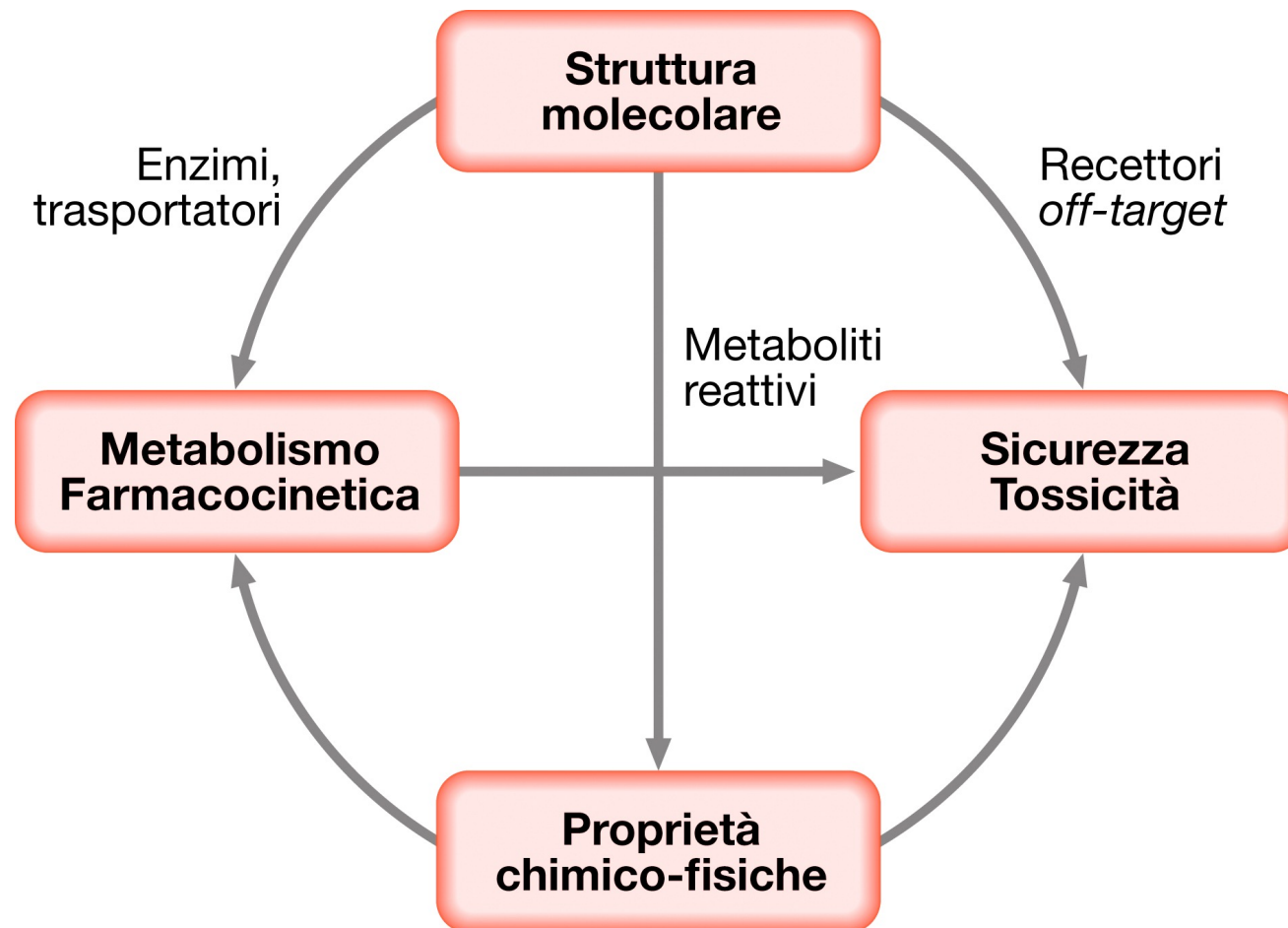
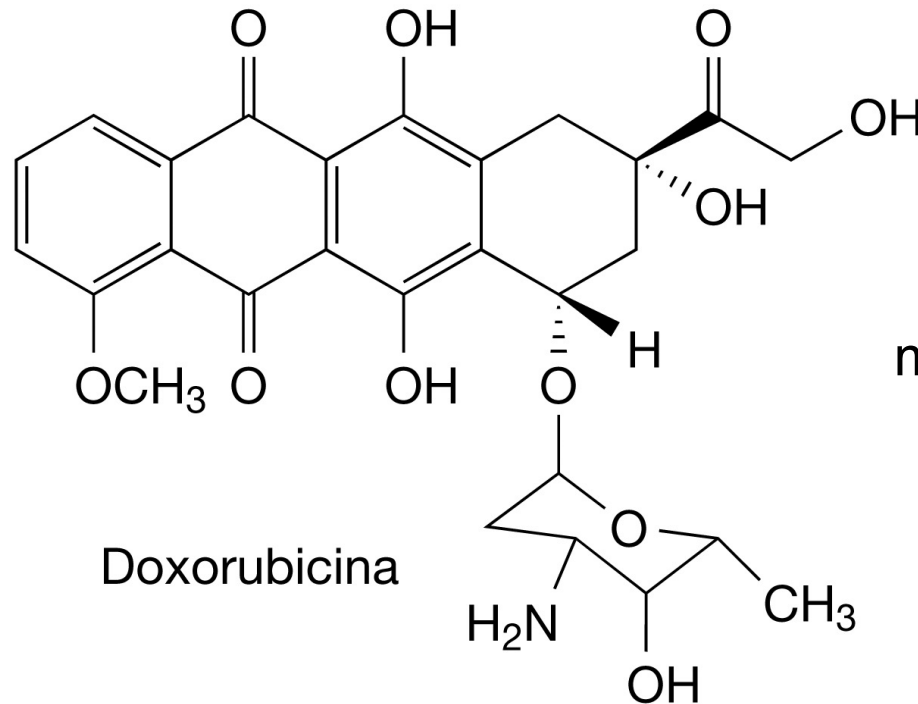


# Drug design: Miglioramento delle proprietà farmacocinetiche

# Drug design: ottimizzazione



# Drug design: ottimizzazione



Doxorubicina

modesta biodisponibilità orale

## Regole di Lipinski

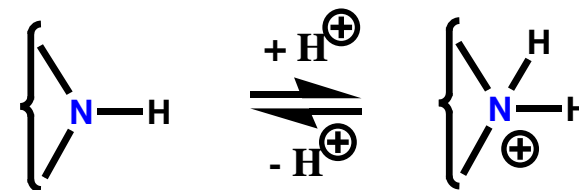
Donatori di legame H = 7  
 PM = 543  
 clogP = -1,7  
 Accettori di legame H = 12

## Regole di Veber

Legami ruotabili = 11  
 PSA = 206  
 Legami H totali = 19

# Drug design: ottimizzazione

- Ottimizzazione della stabilità chimica e metabolica
  - Ottimizzazione dell'equilibrio idrofilia/idrofobicità
  - Ottimizzazione della solubilità
  - Ottimizzazione del tempo di emivita di un farmaco
  - Ottimizzazione della biodistribuzione
- 
- Farmaci sufficientemente polari da risultare solubili in ambiente acquoso
  - Farmaci sufficientemente polari da interagire con i bersagli molecolari
  - Farmaci sufficientemente lipofili da attraversare le membrane cellulari
  - Farmaci sufficientemente lipofili da evitare una rapida eliminazione
  - Farmaci con caratteristiche idrofiliche e lipofiliche
  - Molti farmaci: basi deboli con pKa 6-8



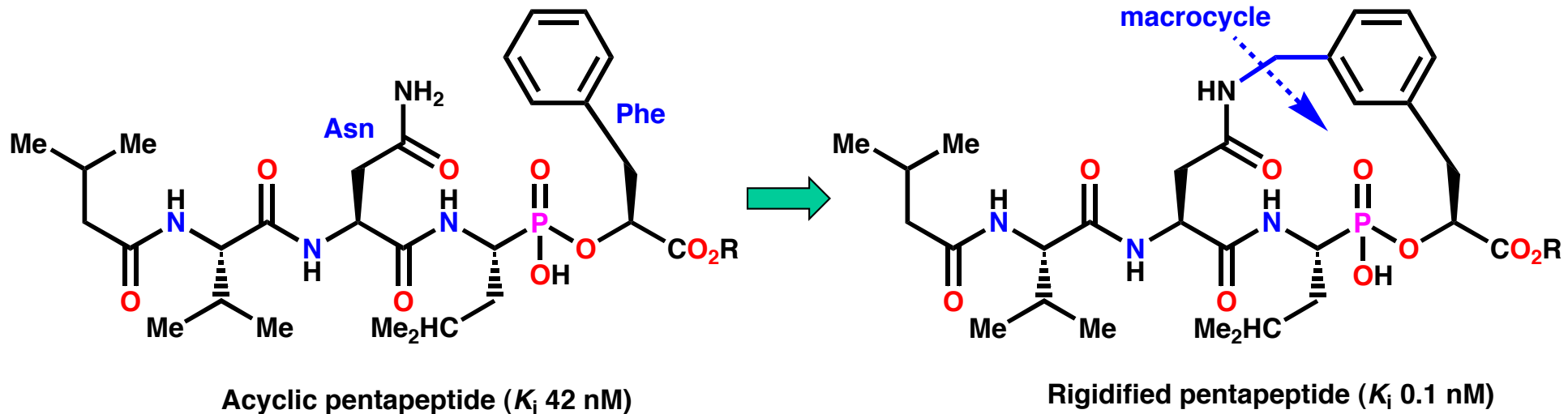
**Crosses  
membranes**

**Receptor interaction  
& water solubility**

# Drug design: ottimizzazione

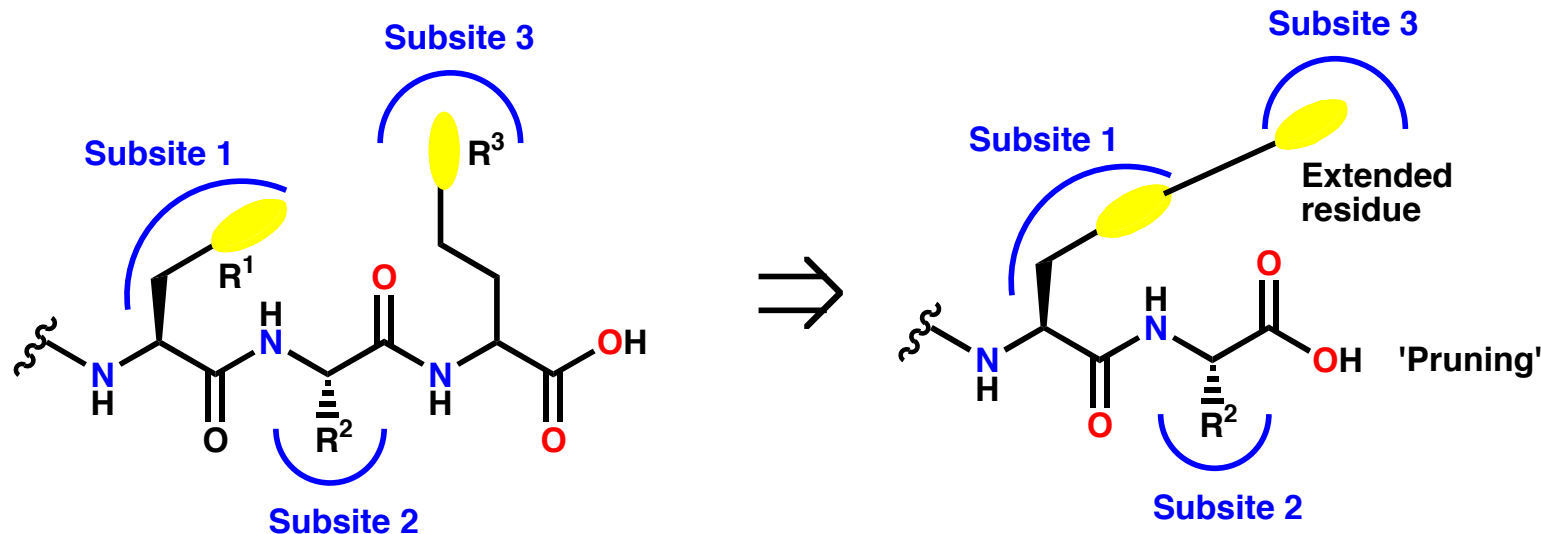
## Rigidificazione

- Flessibilità: collegata a una scarsa biodisponibilità orale
- Introduzione di anelli per “bloccare” i legami



# Drug design: ottimizzazione

## Estensione della catena laterale



- Estensione di una catena laterale che si lega a due siti secondari vincolanti
- **Peso molecolare ridotto**
- Possibile migliore biodisponibilità orale
- Design in modo tale da formare importanti interazioni di legame con il sito
- Aumento di attività e selettività

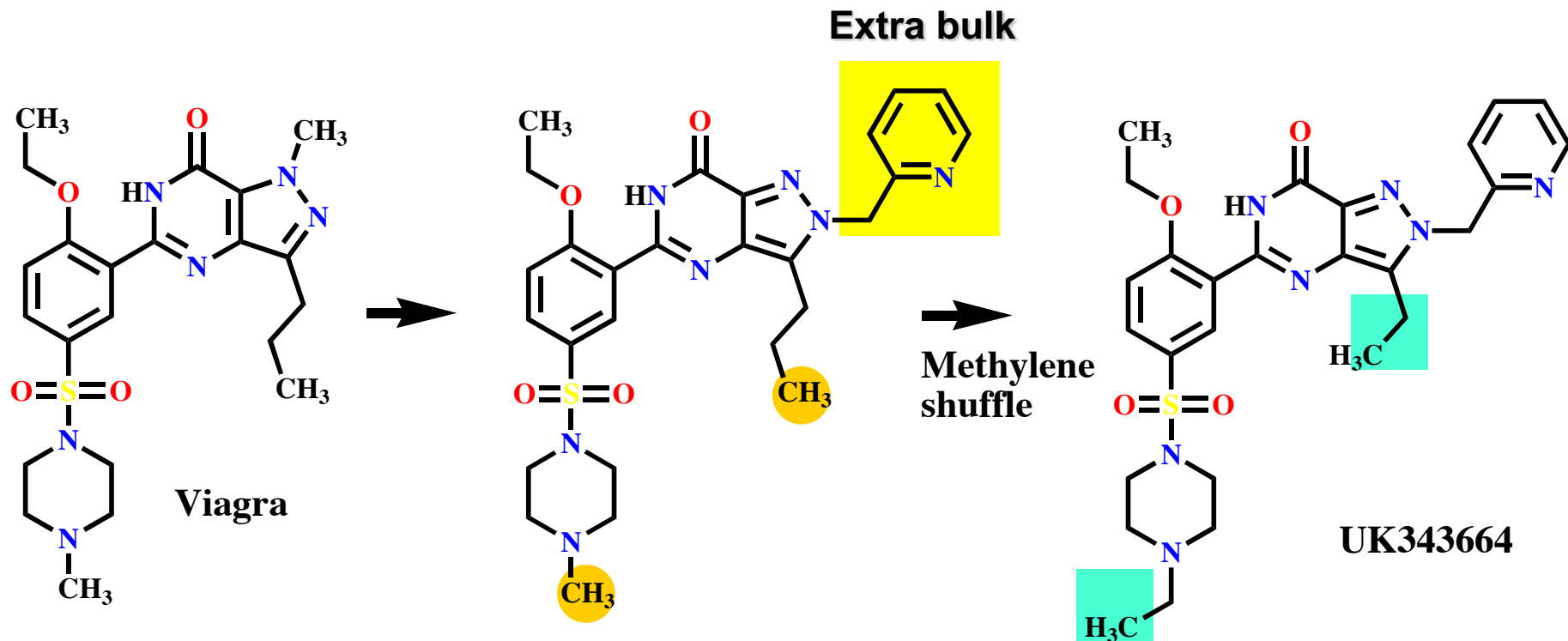
# Drug design: ottimizzazione

## Variazioni dei sostituenti alchilici

- Variando la dimensione dei gruppi alchilici varia il bilanciamento idrofilia/ idrofobicità della struttura
- Gruppi alchilici più grandi: aumento idrofobicità
- Possibile interferenza con regioni del target, per ragioni steriche
- Facilità nel rimuovere i gruppi alchilici da eteroatomi e sostituirli con differenti gruppi alchilici
- Difficoltà nell'alterare la struttura alchilica dello scheletro carbonioso – sintesi completa

# Drug design: ottimizzazione

## Variazione delle unità alchiliche METHYLENE SHUFFLE



- Seconda generazione
- Aumento della selettività
- Lipofilia troppo elevata

- Riduzione della lipofilia
- Migliore attività *in vivo*

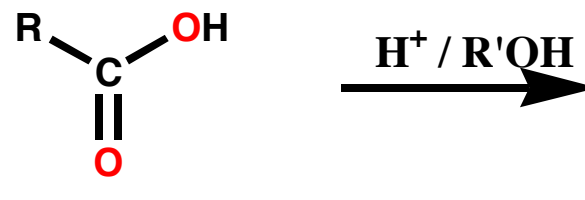


# Drug design: ottimizzazione

## Solubilità e permeabilità di membrana

'Mascheramento' o rimozione di gruppi polari

- Diminuzione della polarità e aumento del carattere idrofobico
- Gruppo polare coinvolto nel legame con il target?
- Gruppi polari non necessari già rimossi (strategia di semplificazione)?
- Profarmaci

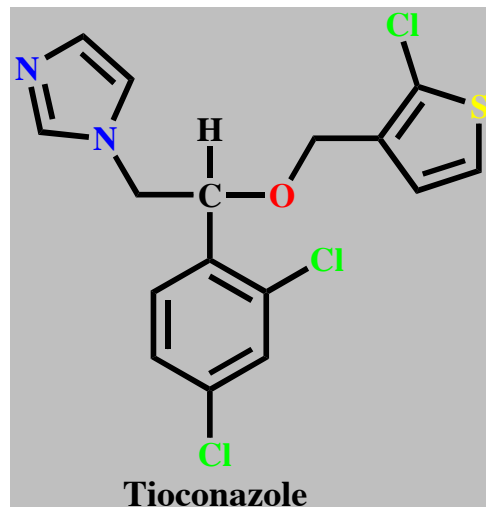


# Drug design: ottimizzazione

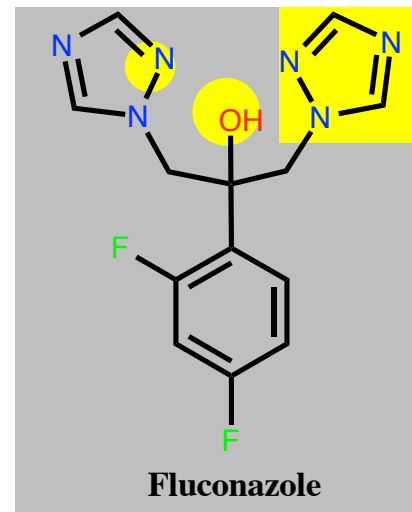
## Solubilità e permeabilità di membrana

### Introduzione di gruppi polari

- Aumento della polarità e diminuzione del carattere idrofobico
- Utile per il targeting i farmaci contro le infezioni intestinali
- Utile per ridurre gli effetti collaterali del sistema nervoso centrale
- Altri effetti collaterali indesiderati



Antifungal agent with poor solubility - skin infections only



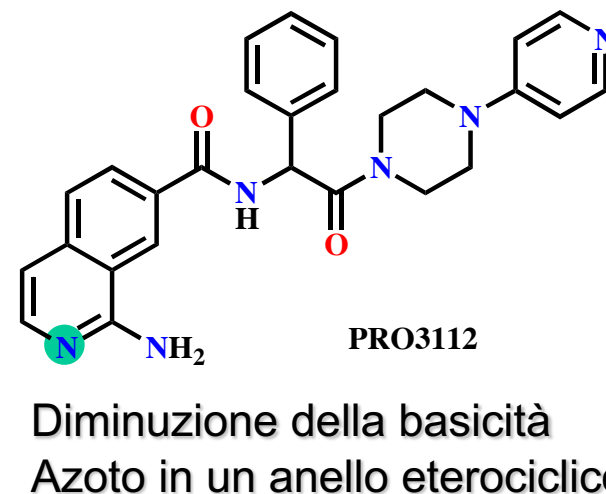
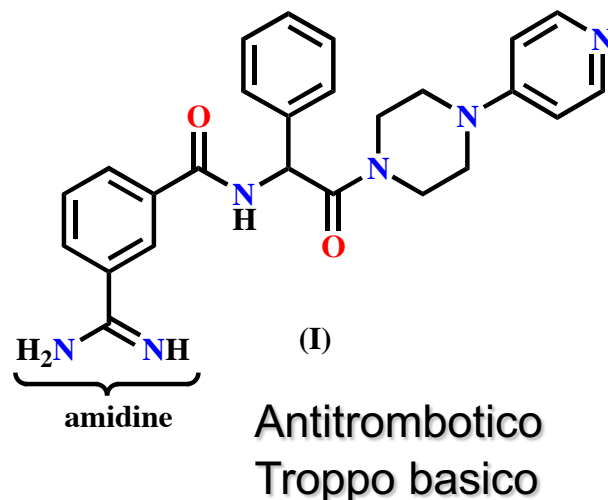
Systemic antifungal agent improved blood solubility

# Drug design: ottimizzazione

## Solubilità e permeabilità di membrana

### Variazioni di $pK_a$

- Variazioni di  $pK_a$ : variazione della percentuale di farmaco ionizzato
- Variazioni dei sostituenti alchilici in azoto amminico
- Variazioni dei sostituenti arilici per influenzare ammine aromatiche o acidi carbossilici aromatici
- Possibili variazioni sulle interazioni di legame



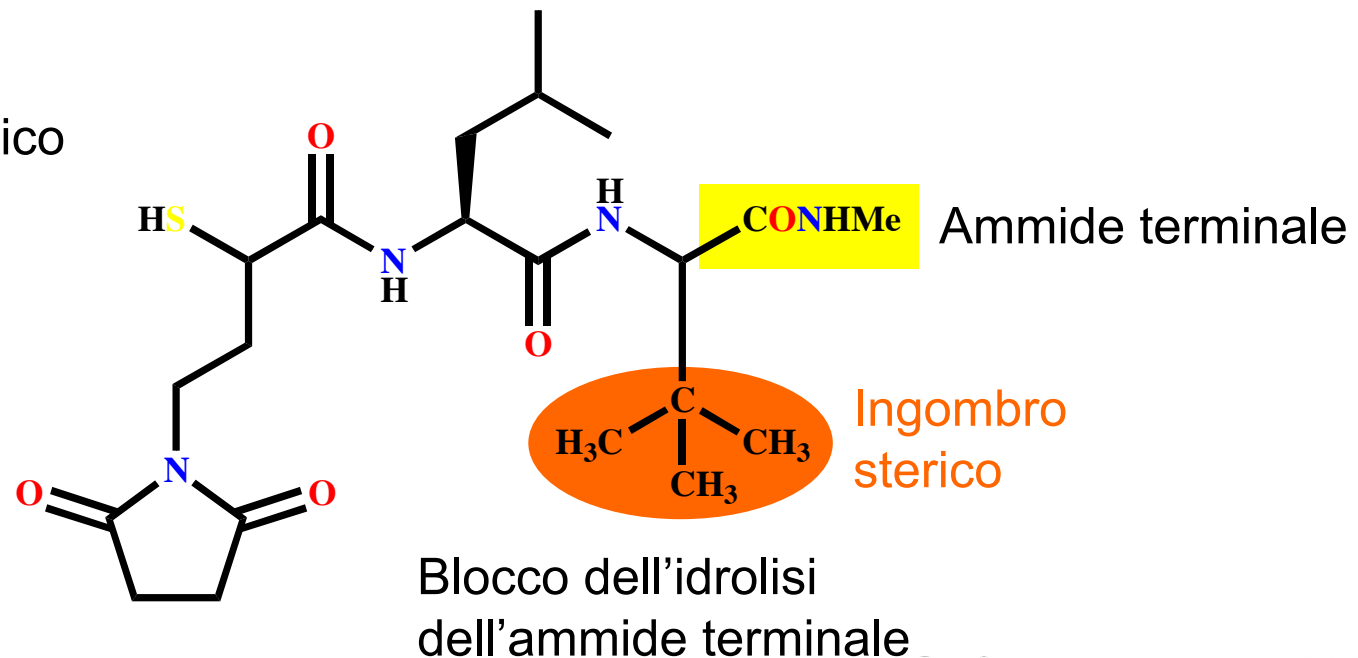
# Drug design: ottimizzazione

## Stabilità

### Shielding sterico

- Usato per aumentare la stabilità chimica e metabolica
- Introduzione di un gruppo ingombrante come scudo
- Protezione di un gruppo funzionale sensibile (es estere) dall'idrolisi
- Ostacolo all'attacco da parte di nucleofili o enzimi

Agente antireumatico  
D1927

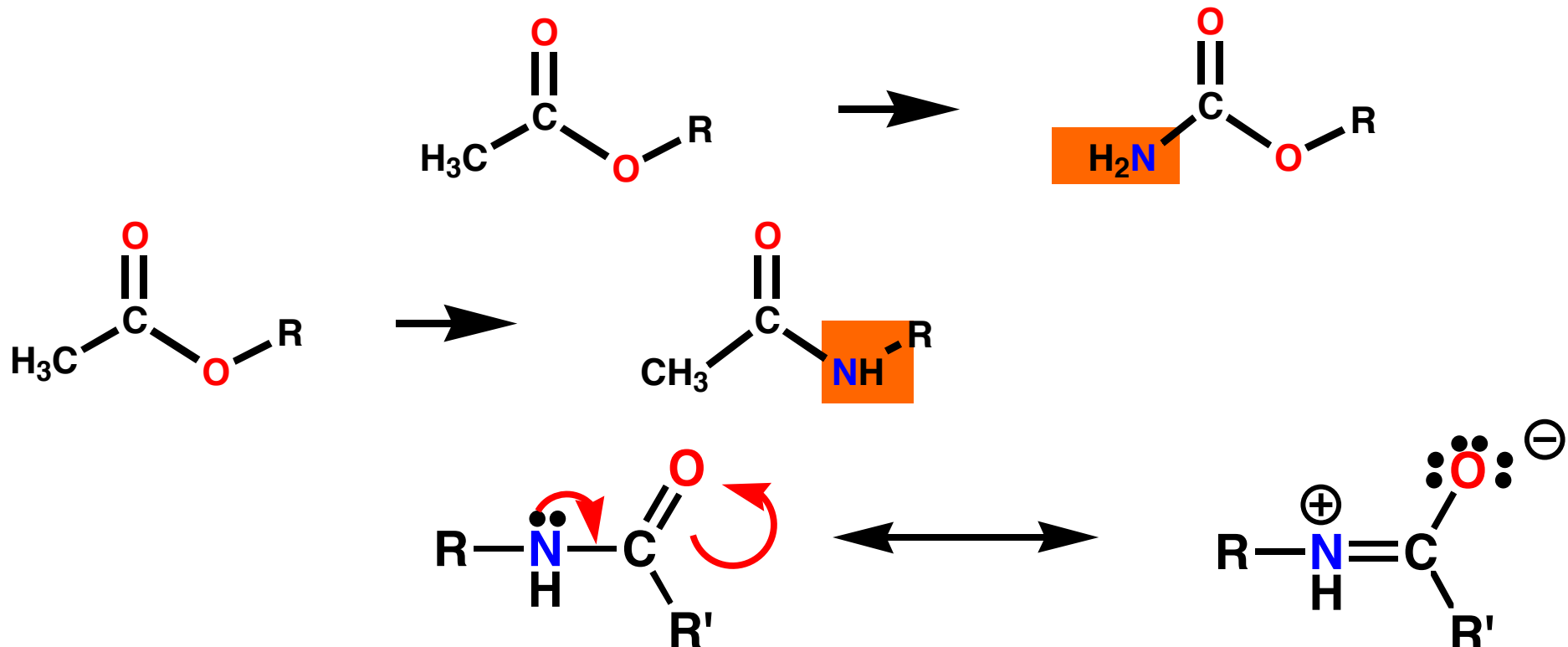


# Drug design: ottimizzazione

## Stabilità

### “Shielding” elettronico

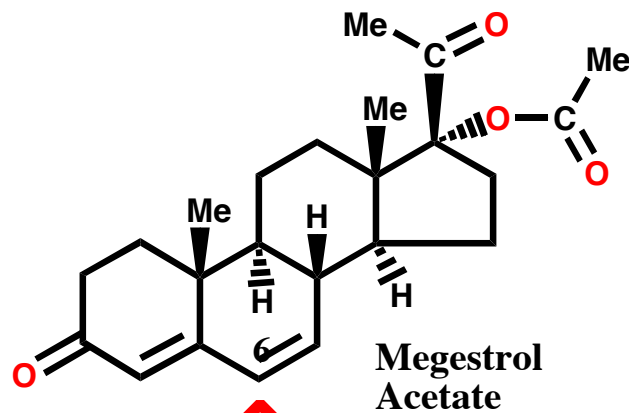
- Utilizzato per stabilizzare gruppi funzionali labili (per esempio esteri)
- Sostituire estere labile con uretano più stabile o ammide
- Azoto alimenta elettroni nel gruppo carbonilico e rende meno reattivi
- Aumenta la stabilità chimica e metabolica



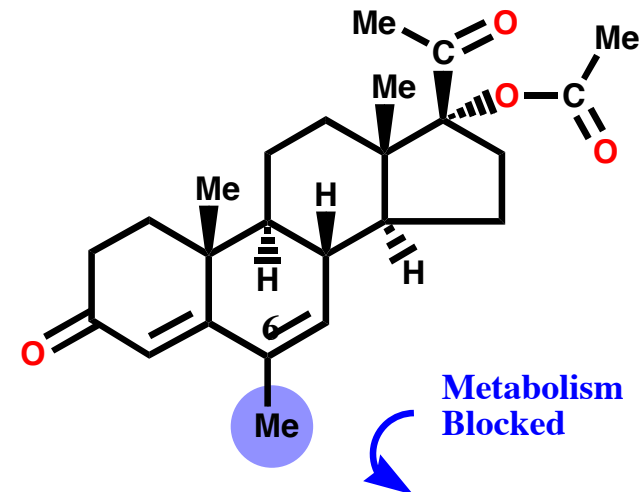
# Drug design: ottimizzazione

## Blocco "metabolico"

- Metabolismo dei farmaci: di solito su siti specifici
- Introduzione in un sito di gruppi in grado di bloccare la reazione
- Aumento della stabilità metabolica e del tempo di emivita



**Metabolic  
Oxidation**



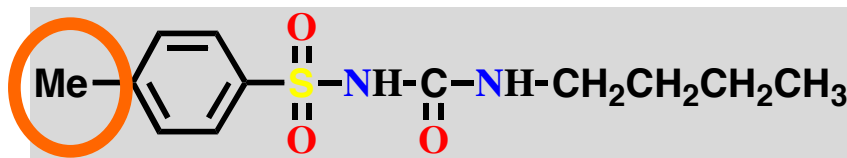
- Contraccettivo orale
- Limitato tempo di emivita

# Drug design: ottimizzazione

## Blocco "metabolico"

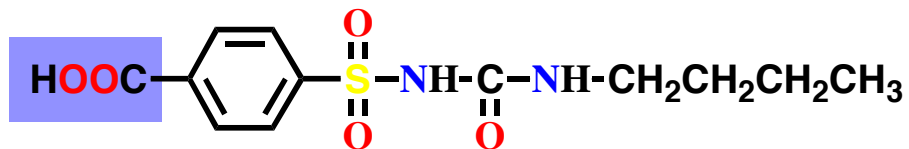
- Rimozione di gruppi suscettibili all'attacco metabolico o loro rimpiazzo con gruppi metabolicamente stabili (i.e. modificazione della tolbutamide)

Susceptible group



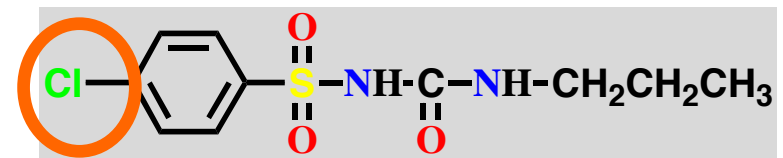
TOLBUTAMIDE

Metabolism ↓



Rapidly excreted - short lifetime

Unsusceptible group



CLORPROPAMIDE

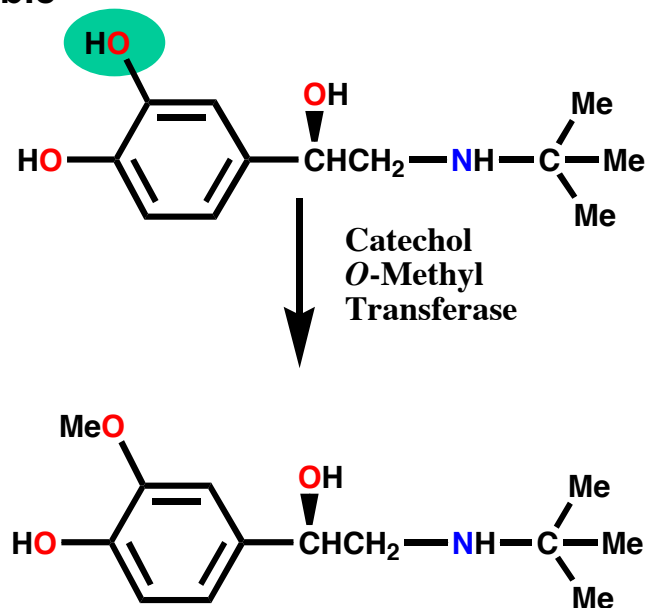
Metabolism ↓

# Drug design: ottimizzazione

## Blocco "metabolico"

- Spostamento della sua posizione per renderlo irriconoscibile all'enzima metabolico
- Utilizzato se il gruppo metabolicamente suscettibile è importante per il legame
- Riconoscibile dal target

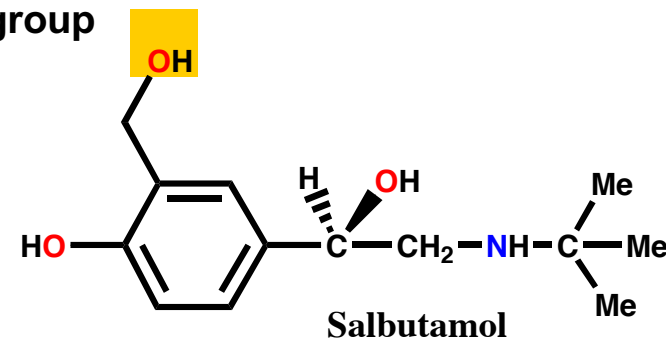
Susceptible group



Inactive

Shift  
Group  
→

Unsusceptible group



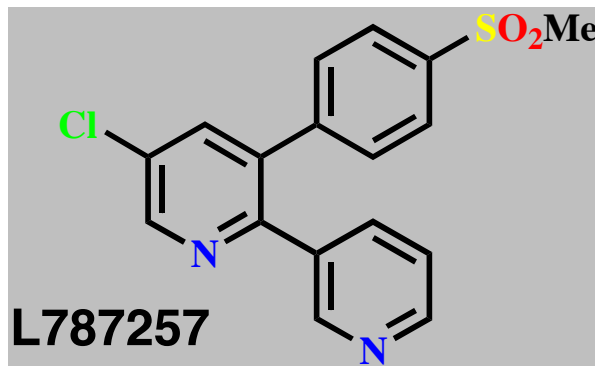


# Drug design: ottimizzazione

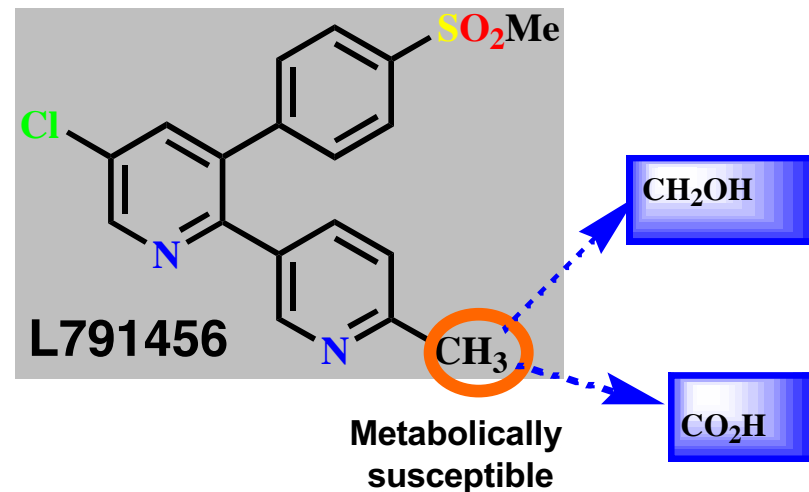
## “Induzione” della metabolizzazione

- Utilizzato per diminuire la stabilità metabolica e il tempo di emivita
- Utilizzato per i farmaci escreti troppo lentamente, con effetti collaterali
- Aggiunta di gruppi noti per essere suscettibili alle reazioni di fase I o Fase II

### Anti-arthritic agents

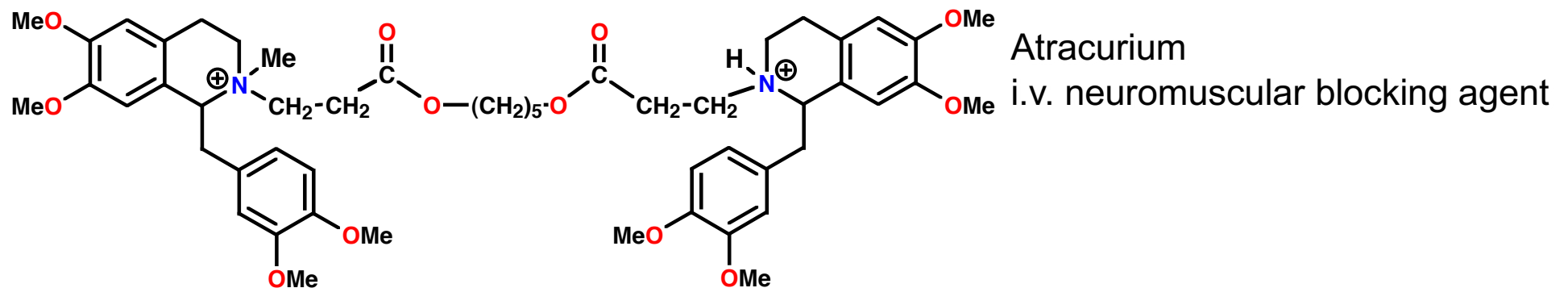


Resistant to metabolism  
Excessively long half life



# Drug design: ottimizzazione

## “Induzione” della metabolizzazione



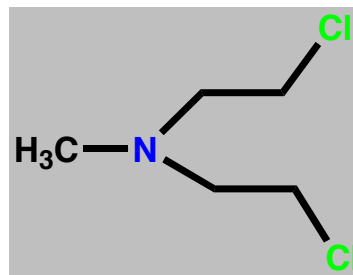
- Stabile a pH acido, instabile al pH del sangue (leggermente alcalino)
- Eliminazione di Hofmann con breve tempo di emivita
- Livelli di dosaggio precisi in fase operatorio
- Tempi di recupero rapidi dopo l'intervento chirurgico

# Drug targeting

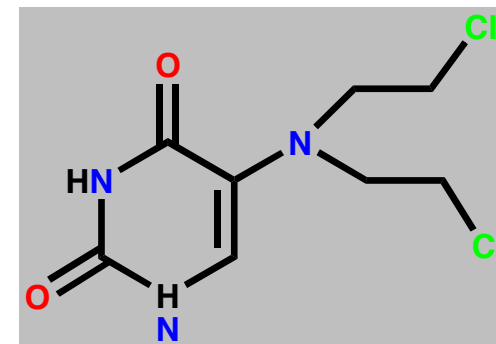
## Uso di building block biosintetici

- Farmaco trasportato nelle cellule da proteine di trasporto di building block naturali (amminoacidi o basi puriniche e pirimidiniche)
- Aumento della selettività dei farmaci per le cellule bersaglio e riduzione della tossicità nelle altre cellule

- **Farmaci antitumorali**



**Agente alchilante non selettivo**  
**Tossico**



**Mostarda uracile**

- Gruppo alchilante legato all'uracile
- Cellule tumorali: maggiore uptake di basi
- Farmaco concentrato nelle cellule tumorali – **Tattica del cavallo di Troia**

# Drug targeting

## Uso di anticorpi monoclonali

- Utili per il targeting di farmaci antitumorali
- Identificazione di un antigene sovra-espresso nei tessuti tumorali
- Clonazione dell'anticorpo monoclonale per lo specifico antigene
- Coniugazione del farmaco all'anticorpo monoclonale
- Riconoscimento selettivo anticorpo/antigene a livello di cellule tumorali
- Farmaco rilasciato alla cellula tumorale

Utile come agenti di targeting anche per sistemi di drug delivery

# Drug targeting

## Infezioni intestinali

- Elevata polarità o ionizzazione
- Composti troppo polari per attraversare la parete intestinale
- Aumento della concentrazione nel sito d'infezione
- Es: solfonammidi

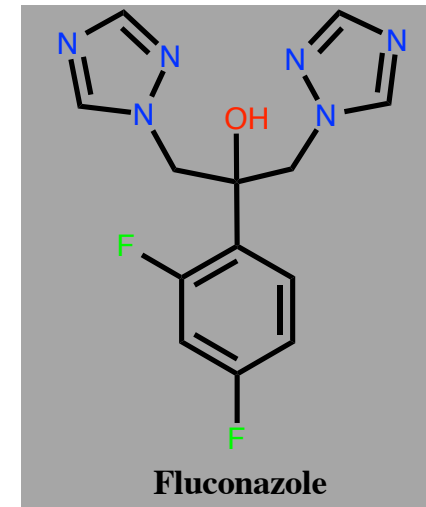
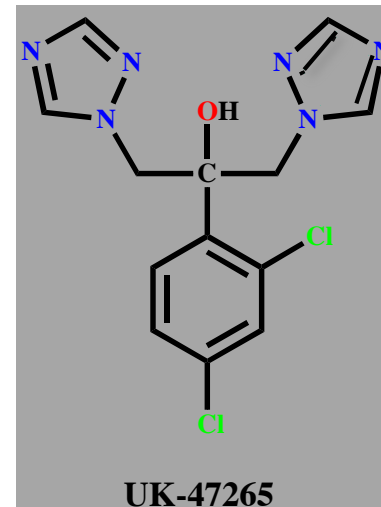
## Sistema periferico vs CNS

- Aumento della polarità del farmaco
- Minore capacità di attraversare la BBB

# Drug design: ottimizzazione

## Diminuzione della tossicità

- Tossicità spesso dovuta a specifici gruppi funzionali
- Rimozione o sostituzione di gruppi funzionali noti per essere tossici
  - gruppi nitro aromatici
  - ammine aromatiche
  - bromo-areni
  - idrazine
  - gruppi polialogenati
  - idrossilammine
- Variazione dei sostituenti
- Variazione della posizione dei sostituenti

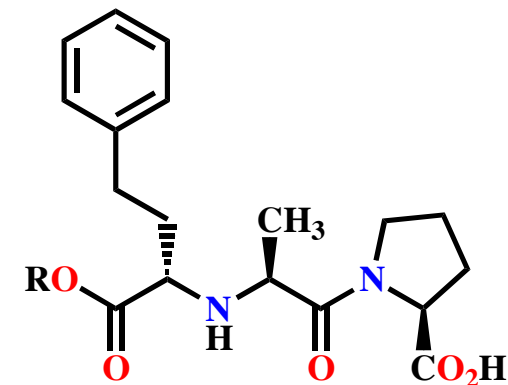


Variazione dei sostituenti  
Minore tossicità

# Profarmaci

- **Composti inattivi** che sono convertiti in composti attivi nell'organismo
- Aumento della permeabilità membranaria
- Prolungamento dell'attività
- Mascheramento di effetti tossici e collaterali
- Variazione della solubilità
- Drug targeting
- Aumento della stabilità chimica
- 'Sleeping agents'

## Esteri

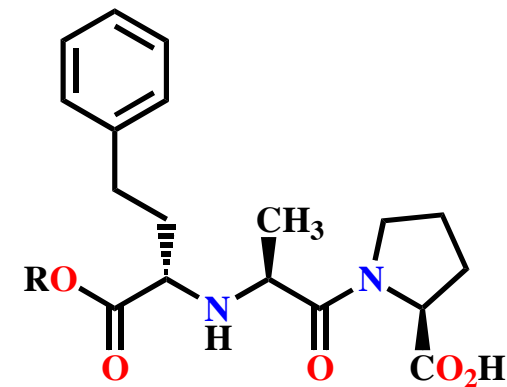


**R=Et Enalapril**  
**R=H Enalaprilit**

# Profarmaci

## Esteri

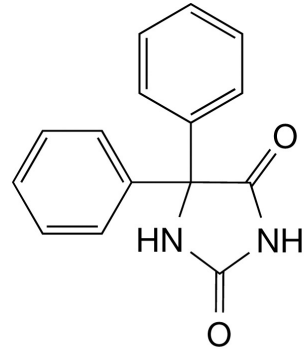
- Usato per mascherare acidi carbossilici polari e ionizzabili
- Idrolizzato nel sangue dalle esterasi
- Usato quando è necessario un acido carbossilico per legare il target
- Gruppo uscente (alcool) idealmente **non tossico**
- **Gruppi elettron-attrattori** aumentano la velocità d'idrolisi



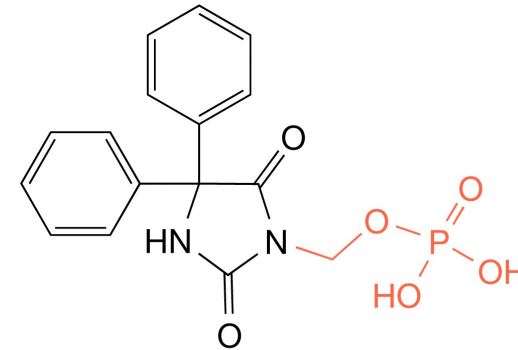
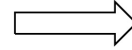
R=Et Enalapril  
R=H Enalaprilit



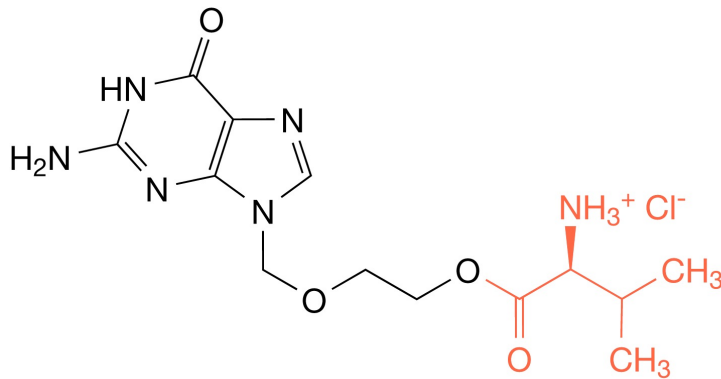
# Profarmaci



Fenoitina



Fosfenoitina

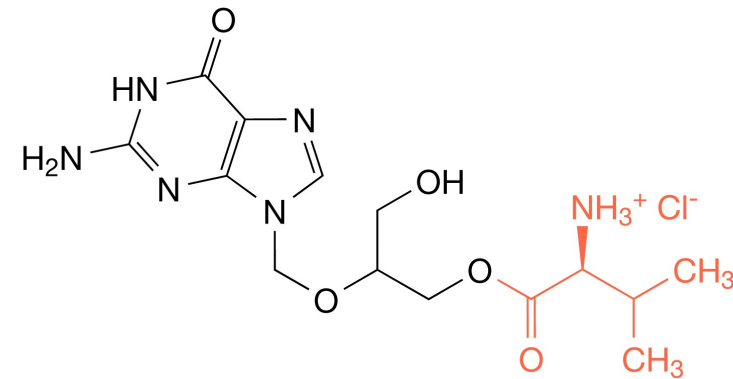


Valaciclovir

Substrato di hPEPT1

Biodisponibilità orale: 54%

Biodisponibilità orale (aciclovir): 12-20%



Valganciclovir

Substrato di hPEPT1

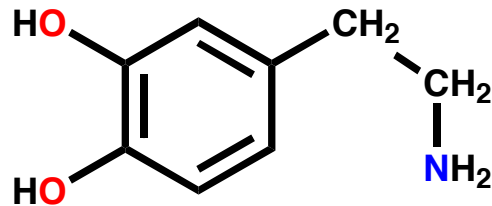
Biodisponibilità orale: 61%

Biodisponibilità orale (ganciclovir): 6%

# Profarmaci

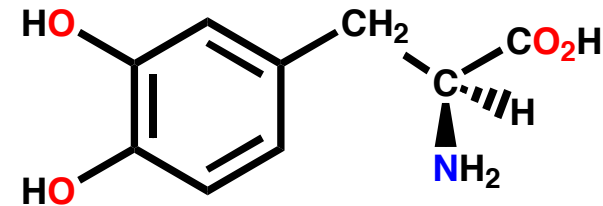
## Strategia del cavallo di Troia

- Profarmaco progettato per imitare un building block biosintetico
- Trasportato attraverso le membrane cellulari da proteine di trasporto



### Dopamina

- Trattamento nel morbo di Parkinson
- Troppo polare per attraversare le membrane cellulari e la BBB

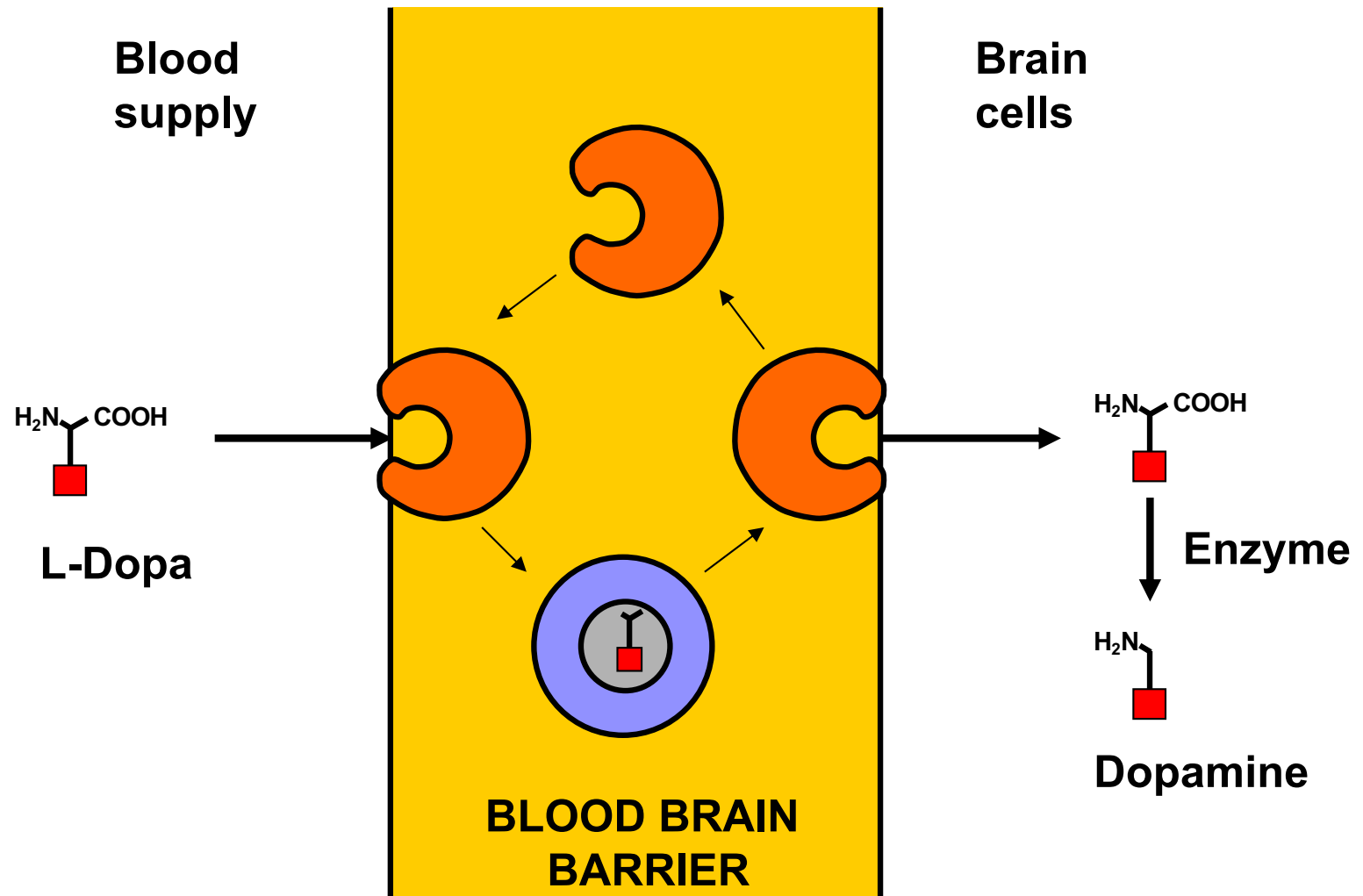


### Levodopa

- Amminoacido più polare
- Attraversamento delle membrane cellulari con proteine di trasporto degli amminoacidi
- Decarbossilata nelle cellule a dopamina

# Profarmaci

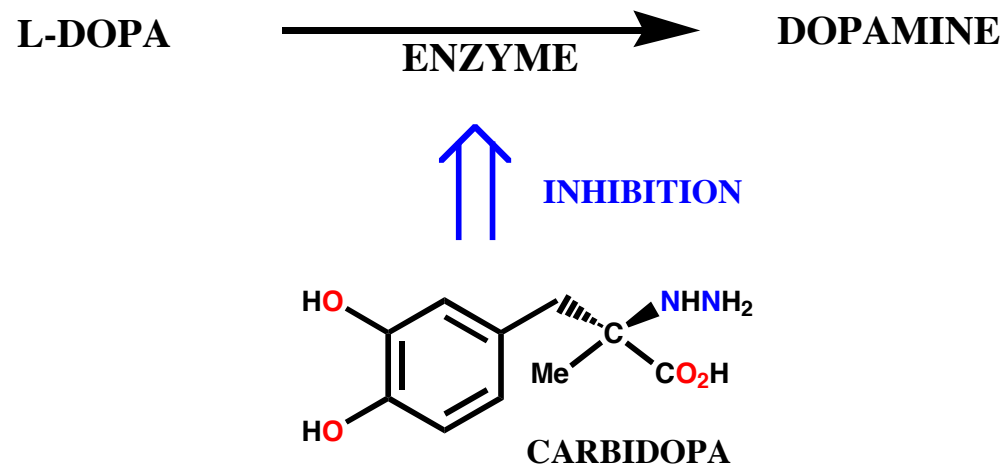
## Strategia del cavallo di Troia



# Farmaci “sentinella”

Farmaco somministrato per ‘proteggere’ un altro farmaco

## Strategia del cavallo di Troia



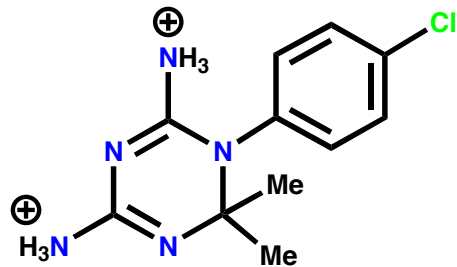
### Carbidopa

- Protezione dell'L-Dopa
- Inibizione dell'enzima decarbossilasi a livello di circolo periferico
- Polare → non attraversa la barriera emato-encefalica
- NO effetto sulla decarbossilazione di L-Dopa nel SNC
- Diminuzione della dose di L-dopa da somministrare - meno effetti collaterali

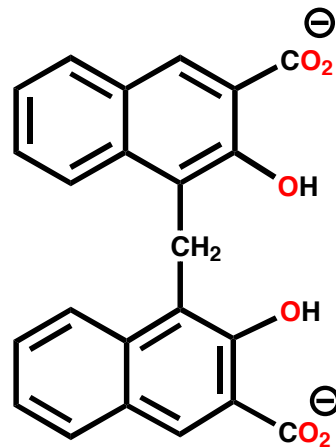
# Profarmaci

## Prolungamento dell'attività

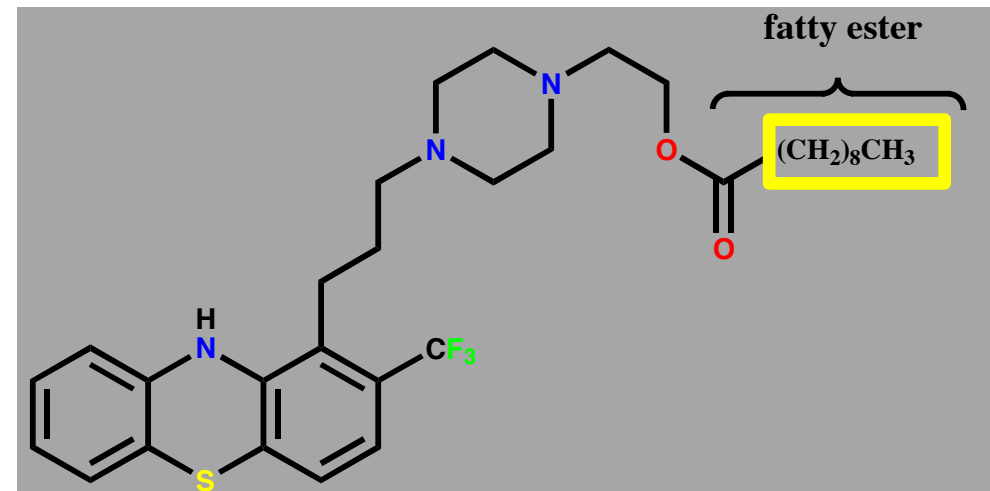
- Aumento della concentrazione dei tessuti lipidici
- Lenta rimozione della porzione idrofobica
- Lento rilascio in circolo



Cycloguanil



Pamoate



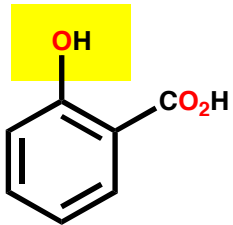
Flufenazina (antipsicotico)

- Somministrazione per iniezione intramuscolare
- Concentrata nel tessuto adiposo
- Lento rilasciato in circolo
- Rapidamente idrolizzata a livello ematico

# Profarmaci

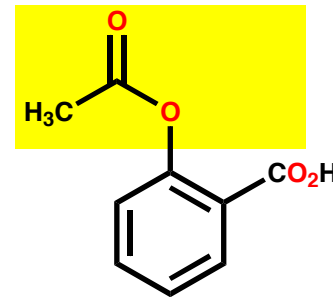
## Diminuzione di tossicità ed effetti collaterali

- Mascheramento dei gruppi responsabili di tossicità/effetti collaterali
- Strategia da usare quando i gruppi sono indispensabili per l'attività



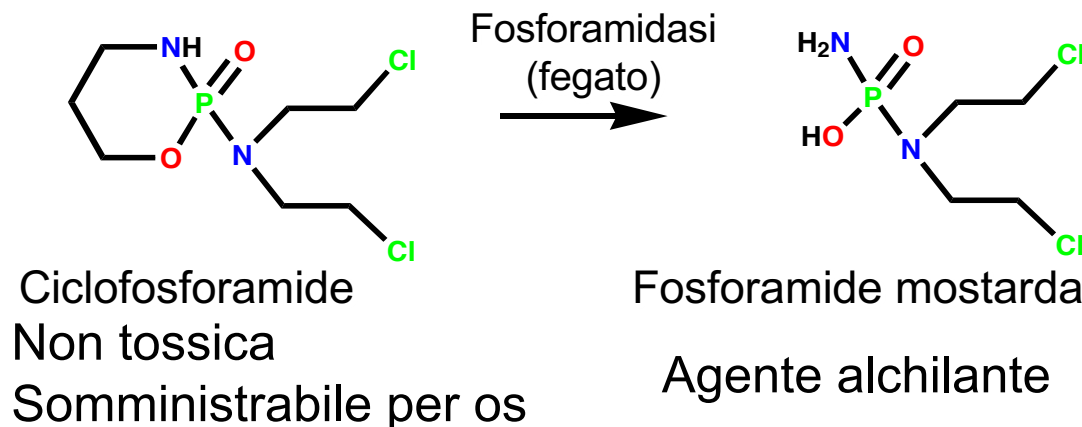
Acido Salicilico

- Analgesico
- Causa ulcere gastriche
- Tossicità del fenolo



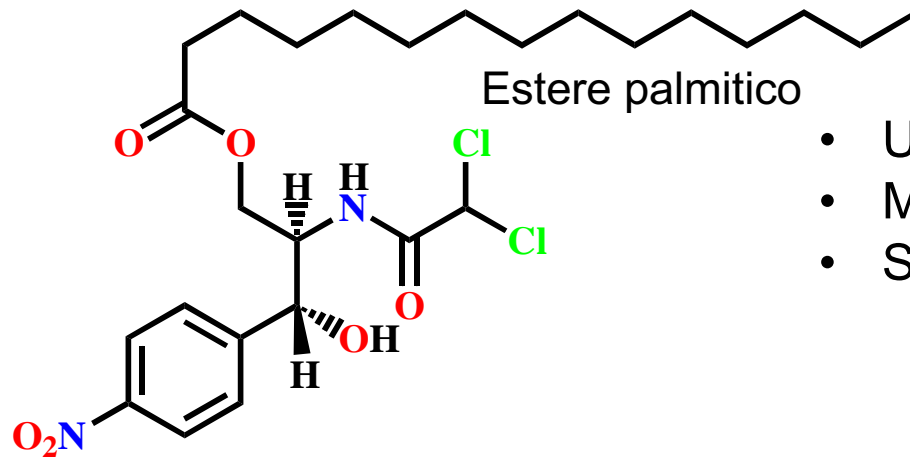
Aspirina

- Fenolo mascherato
- Idrolisi da parte delle esterasi a livello ematico



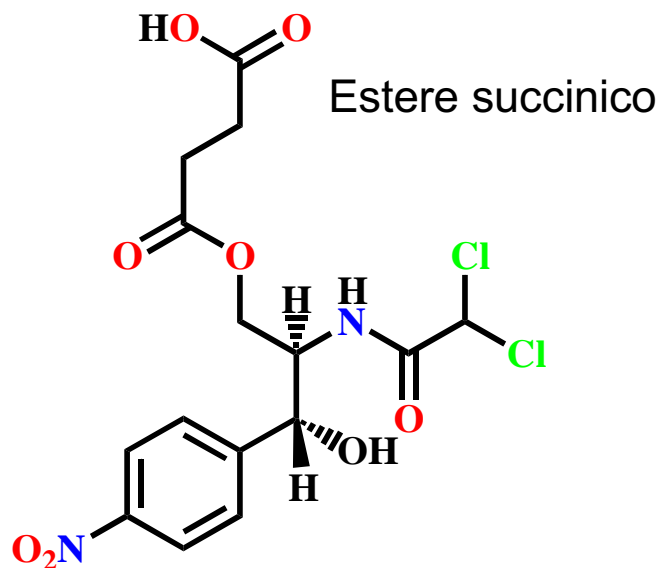
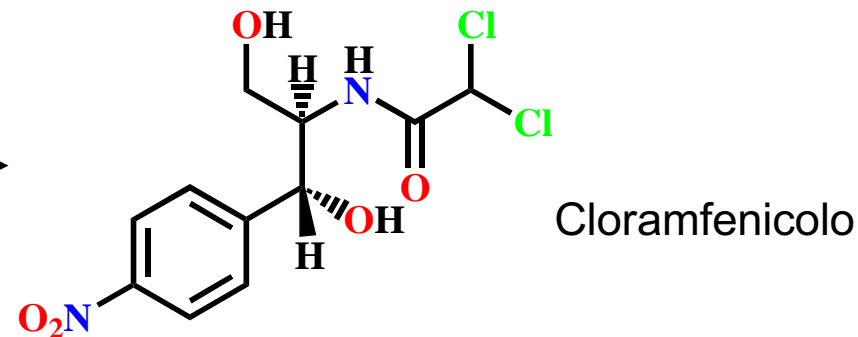
# Profarmaci

## Variazioni di solubilità



- Usato per ridurre la solubilità
- Meno solubile in bocca
- Sapore meno rivoltante

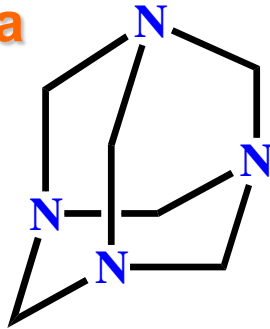
Esterase



- Spesso usato per farmaci da somministrare per via endovenosa
- Soluzioni a maggiore concentrazione → volume della dose minore
- Minor dolore nel sito di iniezione

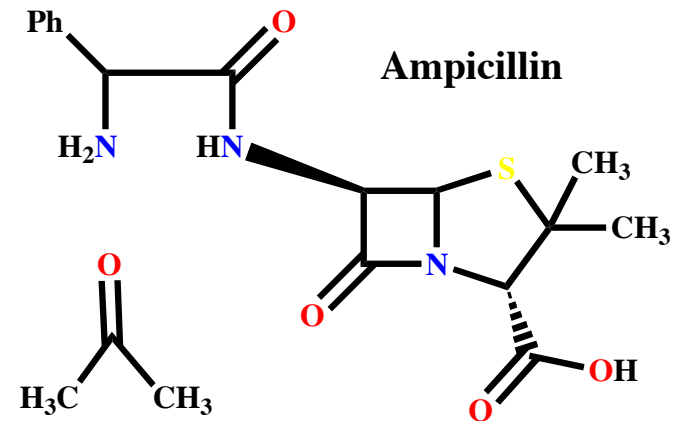
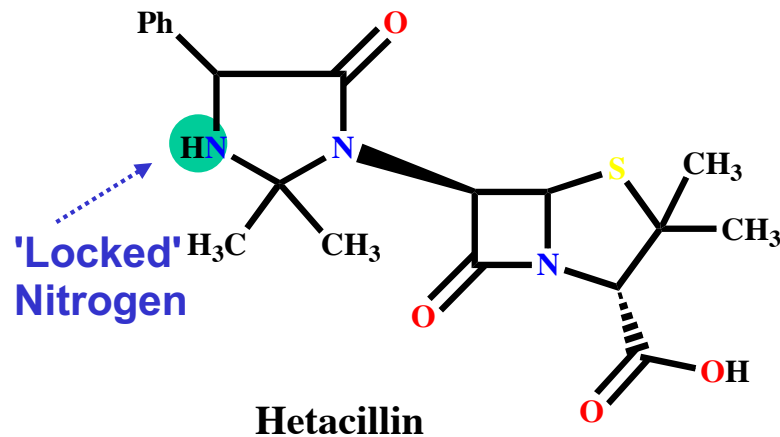
# Profarmaci

## Esammina



- **Stabile** e inattiva a  $\text{pH} > 5$
- Stabile a  $\text{pH}$  ematico
- Utilizzato nelle infezioni urinarie ( $\text{pH} < 5$ )
- Degradato a  $\text{pH} < 5$  a dare formaldeide (agente antibatterico)

## Etacillina $\rightarrow$ ampicillina



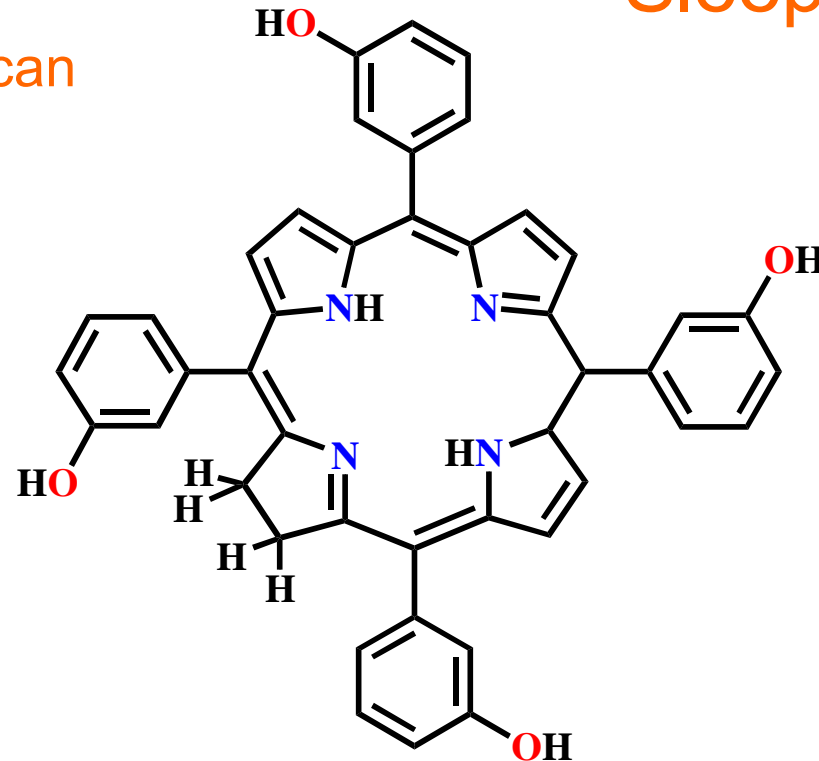
- Ampicillina: chimicamente instabile in soluzione (attacco nucleofilo dell' $\text{NH}_2$  in  $\alpha$  sull'anello  $\beta$ -lattamico)
- Etacillina: azoto bloccato in un eterociclico



# Profarmaci

## Sleeping agents

### Terapia fotodinamica – Foscan



- Inattivo
- Accumulo nelle cellule
- Attivato dalla luce - metodo per colpire le cellule tumorali
- Foscan: fotoeccitato reagisce con l'ossigeno per ROS
- Morte cellulare causata da ossigeno singoletto (e specie reattive dell'ossigeno)

# Combinazione di farmaci

## Combinazioni di farmaci

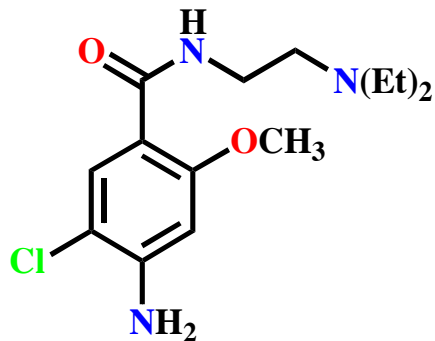
## Sinergismo

Farmaci che hanno un effetto benefico sull'attività o sulle proprietà farmacocinetiche di un altro farmaco

## Localizzazione di un farmaco in un'area target

### Adrenalina e procaina (anestetico locale)

- Adrenalina: vasocostrizione nella zona d'iniezione
- Procaina: localizzata nell'area d'iniezione



Metoclopramide

## Aumento dell'assorbimento

- Antiemetico e gastroprocinetico
- Somministrato con analgesici nel trattamento dell'emicrania
- Aumento della motilità gastrica
- Più rapido assorbimento di analgesici
- Sollievo del dolore più veloce

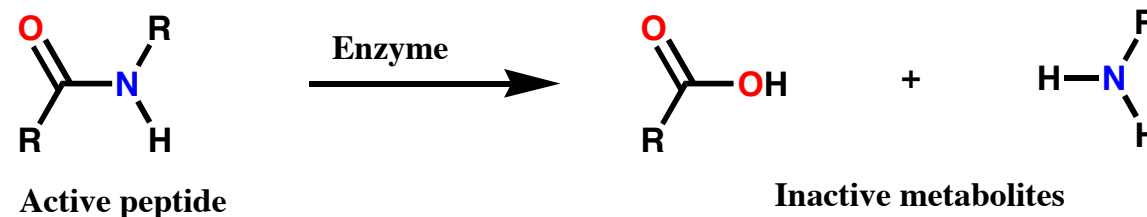
# Farmaci peptidici

- Neurotrasmettitori e ormoni: peptidi e proteine
- Importanti lead compounds nel drug design
- Farmaci risultanti: peptido-mimetici
- Proprietà farmacocinetiche spesso insoddisfacenti
- Facilmente degradati da enzimi digestivi e metabolici
- Scarso assorbimento dal tratto digestivo
- Difficoltà di attraversamento delle membrane cellulari
- Scarsa solubilità in acqua
- Mancanza di attività se somministrati per via orale
- Scarsa biodisponibilità

# Modificazioni peptidiche

- Modificazioni dei composti per renderli meno simili ai peptidi
- Aumentare la resistenza agli enzimi digestivi e metabolici
- Aumentare la solubilità in acqua
- Aumentare l'assorbimento per via orale e la biodisponibilità

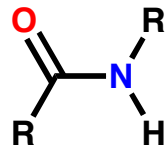
Alcuni legami peptidici sono facilmente soggetti all'idrolisi enzimatica



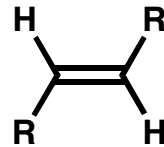
- Sostituzione con un gruppo funzionale stabile
- Gruppo funzionale che imiti le caratteristiche importanti del legame peptidico - bio-isostere
- Planarità
- Legami idrogeno con il target

# Modificazioni peptidiche

## Possibili bioisosteri

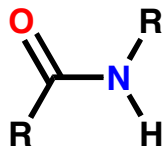


Peptide

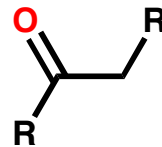


Alkene

- Struttura planare mantenuta
- No legami H

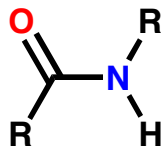


Peptide

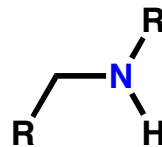


Ketone

- Mantenimento dell'ossigeno carbonilico (HBA)
- No HBD
- Non planare
- Aumento della flessibilità

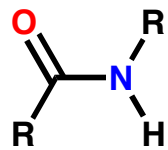


Peptide



Amine

- Mantenimento dell' NH (HBD)
- No HBA
- Non planare
- Aumento della flessibilità



Peptide

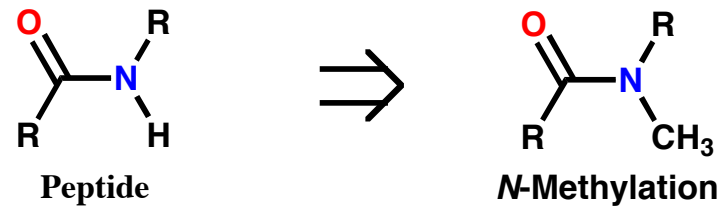


Thioamide

- Struttura planare mantenuta
- Mantenimento dell' NH (HBD)
- No HBA

# Modificazioni peptidiche

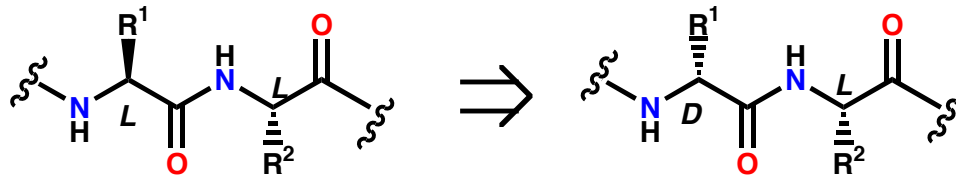
## N-metilazione



- Legame peptidico planare mantenuto
- HBA mantenuto (ossigeno carbonilico)
- Gruppo N-Metile: possibile scudo sterico con blocco di enzimi digestivi e metabolici
- Manca N-H (HBD)
- Dannoso se l'N-H dava interazioni di legame importanti
- Utile se l'N-H era implicato in interazioni con enzimi digestivi o metabolici

# Modificazioni peptidiche

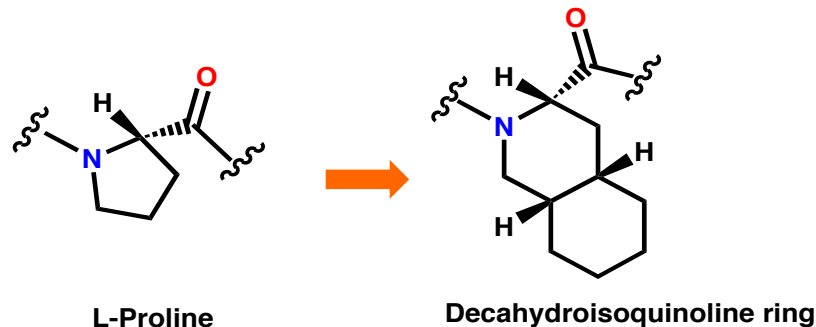
## Inversione di un centro di asimmetria



- Sostituzione di un acido L-amino con un D-amminoacido
- Amminoacido non naturale non riconosciuto dagli enzimi digestivi o metabolici
- Catena laterale o residui in grado di legarsi a tasca di legame  
Stabilizzazione di legami peptidico prossimali suscettibile alla metabolizzazione
- Non sempre in grado di formare il legame con il target

# Modificazioni peptidiche

## Uso di residui non naturali



- Sostituzione di un amminoacido naturale con un residuo non naturale
- Catena laterale non naturale non riconosciuto dagli enzimi digestivi o metabolici
- Progettato in modo da formare importanti interazioni di legame con il target
- Aumento di attività e selettività



# Sviluppo Chimico et al.

# Sviluppo chimico

1. Identificare la malattia bersaglio
2. Identificare il bersaglio farmacologico
3. Stabilire le procedure per testare i composti
4. Trovare il lead compound
5. Relazioni struttura-attività (SAR)
6. Identificare il farmacoforo
7. Drug design – ottimizzazione delle interazioni farmacodinamiche
8. Drug design – ottimizzazione delle proprietà farmacocinetiche
9. Test tossicologici e di safety
10. Sviluppo chimico e produzione
11. Brevettazione e “regulatory affairs”
12. Trials clinici

**Stages 9-11: generalmente sviluppati in parallelo**

# Trials preclinici

## Metabolismo del farmaco

- Identificazione dei metaboliti in test su animali
- Proprietà dei metaboliti

## Tossicologia

- Test *in vivo* e *in vitro* per tossicità acuta e cronica

## Farmacologia

- Selettività d'azione a livello del target

## Formulazione

- Test di stabilità
- Vie di somministrazione e relative formulazioni

# Trials clinici

## Fase 1

- Effettuati su volontari sani
- Serve a stabilire i dosaggi
- Studi di farmacocinetica, incluso il metabolismo del farmaco

## Fase 2

- Effettuati su pazienti
- Studi in cieco o doppio cieco
- Dimostrazione se il farmaco è terapeuticamente utile o meno
- Determinazione delle dosi per il regime terapeutico
- Identificazione degli effetti secondari

# Trials clinici

## Fase 3

- Effettuati su pazienti (numero maggiore)
- Dimostrazione statistica dell'efficacia e della sicurezza del prodotto

---

## Fase 4

- Continuazione degli studi dopo che il farmaco è stato immesso in mercato
- Studi degli effetti a lungo termine nell'uso cronico del farmaco
- Identificazione di effetti collaterali inusuali

# Brevettazione

- Non appena un farmaco potenzialmente utile è identificato
- Prima della sperimentazione preclinica e clinica
- Diversi anni di tutela brevettuale vengono impiegati per i trials
- Impossibile specificare l'esatta struttura che potrebbe raggiungere il mercato
- Brevetto di un gruppo di composti piuttosto che una specifica struttura
- Brevetto del metodo di produzione

## Regulatory affairs

- Farmaco: approvato da organismi di regolamentazione statali
- Food and Drugs Administration (FDA)
- Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
- La corretta tenuta dei registri è essenziale

GLP – Good Laboratory Practice

GMP – Good Manufacturing Practice

GCP – Good Clinical Practice

# Sviluppo Chimico

# Sviluppo chimico

1. Identificare la malattia bersaglio
2. Identificare il bersaglio farmacologico
3. Stabilire le procedure per testare i composti
4. Trovare il lead compound
5. Relazioni struttura-attività (SAR)
6. Identificare il farmacoforo
7. Drug design – ottimizzazione delle interazioni farmacodinamiche
8. Drug design – ottimizzazione delle proprietà farmacocinetiche
9. Test tossicologici e di safety
- 10. Sviluppo chimico e produzione**
11. Brevettazione e “regulatory affairs”
12. Trials clinici

**Stages 9-11: generalmente sviluppati in parallelo**



# Scale up vs sviluppo chimico

- Sintesi di 1 kg per test preclinici (spesso uno scale up della sintesi originale)
- Sintesi di 10 kg per studi tossicologici, formulazione e trials clinici iniziali
- Sintesi di 100 kg per i trials clinici

## Priorità

- Costi
- Sicurezza
- Praticità

## Parametri da considerare

- Reagenti
- Reattivi e intermedi
- Solventi
- Prodotti secondari
- Temperatura
- Promoters
- Procedure
- Parametri fisici

# Scale up

## Solventi alternativi a quelli comunemente utilizzati in lab

- Dimetossietano vs. etere etilico (meno infiammabile, b.p. maggiore e superiore capacità termica)
- t-butil metil etere vs. etere etilico (più economico, più sicuro e non forma perossidi)
- Eptano vs. pentano ed esano (meno infiammabile)
- Acetato di etile vs. solventi clorurati (meno tossico)
- Toluene vs. benzene (meno cancerogeno)
- Xilene vs. benzene (meno cancerogeno)
- Tetraidrofurano vs. diossano (meno cancerogeno)

# Scale up

## Procedure alternative per evitarne alcune poco pratiche, i.e.:

- Raschiare i solidi dai palloni
- Concentrare soluzioni sino a secchezza
- Utilizzo di evaporatori rotanti
- Sistemi di riscaldamento sotto vuoto per essiccare oli
- Cromatografia per la purificazione dei prodotti
- Agenti di essiccazione (per esempio solfato di sodio)
- Aggiunte di reagenti con brevi intervalli di tempo
- Imbuti separatori per lavaggi ed estrazioni

# Sviluppo chimico

- Sintesi di 1 kg per test preclinici (spesso uno scale up della sintesi originale)
- Sintesi di 10 kg per studi tossicologici, formulazione e trials clinici iniziali
- Sintesi di 100 kg per i trials clinici

## Sviluppo di sintesi adatte a produzione su larga scala (sino a 100 kg)

- Ottimizzazione della fase finale di sintesi e delle procedure di purificazione
- **Definizione delle specifiche del prodotto**
- Produzione di un prodotto che supera costantemente le specifiche di purezza
- Produzione di un prodotto di alta qualità, con alte rese, con una sintesi economica ed efficiente
- Sintesi sicura e rispettosa dell'ambiente, con un numero minimo di passaggi

# Sviluppo chimico

Sviluppo di sintesi adatte a produzione su larga scala (sino a 100 kg)

- **LO SVILUPPO CHIMICO NON È UN SEMPLICE SCALING UP** della sintesi originale
- Spesso necessarie diverse condizioni di reazione o diverse vie sintetiche
- Periodo necessario per arrivarci: fino a 5 anni
- Necessità di bilanciare gli obiettivi a lungo termine (sviluppo della sintesi in grande scala) con quelli a breve termine (lotti per test preclinici)
- Il prodotto ottenuto dopo l'ottimizzazione dello sviluppo chimico deve soddisfare le stesse specifiche definite nella fase 1

# Sviluppo chimico

Parametri da prendere in considerazione e ottimizzare

- Temperatura
- Tempo di reazione (non più di 15 h)
- Solventi
- Concentrazioni (basse per reazioni esotermiche, alte per accelerare il processo, possibili reazioni secondarie con alta conc)
- Pressione
- Catalizzatori
- Reagente in eccesso (deve essere facilmente rimosso)
- Ordine e velocità di aggiunta dei reagenti
- Reattività dei reagenti
- Rimozione dei prodotti
- Velocità di agitazione
- pH
- Procedure di purificazione

# Sviluppo di processo

Sviluppo di vie sintetiche adatte al sito di produzione, in modo da poter produrre lotti di prodotto in quantità (quintali/tonnellate) con rendimento e purezza costanti

- Minimizzare il numero di step di reazione
- Sintesi convergenti
- Minimo numero di operazioni
- Rischi chimici – Sicurezza
- Rischi di reazione – Sicurezza
- Minimo numero di purificazioni
- Problemi ambientali
- Costo

# Sviluppo di processo

## Sintesi convergenti vs. lineari

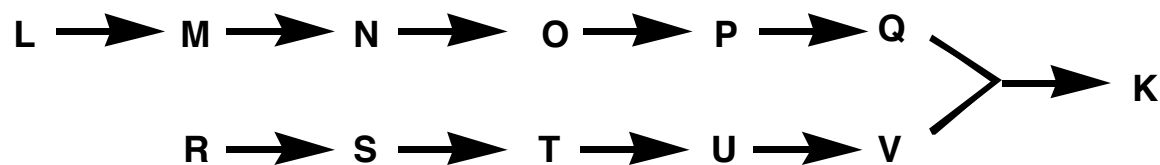
- Prodotto sintetizzate a partire da due “punti”
- Preferibile alla sintesi lineare
- Rese più elevate

### LINEAR SYNTHESIS



Resa complessiva = **10.7%** con 80% di resa di ciascuno step sintetico a partire da A

### CONVERGENT SYNTHESIS



Resa complessiva = 26.2% da L assumendo 80% di resa di ciascuno step sintetico a partire da L

Rispetto a R = **32.8%**



# Sviluppo di processo

- Numero di purificazioni minimo per migliorare la resa complessiva
- Cromatografia spesso impraticabile
- Idealmente, purificazione mediante cristallizzazione del prodotto finale
- Condizioni di cristallizzazione controllate per garantire purezza, forma cristallina e dimensioni riproducibili
- Condizioni di cristallizzazione monitorate (velocità di raffreddamento e velocità di agitazione)
- Cristalli troppo grandi: possono inglobare solvente di cristallizzazione
- Cristalli troppo piccoli: possono intasare i filtri
- Filtrazione a caldo prima della cristallizzazione: effettuata almeno a temperature  $15^{\circ}$  C al di sopra della temperatura di cristallizzazione

# Sviluppo di processo

## Questioni ambientali

- Sostanze chimiche smaltiti in modo sicuro o riciclate
- Solventi riciclati e riutilizzati
- Evitare solventi misti - difficile da riciclare
- Evitare solventi a basso b.p. (difficili da recuperare)
- Acqua: solvente preferito
- Reagenti esausti devono essere resi innocui prima dello smaltimento
- Utilizzo di catalizzatori ove opportuno
- Utilizzo di “green chemistry”, quando possibile (elettrochimica, fotochimica, ultrasuoni, microonde)

# Specifiche

Determinazione delle proprietà e della purezza del prodotto

- Tutti i lotti le partite devono rispettare i limiti delle specifiche prefissati
- Necessario se eventuali lotti non rispettano le specifiche
- Identificazione di eventuali impurezze presenti e la loro fonte
- Identificazione di metodi per eliminare le impurezze o per evitare la loro formazione

## Sorgenti delle impurezze

- Reagenti o reattivi impuri
- Condizioni di reazione
- Ordine di aggiunta dei reagenti
- Problemi legati ai prodotti
- Processo sintetico

# Specifiche

**IMPUREZZE:** punto di fusione, colore della soluzione, granulometria, polimorfismo, pH, purezza chimica e stereochimica

- Le impurezze presenti devono essere identificate e quantificate
- Solventi residui presenti devono essere identificati e quantificati
- Determinazione dei limiti accettabili di impurezze e solventi
- Limiti accettabili: dipendono tossicità (etanolo 2%, metanolo 0.05%)
- Impurezze cancerogene devono essere assenti
- Composti cancerogeni non devono essere usati nella fase finale della sintesi