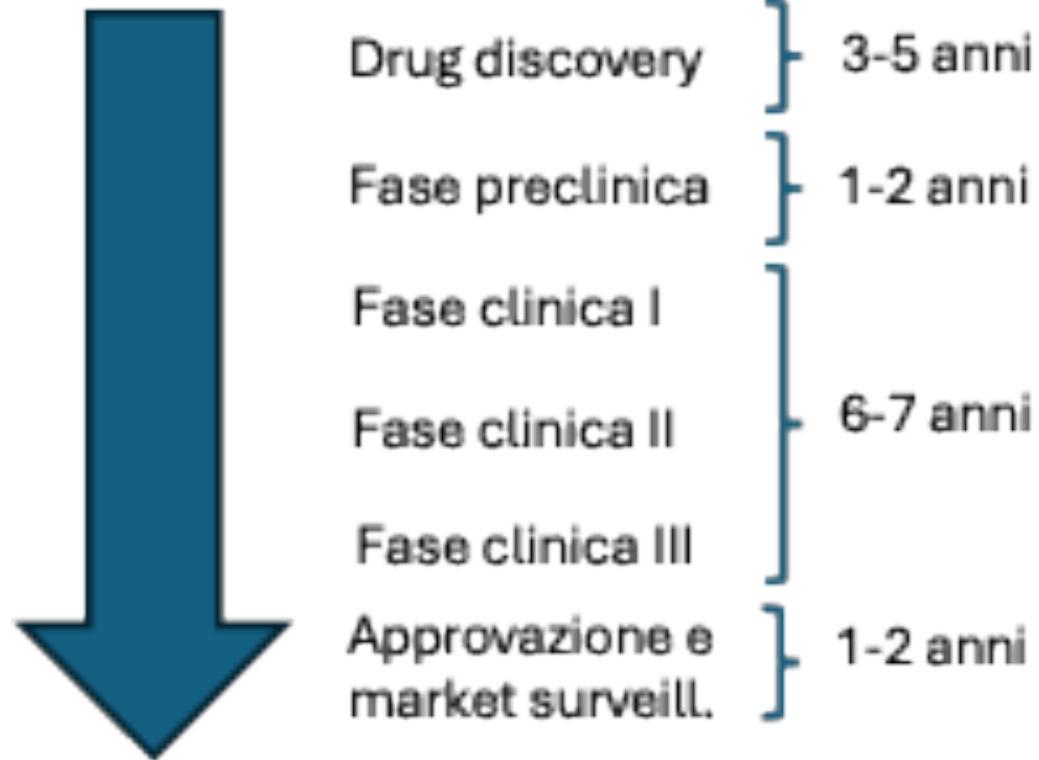


Green Pharmacy: strategie e buone pratiche per una filiera del farmaco sostenibile

Andrea Trabocchi

Università degli Studi di Firenze

Fasi dello sviluppo di un farmaco



Fase	Attività sperimentali	Numero di composti	Quantità totale richiesta
Drug discovery	Libreria & HTS (High-Throughput Screening)	$10^4 - 10^7$ composti	~0,1–10 g (screening accademici) fino a 10–1000 g (screening industriali grandi)
	Hit-to-Lead / Identificazione del Lead	10 – 200 lead candidati	Totale: ~10 g – 10 kg
Fase preclinica	Selezione candidato (tossicologia GLP)	1–5 candidati	Totale: ~0,2 – 2 kg per candidato
	Studi preclinici in vivo	Stessi candidati	Totale: decine → centinaia di grammi (a volte >1 kg)
Fasi cliniche	First-in-Human (Fase I)	1 candidato	Totale: ~0,1 – 10 kg
	Fase II (proof of concept)	1 candidato	Totale: ~1 – 100 kg
	Fase III (studi pivotal)	1 candidato	Totale: decine → migliaia di kg
Approvazione farmaco	Produzione commerciale	1 API approvato	Totale annuale: decine di kg → tonnellate

Regolamenti UE in materia di prodotti chimici



EU CHEMICALS STRATEGY

14 OTTOBRE 2020 - LA COMMISSIONE EUROPEA PUBBLICA UNA STRATEGIA SULLE SOSTANZE CHIMICHE PER LA SOSTENIBILITÀ, NELL'AMBIZIONE DELL'UE DI RAGGIUNGERE UN INQUINAMENTO ZERO.



ZERO POLLUTION ACTION PLAN

12 MAGGIO 2021 - LA COMMISSIONE EUROPEA HA ADOTTATO IL PIANO D'AZIONE DELL'UE: "VERSO UN INQUINAMENTO ZERO PER ARIA, ACQUA E SUOLO", UN OBIETTIVO CHIAVE DEL GREEN DEAL EUROPEO.



REACH REGULATION

CE 1907/2006 - ENTRATO IN VIGORE NEL 2007, SI È EVOLUTO PER RIFLETTERE L'AVANZAMENTO DELLE CONOSCENZE RIGUARDANTI VARIE SOSTANZE CHIMICHE E LE LORO PROPRIETÀ.

Sostenibilità nella ricerca applicata alla scoperta di nuovi farmaci

10 principi applicabili

1. Impatto ecologico-ambientale (benign-by-design)
2. Bisogni medici
3. Chimica verde
4. Intelligenza artificiale e big data
5. Causa primaria della malattia
6. Modelli di rischio e decision-making
7. Biomarcatori e bioinformatica per medicina di precisione
8. Convenienza economica (cost-effective)
9. Processo di scoperta snello (lean discovery process)
10. Ricerca e innovazione responsabile

Descrizione sintetica (rif.: *Medicine in Drug Discovery 12 (2021) 100107*)

- Progettare molecole e processi chimici minimizzando effetti negativi sull'ambiente
- Concentrarsi su farmaci che rispondano a reali esigenze sanitarie
- Applicare tecniche di sintesi sostenibili, riducendo rifiuti, energia e sostanze pericolose.
- Utilizzare AI e analisi di grandi dati per predire efficacia e sicurezza dei farmaci.
- Focalizzarsi sui meccanismi alla base delle patologie per sviluppare terapie mirate.
- Integrare strumenti di valutazione del rischio e supporto alle decisioni per ottimizzare investimenti e sicurezza.
- Impiegare biomarcatori e bioinformatica per progettare farmaci personalizzati ed efficaci.
- Garantire che lo sviluppo dei farmaci sia sostenibile anche dal punto di vista economico.
- Ridurre iterazioni inutili e risorse sprecate, ottimizzando tempi e costi di sviluppo.
- Condurre attività scientifiche e tecnologiche in modo etico, trasparente e sostenibile.

Chimica Verde (green chemistry)

Nel **1998**, Paul Anastas e John Warner formulano 12 principi di chimica verde per rendere la produzione chimica meno dannosa per la natura e per gli esseri umani.

- John Warner, president of the Warner Babcock Institute for Green Chemistry,
- Paul Anastas president of the US Environmental Protection Agency
- *Anastas, P.T.; Warner, J.C. Green Chemistry: Theory and Practice; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1998.*

Secondo l'Agenzia per la protezione ambientale degli Stati Uniti (EPA):

- **“La chimica verde è la progettazione di prodotti e processi chimici che riducono o eliminano l'uso o la generazione di sostanze pericolose. La chimica verde si applica all'intero ciclo di vita di un prodotto chimico, inclusi progettazione, produzione, utilizzo e smaltimento finale.”**

I 12 Principi di Chimica Verde

Descrizione e applicazione in sintesi di farmaci

1. Prevenzione dei rifiuti	Prevenire la formazione di rifiuti piuttosto che trattarli o smaltirli (es. nelle tecniche di purificazione).
2. Economia atomica	Massimizzare l'incorporazione degli atomi dei reagenti nel prodotto finale (es. nella sintesi dei principi attivi, API).
3. Sintesi meno pericolose	Utilizzare reagenti e metodi sintetici che generano minori rischi per operatori e ambiente (es. uso di enzimi e catalizzatori).
4. Progettazione di prodotti più sicuri	I prodotti chimici dovrebbero essere efficaci ma con bassa tossicità (profili ADMET nello sviluppo preclinico di farmaci).
5. Solventi e ausiliari più sicuri	Minimizzare l'uso di solventi o scegliere quelli più sicuri (es. sostituire solventi clorurati con acqua, etanolo, 2-MeTHF).
6. Efficienza energetica	Ridurre il consumo energetico usando condizioni più miti (es. uso di chimica a flusso, fotochimica, catalizzatori).
7. Uso di risorse rinnovabili	Preferire materiali derivati da fonti rinnovabili (es. sintesi di intermedi farmaceutici da precursori derivati da biomasse).
8. Riduzione dei derivatizzanti	Evitare protezioni/deprotezioni e passaggi inutili (progettazione di metodologie sintetiche più rapide ed efficaci).
9. Catalisi	Preferire catalizzatori rispetto a reagenti stechiometrici (in particolare uso di enzimi e organocatalisi).
10. Progettazione per la degradazione	I prodotti devono degradarsi in sostanze innocue (farmaci degradabili per ridurre accumulo nell'ambiente).
11. Monitoraggio in tempo reale	Analitiche in-line per prevenire la formazione di sottoprodoti (monitoraggio IR e RAMAN in sintesi API).
12. Sicurezza intrinseca del processo	Minimizzare rischi di incidenti scegliendo sostanze e condizioni più sicure (eliminazione di reazioni ad alte pressioni e reagenti esplosivi, uso di microreattori a flusso).

Esempio di alcuni parametri in CHIMICA VERDE e significato

Formula

Atom Economy (AE) – quanto efficacemente i reagenti sono incorporati nel prodotto

$$AE (\%) = (\text{Massa molare del prodotto desiderato} / \text{Somma masse molari dei reagenti}) \times 100$$

E-Factor – quantità di rifiuti generati per unità di prodotto (c.a 25-100 per industria farmaceutica)

$$\text{E-Factor} = \text{Massa dei rifiuti totali} / \text{Massa del prodotto}$$

Solvent Intensity (SI) – quantità di solvente richiesta per unità di prodotto

$$SI = \text{Massa dei solventi usati} / \text{Massa del prodotto}$$

Water Intensity (WI) – quantità di acqua richiesta per unità di prodotto

$$WI = \text{Massa (o volume) di acqua usata} / \text{Massa del prodotto}$$

Energy Intensity (EI) – quantità di energia richiesta per produrre un'unità di prodotto

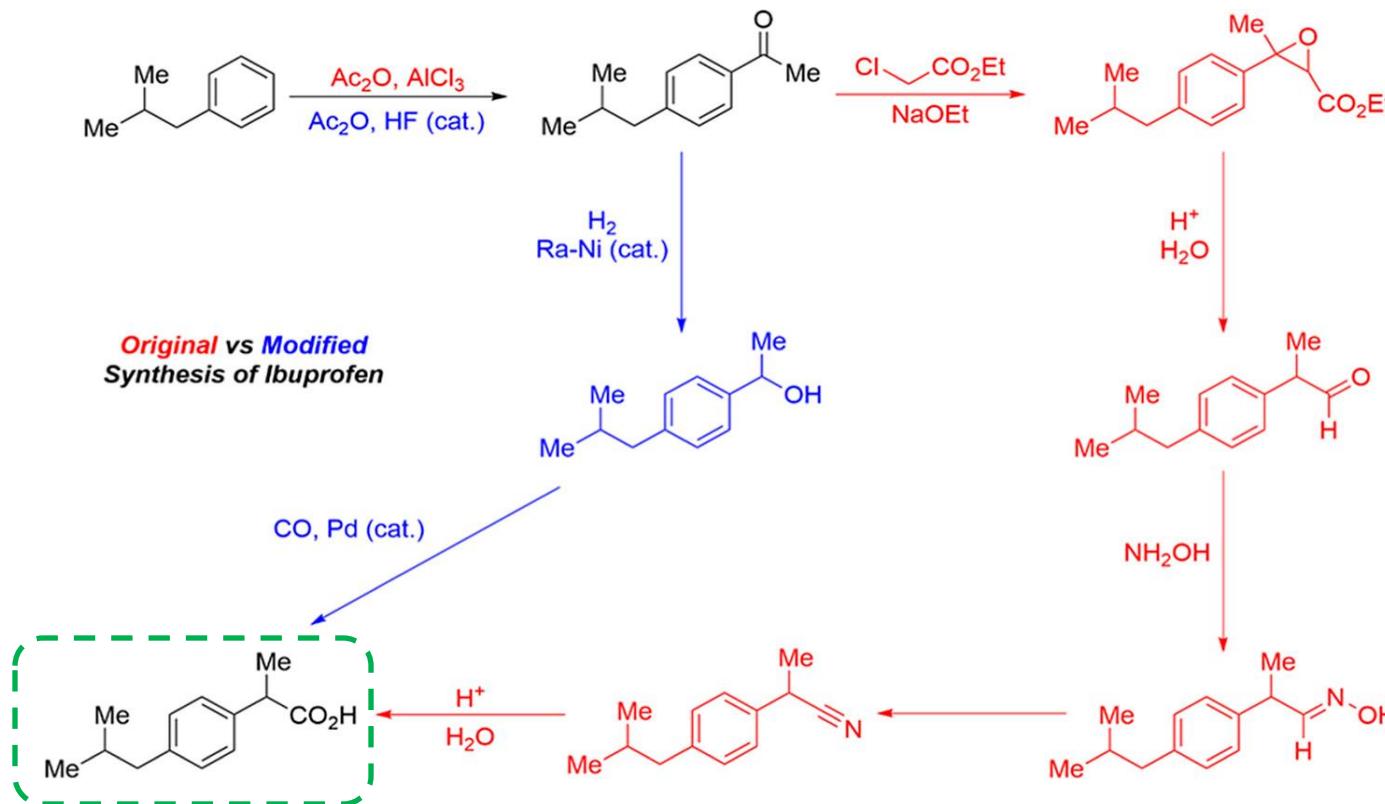
$$EI = \text{Energia consumata} / \text{Massa del prodotto}$$

Ricadute positive della chimica verde nell'industria farmaceutica

Dimensione	Aspetto chiave
Sostenibilità ambientale	Riduzione dell'inquinamento e dei rifiuti (riduzione rifiuti pericolosi e uso di solventi più sicuri).
	Minore consumo di risorse (ridotto uso di materie prime, acqua ed energia)
	Mitigazione del cambiamento climatico (uso di energie rinnovabili)
Sostenibilità sociale	Maggiore sicurezza dei lavoratori (ambienti di lavoro sicuri e riduzione uso di sostanze tossiche)
	Miglioramento della salute pubblica
	Approvvigionamento etico (per evitare danni ambientali e sociali)
Sostenibilità economica	Riduzione dei costi (investimento iniziale maggiore può portare a riduzione di costi per rifiuti, energia e rischi)
	Innovazione e vantaggio competitivo (attrazione di consumatori attenti all'ambiente, stimolo all'innovazione)
	Minore rischio normativo (adeguamento a norme ambientali e minor rischio di sanzioni)
	Valore del brand e attrattività per gli investitori

Esempio: sintesi green e tradizionale dell'ibuprofene

(produzione annuale stimata in c.a 25000 t nel 2024)



Atom Economy: 77% vs 40%

E-factor: 1.7 vs 8.6

Numero di step: 3 vs 6

Impiego di catalizzatori e generazione di sottoprodoti riutilizzabili vs Generazione di Sali inorganici tossici

ACS Sustainable Chem. Eng. 2025, 13, 10268–10284

Conclusioni

La ricerca e sviluppo di farmaci si avvale oggi di principi volti a massimizzare i risultati in ottica di sostenibilità, grazie alle tecnologie moderne delle scienze omiche, delle biotecnologie, e dell'uso di AI

La Chimica Verde (green chemistry) è uno strumento di innovazione nella sostenibilità dei processi chimici di produzione di farmaci nell'ottica di sviluppo sostenibile