

Attualità

ISPROCHEM 2021 - ADVANCED EDITION

Maurizio Benaglia*, Sergio Rossi

Dipartimento di Chimica

Università degli Studi di Milano

maurizio.benaglia@unimi.it

Ad ISPROCHEM 2021 - International School of Process Chemistry, sono stati discussi i più moderni aspetti della chimica di processo finalizzata alla produzione di principi attivi farmaceutici.

ISPROCHEM 2021 - ADVANCED EDITION

At ISPROCHEM 2021 - 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 10 to 12 May 2021, the most modern aspects of process chemistry aimed at the production of active pharmaceutical ingredients have been discussed.

Dal 10 al 12 maggio si è tenuta la quarta edizione della 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 e promossa dall'associazione europea per le Scienze chimiche e molecolari Euchems.

Si tratta di un'iniziativa unica nel suo genere, fortemente voluta dalle aziende, che, fin dalla sua prima edizione, svoltasi nel 2017, ha come missione il presentare a giovani ricercatori dell'accademia, ma anche e soprattutto dell'industria, i principi basi e gli aspetti più moderni della "Chimica di Processo" applicata alla sintesi di prodotti farmaceutici.

L'Italia ha una forte tradizione nel campo della sintesi e produzione di principi attivi farmaceutici; anche negli anni passati, nonostante la crisi economica, il settore farmaceutico è cresciuto costantemente e la sua produttività è migliorata a un ritmo più veloce di qualsiasi altro segmento dell'economia italiana. Circa il 90% della produzione di API (Active Pharmaceutical Ingredients) è tradizionalmente destinata al mercato di esportazione ed attualmente l'Italia è il più grande produttore di generici nell'Europa occidentale e il principale fornitore di API generici per il mercato statunitense.

I produttori italiani si sono riorientati al business CRO/CMO (Contract Research or Contract Manufacturing Organization), un settore in costante crescita, in un quadro generale in cui, le grandi aziende farmaceutiche, nella loro continua ricerca di misure di riduzione dei costi, stanno razionalizzando la loro ricerca e sviluppo interna e capacità produttive.

Affinché il settore manifatturiero API in Italia continui a mantenere un ruolo cruciale in un mercato in costante evoluzione e caratterizzato da elevata competitività, è essenziale che le



aziende garantiscano un elevato standard di qualità che può essere raggiunto anche e soprattutto grazie all'impiego di personale qualificato e aggiornato.

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, è perciò quanto mai attuale e tempestiva. La scuola rientra nelle attività di formazione continua e di apprendimento permanente promosse nell'ambito delle attività di terza missione del Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano, ed è rivolta in particolare a giovani scienziati che potrebbero trovare lavoro nel campo degli API europeo, ma anche a dipendenti già attivi nelle aziende, che desiderano una panoramica approfondita e aggiornata del settore. ISPROCHEM (<http://www.isprochem.unimi.it/>) si rivolge infatti principalmente a giovani ricercatori provenienti dall'industria, ma anche a dottorandi e studenti Master interessati ad iniziare la loro carriera professionale in tale settore. La scuola può interessare anche ricercatori accademici desiderosi di comprendere meglio come i concetti di chimica organica vengono inseriti nella pratica farmaceutica industriale. I tre obiettivi principali della scuola mirano infatti a *trasferire* alle giovani generazioni di chimici, desiderosi di *sviluppare* la loro carriera scientifica nell'industria farmaceutica, i fondamenti e l'arte della chimica di processo in un ambiente positivo e amichevole in cui è possibile *condividere* prospettive ed esperienze diverse.

Le lezioni abbracciano tutti i moderni aspetti della Chimica di Processo applicata alla produzione di API e spaziano dalla selezione del percorso sintetico allo sviluppo del processo e allo scale-up, con particolare attenzione alle caratteristiche del prodotto finito (qualità e proprietà dello stato solido). L'interesse concreto e più che mai vivo delle aziende verso tale iniziativa di formazione e aggiornamento, testimoniato anche da generose sponsorizzazioni di aziende nazionali leader nel settore, è recentemente sfociato anche nell'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, la cui II edizione si svolgerà nell'a.a. 2021-2022 (link per informazioni e bando <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>).

Il forte traino industriale di ISPROCHEM si riflette nella composizione del comitato organizzatore della scuola, di cui fanno parte, in qualità di membri fondatori, il Prof. Maurizio Benaglia (Direttore) e il Dr. Sergio Rossi (Segretario), come rappresentanti di UNIMI, e tre rappresentanti del mondo delle imprese, il Dr. Pietro Allegrini (Indena SpA), 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 svolge tradizionalmente a Palazzo Feltrinelli, a Gargnano una splendida cornice sul Lago di Garda, dove si sono tenute regolarmente le prime tre edizioni dal 2017 al 2019.



Palazzo Feltrinelli, sede della scuola ISPROCHEM

Dopo la cancellazione dell'edizione dell'anno scorso dovuta all'epidemia Covid, l'edizione 2021 di ISPROCHEM si è svolta regolarmente nelle giornate dal 10 al 12 maggio, seppur in modalità webinar. Nonostante questa nuova formula di erogazione, la scuola ha mantenuto un programma scientifico di assoluta eccellenza, che nella sua versione "advanced" si è focalizzato su argomenti di interesse emergente e sulle nuove tecnologie specializzate che sono applicate in un ambiente industriale, annoverando fra gli speakers, professionisti di grande rilevanza e prestigio internazionale.



ADVANCED EDITION
New Trends in Process Chemistry
10th – 12th May 2021

Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs)

Manufacturing of oncological products by a CDMO
Fabio Zenobi - BSP Pharmaceuticals S.p.A., IT

Development and manufacturing of HPAPI
Gionata Frasca - Helsinn, CH

ADCs - Targeted highly potent immunotherapies
Justin Mason-Home - HPAPI Project Services Limited, UK

Catalysis

Organophotocatalysis
Paolo Melchiorre - ICIQ, Institut Català d'Investigació Químic, ES

C-N bonds formation via nitrogen radicals
Daniele Leonori - University of Manchester, UK

Enzyme processes to introduce and oxidise oxy-functionalities
Martin Schürmann - Innosyn, NL

Biotransformations - catalyst screening & selection to process design and scale-up
Tom Moody - Almac, UK

Iron catalysis
Robin Bedford - University of Bristol, UK

Solid State Science

Synchrotron radiation in polymorphic characterization
Livius Cotarca - LC Consulting, IT

Particle engineering/wet milling
Stefano Console - Oriento, CH

Continuous crystallization
Nima Yazdanpanah - Procegen, USA

Workshop

Scale up in process Chemistry: Case studies
John Knight - Jkonsult Ltd, UK

Green Chemistry

Mechanochemistry
Carsten Bolm - RWTH Aachen, DE

Green and sustainable solvents in chemical processing
Jason Hallett - Imperial College, UK

Organometallic chemistry in water
Fabrice Gallou - Novartis, CH

Continuous Manufacturing

Automated synthesis of complex organic molecules
Peter Seeberger - Max-Planck-Institute of Colloids and Interfaces, DE

Continuous manufacturing
Carlo Lusso - Angelini, IT

Continuous flow reactors
Andrew Mansfield - Syrris Ltd, UK

Natural Products

Birds of a different feather: the differentiation of natural, semi-synthetic and biotech Cannabidiol
Pietro Allegrini - Indena S.p.A., IT

Vitamins: how process chemistry turned boutique products into commodities
Giovanni Appendino - Università del Piemonte Orientale, IT

Scale-up and industrialization of semi-synthetic Artemisinin
Emanuele Boero - Huvepharma Italia S.r.l., IT

Organizing Committee
Pietro Allegrini - Maurizio Benaglia - Livius Cotarca - Vittorio Farina - Sergio Rossi

I|S|P|C

+39 02 503 14166
www.isprochem.unimi.it
isprochem

Secretariat: Dr. Sergio Rossi - Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Chimica, Via Golgi 19 - 20133 Milano
secretariat.isprochem@unimi.it



Argomenti e tematiche trattate durante la 4^a edizione di ISPROCHEM

Grazie alla novità dei temi affrontati, ISPROCHEM ha riscosso grande successo anche tra studenti di dottorato e assegnisti di ricerca e postdottorato, che hanno rappresentato circa il 30% del centinaio di iscritti che hanno seguito regolarmente i lavori, articolati su una durata di tre giorni.

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, che è stata centrata sul tema della catalisi.

I primi due interventi sono stati centrati su una tematica di frontiera, le nuove opportunità offerte dai recenti sviluppi nel campo della fotocatalisi. Il prof. Paolo Melchiorre, ICIQ di Tarragona (Spagna), ha discusso proprio di *“Organo-Photocatalysis - New Opportunities for Radical Chemistry”* e ha illustrato come l'eccitazione luminosa delle molecole organiche possa aprire scenari di reattività non convenzionali e attivare nuove funzioni catalitiche che non sono disponibili per l'organocatalisi allo stato fondamentale, realizzando così trasformazioni enantioselettive radicaliche. Il prof. Davide Leonori, Università di Manchester (UK), si è soffermato invece sulla reattività di radicali all'azoto, generati per via fotochimica, e impiegati per la costruzione di legami carbonio-azoto nella sintesi di molecole funzionalizzate, anche mediante reazioni di ciclizzazioni intramolecolari.

Il Dr. Martin Schürmann, Principal Scientist for Biocatalysis presso InnoSyn BV in Geleen (Olanda), ha parlato di biocatalisi da una prospettiva dell'applicazione in ambito industriale. Nel suo intervento si è focalizzato, in particolare, su processi enzimatici per inserire e ossidare funzionalità ossigenate. Il Prof. Robin Bedford (Università di Bristol, UK) ha invece introdotto il tema della catalisi con i cosiddetti “base metals”, in sostituzione dei catalizzatori basati su metalli preziosi (Pd, Pt, Ir per nominarne alcuni), per cui vi è un problema non solo di costi ma anche di reperibilità in futuro. Il suo intervento si è specialmente centrato sull'utilizzo di complessi di ferro e cobalto nelle reazioni di cross-coupling, una delle classi di reazioni più utilizzate dall'industria per la costruzione di molecole organiche. La prima giornata si è infine conclusa con un workshop molto attivo e dinamico del Dr. John Knight (JKonsulting Ltd, UK) che ha presentato in maniera molto coinvolgente un serie di case studies per illustrare i problemi legati allo scale up nella chimica di processo.

La seconda giornata si è aperta con la conferenza del prof. Peter Seeberger (Max-Planck-Institute of Colloids And Interfaces, Potsdam, DE), uno dei massimi esperti mondiali nel campo delle nuove tecnologie, della chimica a flusso e di sistemi automatizzati applicati alla sintesi organica. Nel suo intervento, *“Automated Synthesis of complex organic molecules”*, ha toccato infatti diversi temi, dall'ingegneria all'immunologia, inclusi lo sviluppo di vaccini a base di carboidrati e la sintesi a flusso continuo di sostanze farmacologiche, fino alla sintesi con sistemi robotici automatizzati. Il tema della mattinata (continuous manufacturing) ha poi visto protagonista il Dr. Carlo Lusso (Angelini, Italia), che nel suo intervento *“Supply risk management - A flow chemistry approach: Optimization of industrial processes”* ha presentato il tema della chimica di flusso in applicazioni industriali.

I tre speakers successivi hanno invece affrontato l'argomento dei HPAPI, Highly potent active pharmaceutical ingredients. La sessione, coordinata dal chairman Dr. Claudio Pozzoli (Cerbios), ha visto prima la presentazione del Dr. Fabio Zenobi (BSP Pharmaceuticals, Italia) dal titolo *“Manufacturing of oncological products by a CDMO”*, seguito dalla conferenza del Dr. Justin Mason-Home (HPAPI Project Services, UK), che ha parlato di *“Targeted highly potent immunotherapies”* e infine dal Dr. Gionata Frasca (Helsinn, CH), con la presentazione *“Development and Manufacturing of Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients”*.

La giornata si è conclusa con tre conferenze sull'argomento “Prodotti Naturali”. Il Dr. Pietro Allegrini (Indena SpA, Italia) ha parlato con grande chiarezza e ricchezza di dettagli di: *“Differentiation of natural, semi-synthetic and biotech Cannabidiol”*, mentre il Dr. Emanuele Boero (Huvepharma, Italia) ha presentato un processo industriale realizzato in Italia volto alla produzione di artemisina. Infine, il Prof. Giovanni Appendino ha concluso con una conferenza di carattere “storico”, incentrata sulla produzione di vitamine, le prime molecole complesse ad essere sintetizzate su scala industriale. Sono state discusse le principali sfide legate alla sintesi

industriale di composti vitaminici, evidenziando le numerose difficoltà che sono state affrontate in termini di filiera delle materie prime, depurazione e riciclaggio dei sottoprodotti.

La mattina del terzo giorno di lavori è stata dedicata alla “scienza dello stato solido”: il Dr. Stefano Console (Oriente, CH) ha introdotto con ricchezza di esempi, tratti da concrete realtà industriali, le tecnologie e gli strumenti relativi al “*Particle engineering: the bridge between chemical synthesis and pharmaceutical formulation*”. Il Dr. Livius Cotarca ha invece intrattenuto l’audience con l’affascinante e innovativa tecnica della “*synchrotron radiation*” come strumento all’avanguardia per la caratterizzazione di specie polimorfiche. Il terzo speaker, il Dr. Nima Yazdanpanah (Progence, USA) ha invece illustrato le caratteristiche e le potenzialità della cristallizzazione in continuo, mentre il tema della chimica a flusso in generale, e dei reattori in continuo nello specifico, è stato l’oggetto della presentazione del Dr. Andrew Mansfield (Syrris, UK).

La giornata si è conclusa con tre conferenze nel campo della green chemistry, la prima da parte del Dr. Fabrice Gallou (Novartis, CH), si è focalizzata sulla chimica organometallica in acqua, la seconda, del Prof. Jason Hallet (Imperial College, UK) è invece stata incentrata sull’utilizzo di solventi green e sostenibili in processi industriali. L’ultima, affascinante lecture, è stata tenuta dal Prof. Carsten Bolm (RWTH Aachen, DE) che ha parlato di “*Mechanochemistry: an enabling technology for synthesis and catalysis*”.

La scuola ha senza dubbio riscontrato un grande successo tra i partecipanti, come dimostrato dalle valutazioni sull’evento raccolte dagli organizzatori (già al lavoro per organizzare la 5° edizione nel 2022), e ha suscitato un notevole interesse tra i giovani ricercatori, dottorandi o postdocs, attratti dalle nuove sfide che attendono il mondo della ricerca industriale e della chimica di processo per la sintesi di API, generici e, in generale, di fine chemicals, che chiedono sempre di più lo sviluppo di metodi di sintesi e di processi chimici sostenibili, dal punto di vista ambientale ed economico. La conoscenza e l’utilizzo delle nuove tecnologie rappresenta una strumento fondamentale per realizzare efficienti processi innovativi e sostenibili.