

La *flow chemistry*, infatti, non è più vista come tecnologia del futuro, ma è una realtà che continua a ritagliarsi uno spazio sempre crescente nel campo della sintesi organica, almeno per la produzione di intermedi chiave o di piccole molecole di interesse farmaceutico [7].

Tutta questa spinta verso i processi a flusso continuo deriva dal fatto che essa è considerata una tecnologia chiave per lo sviluppo di processi sostenibili, come evidenziato dalla tavola rotonda tra l'American Chemical Society (ACS), il Green Chemistry Institute (GCI) e le multinazionali farmaceutiche nel 2005 [8]. I vantaggi [9] di un processo in flusso rispetto ad un processo in *batch* dipendono fondamentalmente dalle ridotte dimensioni del reattore. In un microreatore gli scambi di calore e di massa sono fortemente favoriti, e ciò, in generale, porta ad un aumento del-

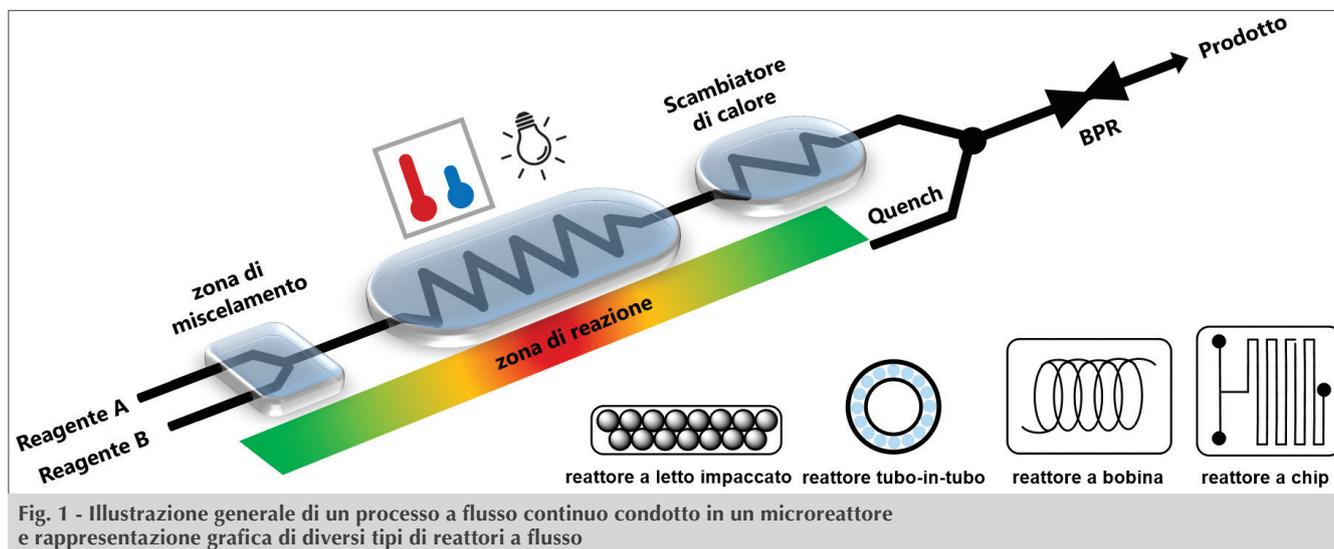


Fig. 1 - Illustrazione generale di un processo a flusso continuo condotto in un microreattore e rappresentazione grafica di diversi tipi di reattori a flusso

la velocità di reazione. Questo è dovuto soprattutto ai piccoli volumi in gioco e all'elevato rapporto tra l'area superficiale e il volume del reattore stesso. I tempi di residenza in un microreattore, cioè il tempo in cui i reagenti risiedono all'interno del reattore e reagiscono (il classico "tempo di reazione"), sono in genere molto brevi (a livello di secondi). I vantaggi dell'utilizzo di un microreattore sono particolarmente evidenti nel caso in cui la reazione avvenga sotto riscaldamento. Il volume e le dimensioni molto ridotti del reattore permettono un più preciso controllo della temperatura rispetto all'uso di un reattore tradizionale; lungo il microreattore si evita sia la formazione di zone ad accumulo di calore (i cosiddetti "hot spots") sia la formazione di zone a gradiente di temperatura, che potrebbero inficiare la selettività della reazione. Inoltre, è facilmente intuibile come sia più semplice rimuovere (o fornire) la fonte di calore da un reattore di dimensioni ridotte, ottenendo così un più fine controllo della temperatura. Poter riscaldare il sistema in modo così preciso, in un volume di reazione ridotto, comporta anche un beneficio dal punto di vista della pressione che si sviluppa: con un microreattore, infatti, è possibile anche effettuare reazioni sotto pressione, perché i volumi di gas che si sviluppano sono di conseguenza piccoli e facilmente controllabili tramite un regolatore di contropressione (BPR = *Back Pressure Regulator*) posto all'uscita del reattore. In aggiunta, è possibile anche operare in condizioni "drastiche" che sarebbero proibitive

se non impraticabili in un tradizionale processo in *batch*, per via degli alti costi strumentali. Il poter lavorare ad alte temperature con cinetiche di reazioni veloci, porta, come prima conseguenza, ad avere processi efficienti e vantaggiosi a livello di costi, che si può tradurre in un'intensificazione del processo. Si deve anche aggiungere che, spesso, l'utilizzo di (micro)reattori a flusso continuo è associato a tecniche di monitoraggio della reazione *in-line*, permettendo lo sviluppo di processi non solo altamente automatizzati e controllati ma che forniscono anche prodotti con elevata qualità e uniformità (Fig. 1).

Un altro vantaggio non trascurabile del poter operare con micro- o meso-reattori [10] a flusso continuo riguarda la scalabilità del processo. Lo *scale up* di una reazione spesso rappresenta una sfida per i chimici dello sviluppo, perché il passaggio dalla scala di laboratorio alla scala pilota può comportare problemi quali reazioni fuggitive, formazione di sottoprodotti indesiderati o problematici da gestire, miscelamento non ottimale. I metodi per scalare un processo a flusso continuo sono diversi: si parla di "numbering up" quando si usano più (micro)reattori uguali in parallelo per produrre un certo composto. Alternativamente si può utilizzare un reattore più grande che conservi però alcune caratteristiche fondamentali, per lo più geometriche, del sistema originale; in questo caso si parla di "scaling-up" del processo. Tuttavia, soprattutto a livello di laboratorio, un'alternativa accettabile a questi approcci consiste semplicemente nel lasciar



Fig. 2 - Combinazione di tecnologie abilitanti

procedere il processo in maniera continuativa per un periodo di tempo più lungo, al fine di produrre la quantità di prodotto desiderata.

Infine, come ben evidenziato da una review [11], la chimica a flusso è forse l'esempio più rappresentativo di "tecnologia abilitante" (*enabling technology*) sviluppato negli ultimi anni. Per tecnologie abilitanti si intendono tutte quelle tecniche tradizionali o nuove il cui obiettivo è di accelerare le trasformazioni sintetiche e, analogamente importante, facilitare la lavorazione della reazione e l'isolamento dei prodotti [11, 12]. Il grande vantaggio della *flow chemistry* è che può essere facilmente combinata con altre tecnologie abilitanti, come per esempio la fase solida (reagenti o catalizzatori supportati [13]), sistemi solventi alternativi (fluidi supercritici o liquidi ionici, per esempio) e sistemi di riscaldamento meno convenzionali (irraggiamento con microonde o riscaldamento a induzione), come illustrato in Fig. 2.

Da tutto questo si può facilmente spiegare il grande interesse delle industrie farmaceutiche verso i processi a flusso continuo. Principalmente si trat-

ta di sviluppare processi più economici, dal punto di vista dei costi e del tempo, ma anche più sicuri. Uno dei motivi principali che spinge una grande industria farmaceutica ad investire nello sviluppo di un nuovo processo in continuo per produrre un API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) o un suo intermedio è sicuramente legato alla sicurezza [14]. Il poter operare con volumi piccoli già di per sé è un vantaggio per l'operatore, perché minimizza il contatto e l'esposizione a reagenti potenzialmente tossici e/o pericolosi. Reattivi o intermedi labili, particolarmente reattivi, pericolosi o esplosivi, possono essere generati *in situ* ed immediatamente fatti reagire, in modo da prevenirne l'accumulo e/o lo stoccaggio. Reazioni che prima erano "proibite" dal punto di vista della sicurezza, ora possono essere utilizzate in maniera più sicura, andando ad allargare l'arsenale di reazioni a disposizione del chimico di sintesi. In questa categoria di reazioni possiamo includere ossidazioni (con O₂, ossigeno singoletto, ozono...), reazioni con reattivi organometallici, reazioni che coinvolgono reattivi azotati quali diazocomposti e azidi, reazioni



con gas tossici quali monossido di carbonio, fosgene, acido solfidrico, per citarne alcune.

Un esempio abbastanza eclatante riguarda la sintesi dell'artemisinina; si tratta di un composto naturale (un sesquiterpene endoperossido) estratto dall'*Artemisia annua*, che è risultato essere uno dei farmaci più efficaci per il trattamento della malaria, malattia causata dal parassita protozoico *Plasmodium falciparum*. Questa malattia rappresenta ancora un problema di salute a livello globale, visto che causa la morte di circa un milione di persone e il contagio di circa tre milioni di bambini all'anno. Ad oggi, i trattamenti combinati con l'artemisinina (ACTs = *artemisinin combination treatments*) sono tra i più raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO, *World Health Organization*) come cura contro la malaria [15]. Tuttavia, nonostante diversi Paesi si dedichino alla coltivazione dell'*Artemisia annua*, la fornitura di artemisinina derivata dalla sola estrazione dalla pianta non è sufficiente a soddisfarne la continua richiesta, e ciò ha conseguenze sia sul costo che sulla reperibilità del farmaco per i pazienti. Per questo motivo la comunità scientifica è costantemente al lavoro per cercare di mettere a punto delle procedure per poter preparare il composto per via sintetica. Nel 2012 il gruppo di Seeberger ha riportato la sintesi dell'artemisinina a partire dall'acido diidroartemisinico; questo, a sua volta, viene preparato dall'acido artemisinico, un altro composto naturale

che può essere estratto dalla pianta in alte rese oppure preparato per fermentazione. La trasformazione chiave nella sintesi dell'artemisinina consiste in una reazione fotochimica di tipo ene dell'acido diidroartemisinico con l'ossigeno singoletto, seguita dalla rottura del legame ossigeno-ossigeno (*Hock cleavage*) e addizione di ossigeno tripletto. Questa innesca una cascata spontanea di reazioni di condensazione che culmina nella formazione del gruppo endoperossido, caratteristico della molecola. L'intera sequenza di reazioni viene condotta come processo singolo in continuo, senza purificazione, lavorazione o isolamento degli intermedi, come illustrato in Fig. 3. Una soluzione di acido diidroartemisinico, dicianoantracene (che è il fotosensibilizzatore) e acido trifluoroacetico in toluene viene miscelata con un flusso di ossigeno e alimentata nel fotoreattore e mantenuto a -20°C . All'uscita del fotoreattore la miscela viene introdotta in un altro reattore tubolare e scaldata in modo da fare avvenire la reazione di Hock acido-catalizzata, la successiva ossidazione con ossigeno tripletto e la simultanea condensazione a dare il prodotto finale. L'artemisinina pura viene ottenuta con una resa del 46% con un tempo di residenza totale di soli 12 minuti [16].

Per completezza si noti che gli autori, in un lavoro successivo, hanno riportato la sintesi divergente in continuo di quattro diversi derivati dell'artemisinina, componenti chiave dell'ACT [17].

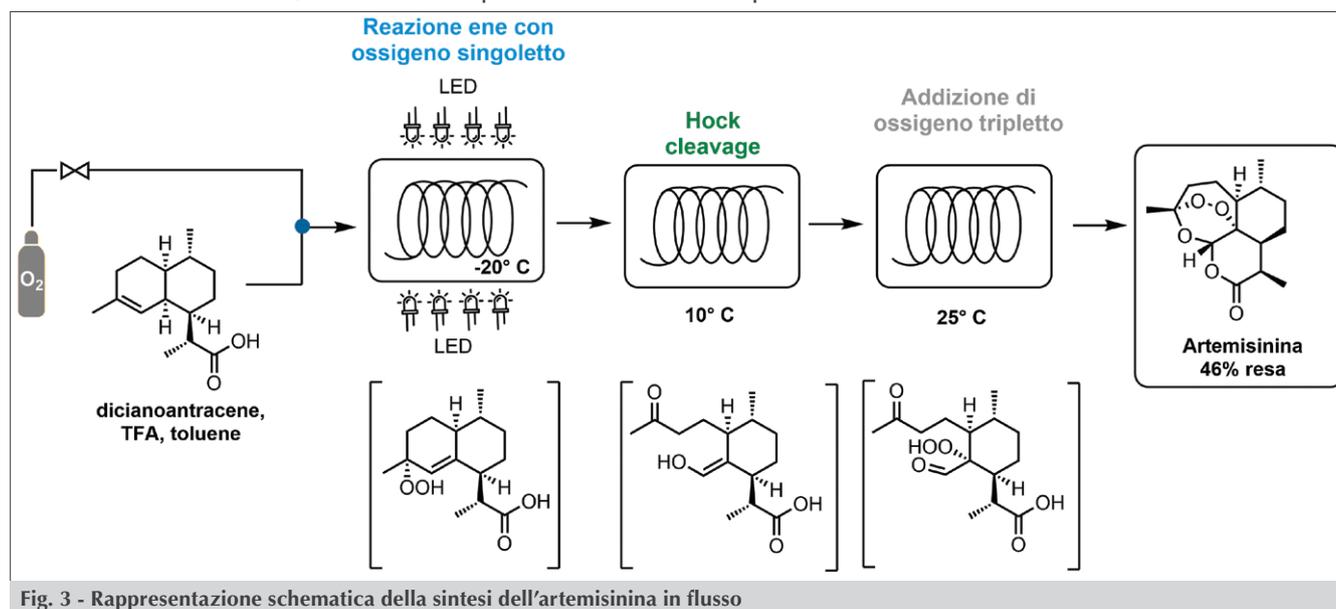


Fig. 3 - Rappresentazione schematica della sintesi dell'artemisinina in flusso

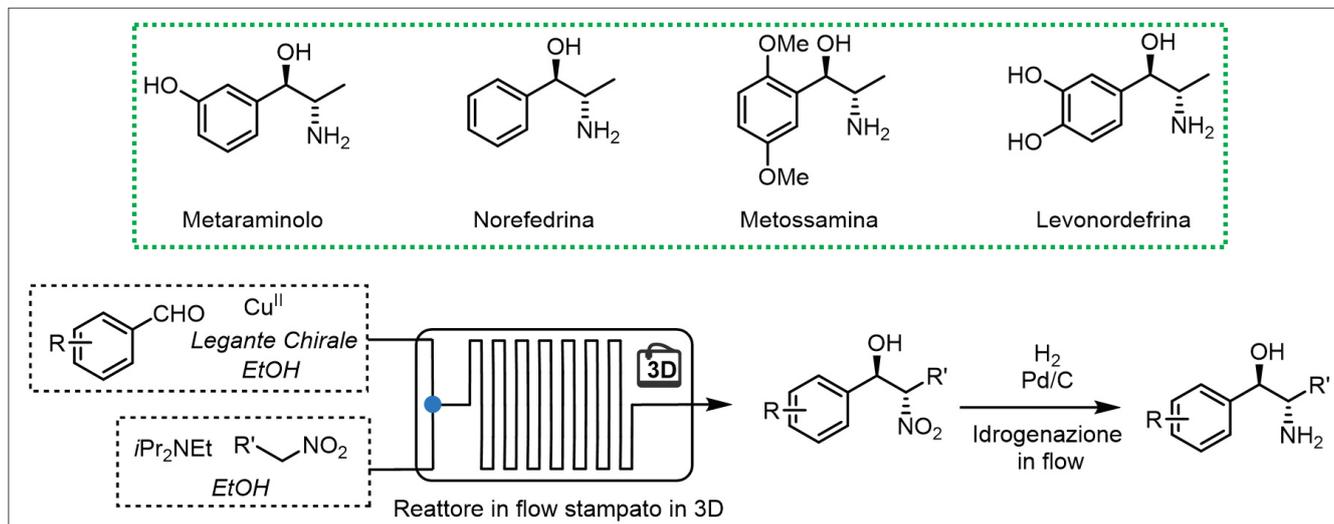


Fig. 4 - Esempi di 1,2-amminoalcoli chirali di interesse farmaceutico e rappresentazione schematica della loro sintesi in flow

A conferma dell'interesse verso la produzione semi-sintetica dell'artemisinina, i ricercatori della Sanofi hanno messo a punto una sintesi alternativa, in *batch*, su scala commerciale, a partire dall'acido artemisinico, in cui la trasformazione chiave è proprio la fotoossidazione con ossigeno singoletto [18]. Si noti che questo rappresenta uno dei pochissimi esempi in cui l'ossigeno singoletto viene usato in processi *batch* su larga scala: nel 2014 la Sanofi ha prodotto circa 60 tonnellate di artemisinina nel suo impianto di Garessio (CN). I ricercatori stessi, nel loro lavoro, notano come la reazione di foto-ossidazione condotta in flusso potrebbe essere vantaggiosa, portando così a miglioramenti nel futuro processo di produzione.

Un altro esempio di precursori sintetici di numerosi prodotti farmacologicamente attivi sono gli 1,2-amminoalcoli; si ricordano la norefedrina, il metaraminolo, la metossamina, la levonordefrina, illustrati in Fig. 4. Come gruppo di ricerca abbiamo recentemente riportato la sintesi di 1,2-amminoalcoli enantiomericamente arricchiti tramite la reazione di Henry tra aldeidi aromatiche e nitroetano catalizzata da un complesso chirale di rame, seguita dall'idrogenazione del nitroderivato ottenuto. La reazione di Henry è stata prima studiata in pallone e poi in condizioni di flusso continuo usando come reattori sia dei tubi in PTFE (politetrafluoroetilene) da HPLC sia reattori appositamente progettati nei nostri laboratori e stampati mediante l'uso di una stampante 3D. L'idrogenazione del nitrocomposto risultante è stata condotta in

continuo in un H-Cube Mini® [19]. La Fig. 4 mostra l'approccio sintetico di 1,2-amminoalcoli enantiomericamente arricchiti.

La possibilità di realizzare reattori personalizzati per un dato processo a flusso continuo, nonché la possibilità di modificare questi reattori in base alla trasformazione chimica desiderata, è un concetto molto interessante ed ancora poco sviluppato, poiché ad oggi, si tende generalmente ad adattare la reazione al reattore piuttosto che il viceversa [20]. La definizione di un processo di stampa 3D è un concetto molto ampio ma, in generale, può essere definito come uno qualsiasi dei numerosi processi utilizzabili per creare un oggetto tridimensionale a partire da un file digitale [21]. Il processo creativo e di realizzazione della stampa 3D nasce da un file digitale che può essere generato mediante l'uso di un software CAD (*Computer Assisted Design*) (Fig. 5). Da questo progetto virtuale viene poi estrapolata solo la superficie esterna, corrispondente alla "forma" che deve essere stampata, che viene suddivisa in triangoli e convertita in un particolare linguaggio stereolitografico (file .stl). A questo punto, questa descrizione di superficie deve essere combinata con le informazioni necessarie per la stampa 3D, come la temperatura a cui si vuole operare, la velocità di stampa e il grado di risoluzione. Queste operazioni vengono svolte utilizzando i così detti "slicers" ossia software (spesso *open source*) che "affettano" la superficie tridimensionale in tantissimi strati bidimensionali orizzontali

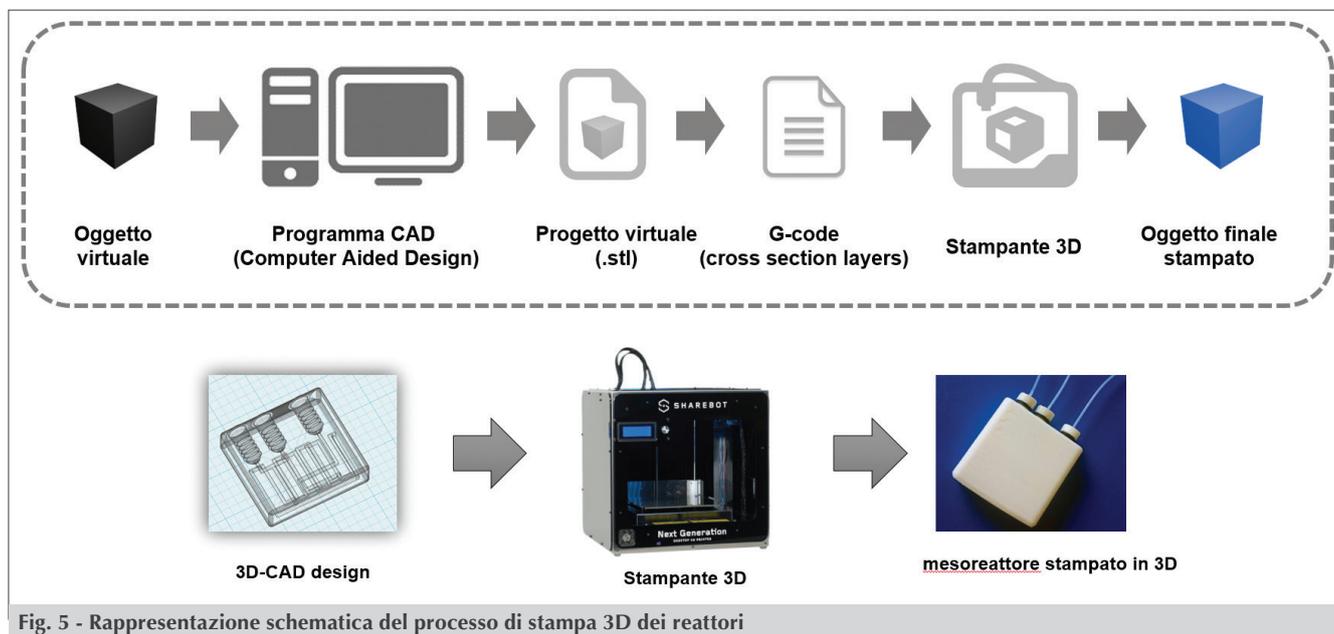


Fig. 5 - Rappresentazione schematica del processo di stampa 3D dei reattori

che vengono descritti secondo le coordinate dei punti in un piano. Dopo aver fatto a “fette” la geometria oggetto di stampa, tutte le informazioni relative agli strati vengono racchiuse in un nuovo file, scritto in linguaggio gcode, linguaggio che può essere interpretato da una macchina a controllo numerico quale la stampante 3D. A dispetto della descrizione, che può apparire complicata, ci preme far notare come la maggior parte dei software da usare non richieda conoscenze specifiche, ma anzi, esistono programmi che a partire da semplici forme geometriche permettono di realizzare strutture molto più complesse in un approccio molto guidato. Inoltre, poiché la stampa 3D è supportata da una vasta comunità *open-source*, è possibile trovare all’interno di portali online, chiamati in gergo “*repository*” [22], numerose geometrie scaricabili già pronte per la stampa.

Esistono diverse tipologie di stampa 3D che sfruttano tecnologie molto diverse fra loro in grado di elaborare materiali diversi in modi differenti, ad esempio la fusione di filamenti termoplastici, la fotopolimerizzazione, la sinterizzazione di metalli o la termopolimerizzazione di resine; per questo motivo, gli oggetti finali stampati possono presentare caratteristiche molto diverse fra loro, anche se la geometria di partenza utilizzata per la stampa è sempre la stessa. Per una descrizione delle numerose tecniche di stampa 3D si rimanda al riferimento [20]. Per ora la

stampa 3D a livello accademico ha trovato applicazione nella realizzazione di modelli didattici e nella produzione di materiale da laboratorio [21], nonché nella realizzazione da dispositivi a scopo analitico [23]. Un’altra interessante applicazione della stampa 3D riguarda la realizzazione di veri e propri reattori in cui effettuare delle reazioni catalitiche e stereoselettive in continuo.

Nel nostro lavoro abbiamo quindi usato una stampante 3D per preparare dei mesoreattori da utilizzare per la sintesi in continuo di prodotti di interesse farmaceutico [19].

La stampante adoperata per la realizzazione dei reattori è una stampante 3D domestica, che sfrutta la tecnica di stampa FFF (*Fused Filament Fabrication*) in cui un filo di plastica viene srotolato da una bobina, riscaldato fino a fusione e alimentato attraverso un ugello, che può essere spostato sia in orizzontale che verticale, per produrre oggetti secondo il design virtuale. Con questa tecnica sono stati progettati e realizzati in poco tempo molti reattori fatti di materiali diversi (PLA - *polylactic acid*, HIPS - *high impact polystyrene*, nylon) aventi forme e canali di diverse dimensioni. Con l’obiettivo di sviluppare un’intera sintesi a flusso continuo della norefedrina, abbiamo studiato come combinare la sintesi stereoselettiva del nitroalcol con la sua idrogenazione a flusso in un unico step. La presenza del catalizzatore di rame nell’ambiente

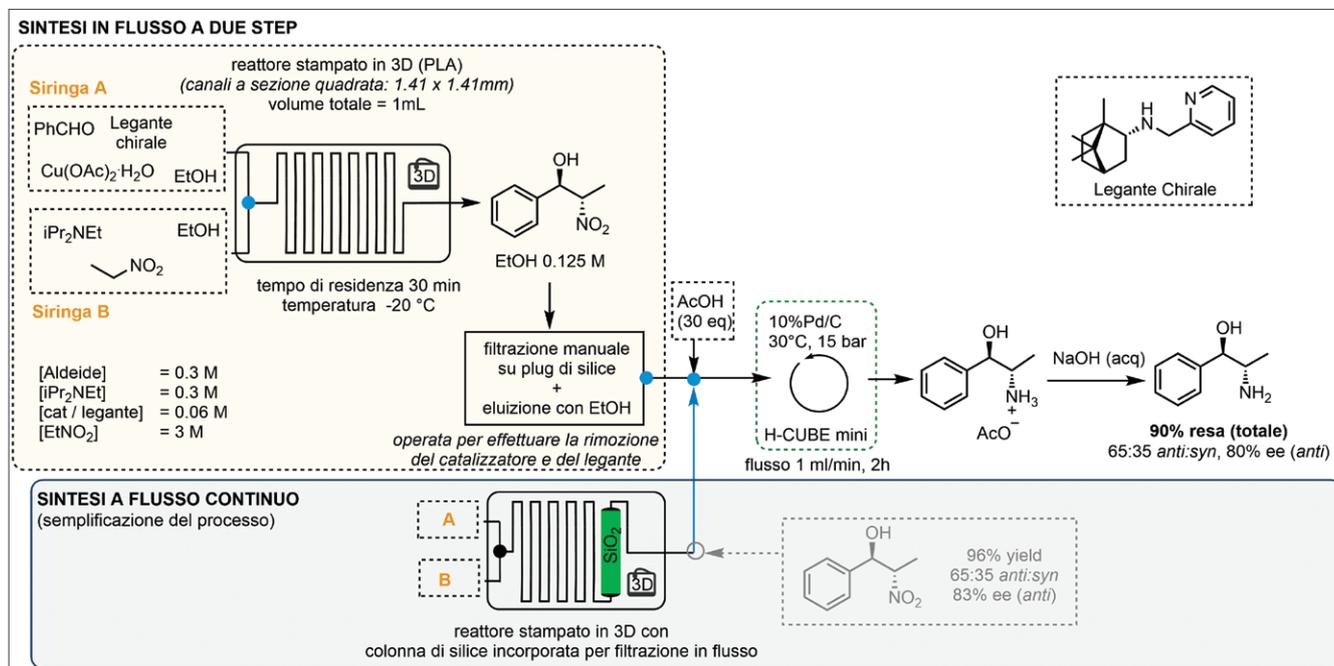
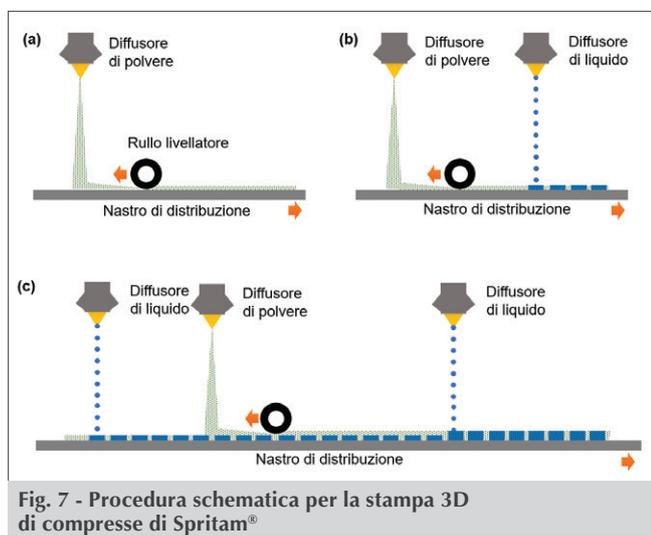


Fig. 6 - Sintesi multistep di 1,2-amminoalcoli chirali in flusso

di reazione è tuttavia risultata essere incompatibile con le condizioni di riduzione in cui opera l'H-Cube Mini®. Sfruttando le potenzialità della stampa 3D abbiamo quindi modificato la struttura del reattore utilizzato, inserendo al termine dei canali in cui avviene la reazione una piccola colonna cilindrica vuota che è stata riempita successivamente con della silice. In questo modo, al termine della reazione di Henry stereoselettiva, è stata effettuata una breve filtrazione su silice, efficace per trattenere il complesso di rame direttamente all'interno di un unico reattore in condizioni di flusso continuo. All'uscita del reattore il grezzo di reazione, congiuntamente con una soluzione alcolica di acido acetico, è stato direttamente alimentato nell'H-Cube Mini® per effettuare la riduzione del nitrogruppo, portando alla formazione del prodotto desiderato nella sua forma di sale acetico. Un semplice trattamento con una base ha poi portato alla formazione del prodotto desiderato, senza alcuna ulteriore purificazione, in resa totale del 90%, un rapporto *anti:syn* 70:30 e con il 78% di eccesso enantiomerico a partire da benzaldeide. Il processo globale, che non prevede l'isolamento del nitro derivato intermedio né lo scambio di solvente tra uno step e l'altro, è schematizzato in Fig. 6. Si noti che questo processo multistep si presta ad un facile sca-

le-up e risulta sicuramente promettente per la sintesi di 1,2-amminoalcoli chirali su scala preparativa. Sicuramente l'utilizzo della stampa 3D come strumento di supporto al chimico è ancora agli albori; tuttavia speriamo, con questo esempio, di aver illustrato ampiamente le potenzialità di questa tecnica. La possibilità di stampare oggetti ideati e prodotti *ad hoc* per le proprie esigenze, ad un costo contenuto e in breve tempo, sarà ben presto sfruttato da diversi gruppi di ricerca.

Al momento esiste però anche un esempio di uso di stampa 3D in campo industriale farmaceutico. La FDA ha infatti recentemente approvato il primo farmaco stampato in 3D. La Aprecia Pharmaceuticals (Pennsylvania, USA) ha messo a punto un processo proprietario per la realizzazione di compresse orosolubili di Spritam® (levetiracetam), farmaco contro l'epilessia, mediante l'utilizzo della stampa 3D. Questo processo di stampa, brevettato con il nome di tecnologia ZipDose®, permette di inglobare più strati di farmaco in polvere in una matrice porosa e solubile, che si disintegra molto rapidamente a contatto con l'acqua rendendo il farmaco disponibile. Per informazioni sulla tecnologia si vedano il sito dell'azienda [24] e il video che mostra la rapida dissoluzione della compressa [25].



La tecnologia di stampa utilizzata (*Powder-liquid three-dimensional printing - 3DP*) è stata sviluppata al Massachusetts Institute of Technology (MIT) alla fine degli anni Ottanta ma, al momento, i diritti farmaceutici per il processo di stampa sono concessi in licenza esclusiva ad Aprecia. Questa tecnica prevede per prima cosa la deposizione di una miscela di polveri, tra cui il principio attivo, in un singolo strato (Fig. 7a); a questo viene poi applicato in maniera molto precisa un liquido che fa da legante acquoso (Fig. 7b) per permettere ad un secondo strato di polveri di aderire allo strato sottostante. Questo processo viene ripetuto più volte per produrre formulazioni solide ma altamente porose (Fig. 7c); le compresse generate contengono i principi attivi perfettamente dispersi all'interno dei singoli strati e risultano essere molto solubili. Queste infatti, in presenza di un piccolo quantitativo di acqua, si dissolvono velocemente rendendo il principio attivo disponibile. La stampa 3D ha permesso all'azienda di ottimizzare al meglio la composizione del farmaco rispetto alla tradizionale tecnologia di realizzazione delle compresse. Il video esplicativo della stampa è disponibile al link riportato in [26].

A dimostrazione di quanto l'avvento di tecnologie a flusso continuo sia già una realtà nell'ambito produttivo, vogliamo qui citare un esempio particolarmente significativo, cioè il processo di produzione completo (*end-to-end*) dell'Aliskiren emifumarato descritto dai ricercatori del MIT in collaborazione con Novartis [27]. Si tratta di un processo totalmente

integrato, cioè di un processo in cui tutte le operazioni di sintesi e purificazione sono collegate tra loro e condotte senza l'isolamento degli intermedi. La peculiarità di questo lavoro è che è possibile partire da un precursore, intermedio avanzato del farmaco, e, attraverso stadi di sintesi, separazioni, cristallizzazioni e formulazione, arrivare alla compressa finita, corrispondente a 112 mg di principio attivo Aliskiren come base libera.

L'impianto è stato pensato per produrre 45 g/h di Aliskiren emifumarato, per un totale di 2,7 milioni compresse/anno; aggiustando alcune impostazioni è possibile variare la produzione e tenerla tra i 20 e 100 g/h. Per paragonare la produzione in flusso rispetto a quella tradizionale, basti pensare che il numero di operazioni è stato ridotto da 21 a 14, e che il tempo di residenza nell'impianto è stato ridotto di circa un ordine di grandezza: 47 h contro le 300 h del processo *batch*. L'idea è anche quella di avere un impianto di produzione particolarmente compatto: quello descritto ha dimensioni 2,4x7,3 m² ed è confinato in una struttura tipo container. Una produzione in continuo di questo tipo ha come vantaggio immediato il fatto di evitare lo stoccaggio o il trasporto degli intermedi attraverso le diverse parti dell'impianto; inoltre, impianti di produzione in continuo così piccoli, compatti e *end-to-end* contribuiscono ad accorciare e a sveltire la catena produttiva, aprendo così le porte a produzioni *on demand* e *on site* [28]. In un futuro più vicino di quanto possiamo immaginare, sfruttando queste tecnologie, sarà possibile portare la produzione di un farmaco direttamente nel luogo in cui ce n'è più bisogno e al momento necessario [29].

BIBLIOGRAFIA

- [1] a) L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 4062; b) M. Baumann, I.R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 1194; c) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi, *Org. Proc. Res. Devel.*, 2016, **20**, 2.
- [2] D. Roberge *et al.*, *Chem. Eng. Technol.*, 2005, **28**, 318.
- [3] http://archive.boston.com/business/articles/2007/09/28/novartis_to_give_mit_65m_to_find_new_way_to_produce_drugs/ (accesso giugno 2018).
- [4] <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer->

- and-ucb-announce-formation-new-company-cyclofluidic-accelerate-drug-discovery-p** (accesso giugno 2018).
- [5] S.L. Lee, T.F. O'Connor *et al.*, *J. Pharm. Innov.*, 2015, **10**, 191.
- [6] <https://www.in-pharmatechnologist.com/Article/2015/05/01/FDA-calls-on-manufacturers-to-begin-switch-from-batch-to-continuous-production> (accesso giugno 2018).
- [7] <http://www.pharmtech.com/mainstreaming-continuous-flow-api-synthesis> (accesso giugno 2018).
- [8] a) C. Gimenez-Gonzales *et al.*, *Org. Proc. Res. Devel.*, 2011, **15**, 900; b) S.G. Newman, K.F. Jensen, *Green Chem.*, 2013, **15**, 1456.
- [9] a) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 4583; b) C. Wiles, P. Watts, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 6512; c) R.L. Hartman, J.P. McMullen, K.F. Jensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7502; d) M.B. Plutschack, B. Pieber *et al.*, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 11796.
- [10] La differenza fra micro- e meso- è legata essenzialmente alla dimensione dei canali. Si vedano per esempio i riferimenti [9] e [1b].
- [11] J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* 2012, **354**, 17.
- [12] B. Reizman, K.F. Jensen, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1786.
- [13] A. Puglisi, M. Benaglia, V. Chiroli, *Green Chemistry*, 2013, **15**, 1790.
- [14] a) B. Gutmann, D. Cantillo, C.O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, **54**, 6688; b) M. Movsisyan, E.I. P. Delbeke *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 4892.
- [15] World Health Organization, World Malaria Report 2012 (WHO, Ginevra, 2012).
- [16] F. LØvesque, P.H. Seeberger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 1706.
- [17] K. Gilmore, D. Kopetzki *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 12652.
- [18] J.L. Turconi, F. Griolet *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 417.
- [19] S. Rossi, R. Porta *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 4290.
- [20] S. Rossi, A. Puglisi, M. Benaglia, *ChemCatChem*, 2017, accepted, DOI: **10.1002/cctc.20170161980**.
- [21] S. Rossi, M. Benaglia *et al.*, *J. Chem. Educ.*, 2015, **13**, 5591.
- [22] si vedano per esempio i siti: a) <https://www.thingiverse.com/>; b) <https://grabcad.com/library>; c) <https://3dwarehouse.sketchup.com/?hl=en>; d) <https://www.stlfinder.com/>; e) <http://www.yeggi.com/> (accesso giugno 2018).
- [23] a) M. Pohanka, *Anal. Lett.*, 2016, **49**, 2865; b) C. Hurt, M. Brandt *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 3421.
- [24] <https://aprecia.com/zipdose-platform/zipdose-technology.php>
- [25] <https://youtu.be/jG8N9ddst7M>
- [26] <https://player.vimeo.com/video/189056131>
- [27] a) S. Mascia, P.L. Heider *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 12359; b) P.L. Heider, S.C. Born *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 402.
- [28] I ricercatori dell' MIT hanno anche riportato la preparazione di un sistema a configurazione variabile per la produzione in continuo di diverse molecole biologicamente attive come la lidocaina e il diazepam: H. Zhang, D. Ryu *et al.*, *Science*, 2016, **352**, 61.
- [29] Il programma Battlefield Medicine dell'agenzia statunitense DARPA (*Defense Advanced Projects Agency*) ha recentemente lanciato un progetto di ricerca chiamato *Pharmacy on Demand* (PoD), dove si propone la preparazione in continuo ed end-to-end di prodotti farmaceutici approvati dalla FDA utilizzando dispositivi microfluidici. Si veda: E.J. Choi, G.S.F. Ling, *J. Pharm. Sci. Technol.*, 2014, **68**, 312.

New technologies: Flow Chemistry and 3D Printing for the Synthesis of Intermediates and Products of Pharmaceutical Interest

Flow chemistry is a reality for academic and industry researchers. Although pharma industry still relies on multipurpose batch reactors, it is evident that interest is arising toward continuous flow manufacturing of fine chemicals. A current trend in Pharma is the shifting from batch to continuous production.