



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE**
hic sunt futura



MAZA – Nuovi metodi per azamacrocicli

Progetto Standard finanziato da POR FESR FVG 2014-2020 con Bando 1489/2017

Asse 1- Attività 1.3.b. - Smart Health



Tecnologie e processi per la preparazione di principi attivi farmaceutici e mezzi di contrasto diagnostici richiedono un costante adattamento tecnologico per soddisfare le sempre crescenti richieste di qualità, sicurezza, affidabilità e compatibilità ambientale. Il complesso industriale di Torviscosa è sempre stato caratterizzato da un'elevata capacità tecnologica in campo chimico. A partire dall'insediamento di Bracco-Spin nello stabilimento, le competenze interne esistenti, oltre a quelle che la rete universitaria regionale è in grado di offrire sono stati orientate anche alle applicazioni mediche e farmaceutiche.

I mezzi di contrasto sono lo strumento principale che consente un'immagine chiara e facilmente interpretabile nella diagnostica NMR. I principali agenti di contrasto utilizzati nella diagnostica della risonanza magnetica nucleare usano i poli-aza-macrocicli come leganti del gadolinio che di questi agenti è il componente principale. Nonostante questa centralità e l'impressionante mole di studi che sono stati condotti sulla loro preparazione, non è attualmente disponibile un metodo sintetico che rispetti pienamente i requisiti richiesti. D'altra parte, le recenti tecnologie, sia di tipo chimico catalitico che di tipo impiantistico, consentono di rivisitare le procedure pubblicate, inserendo miglioramenti tecnologici nella via di sintesi.

L'obiettivo del progetto è introdurre nella sintesi dell'1,4,7,10-tetraazaciclododecano (Ciclene), che è l'intermedio chiave per la preparazione dei mezzi di contrasto NMR (Gadobutrol, Gadoteric Acid e Gadoteridol), le recenti conquiste tecnologiche che alcuni dei partner del progetto hanno sviluppato in diversi campi, in particolare tecniche di alchilazione catalitica di ammine con alcoli (W. Baratta et al., Chem. Eur. J. 2017, 23, 14416) e metodi di reazioni continue (WO2013 / 156.973). Il loro utilizzo nella sintesi di Ciclene può portare ad un processo completamente innovativo rispondendo perfettamente alle esigenze di compatibilità e sostenibilità delle tecnologie farmaceutiche.

Uno dei partner del progetto, Bracco Imaging, è oggi uno dei maggiori produttori mondiali di mezzi di contrasto per NMR, in grado di valorizzare industrialmente i risultati del progetto, con un impatto sostanziale sul sito strategico di Torviscosa.

Il progetto mira a realizzare un processo innovativo per la produzione di Ciclene che soddisfi le seguenti specifiche:

- assicurare il confinamento di reagenti con caratteristiche di tossicità critiche per la sua gestione industriale e per l'uso farmacologico del prodotto finale;

- offrire, rispetto ai metodi già in uso, migliori efficienze atomiche e, di conseguenza, minori impatti ambientali grazie ad un ridotto rapporto tra quantità di sottoprodotti da avviare allo smaltimento e quantità di prodotto principale;
- essere in linea con le raccomandazioni operative delle buone pratiche di fabbricazione;
- essere competitivo con i processi alternativi attualmente in uso in termini di costi di produzione.

Caratteristiche innovative e vantaggio competitivo

Gli attuali percorsi sintetici per la preparazione del ciclone partono da materie prime molto semplici, poliammine e amminoalcoli, a basso peso molecolare. Il punto critico risiede nel fatto che per collegarli tra loro per ottenere il ciclo aza è necessario utilizzare enormi quantità di gruppi protettivi che aumentano il peso molecolare degli intermedi di processo, generando grandi quantità di sottoprodotti e richiedendo elevati volumi di reazione. Il risultato economico è che, partendo da prodotti del valore di 10 € / kg, il prodotto finale si colloca nella fascia di circa mille Euro. Inoltre, alcuni intermedi hanno proprietà mutagene, quindi la loro manipolazione è problematica.

Il processo che si vuole mettere a punto dovrebbe superare tali inconvenienti. Un nuovo approccio per governare la selettività della formazione di legami carbonio-azoto dovrebbe ridurre l'uso di gruppi protettivi, evitando la produzione di rifiuti. L'uso sistematico di operazioni continue dovrebbe produrre il caratteristico effetto di "intensificazione del processo" che è uno dei vantaggi offerti da queste tecnologie. Un secondo, importantissimo vantaggio consiste nel fatto che le operazioni continue lavorano in stato stazionario, consentendo una logica di controllo feedforward, che evita la produzione di prodotti "fuori specifica".

I miglioramenti del nuovo processo dovrebbero consentire una riduzione del costo di produzione di Cyclone di circa il 40% rispetto ai processi più comuni industrialmente in funzione. Il risultato potrebbe essere raggiunto solo sviluppando ed ottimizzando un processo di produzione continuo.

La protezione brevettuale della nuova tecnologia dovrebbe assicurare al produttore una posizione di leader di mercato.

I risultati attesi saranno possibili sfruttando la complementarietà delle competenze e delle capacità dei partner del progetto, tutti localizzati in Friuli:

-gli asset analitici del laboratorio Bracco Imaging-CRB, sito nell'area Science Area Park, specializzato nell'analisi strutturale dei mezzi di contrasto;

-l'esperienza dell'Università di Udine, Dipartimenti DI4A e DPIA, nella progettazione di catalizzatori di idrogenazione selettiva;

-la capacità dei ricercatori Serichim nello sviluppo di processi chimici complessi, basati su tecnologie continue.

La realizzazione industriale dei risultati del progetto è ovviamente orientata al complesso industriale di Torviscosa dove si possono valorizzare le sinergie alle imprese operanti nel sito; in particolare i risultati del Progetto MAZA sono inizialmente dedicati al "mercato interno" rappresentate dalle esigenze di Bracco Imaging.