Zelena otapala u farmaceutskoj industriji

Dragan, Miro

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:798105

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Miro Dragan

ZELENA OTAPALA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Diplomski rad

Akademska godina:
2016. / 2017.

Mentor:
Prof. dr. sc. Branka Andričić

Split, listopad 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: **Tehnologija sintetičnih lijekova**
Tema rada je prihvaćena na 44. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 19. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i na sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: **Prof. dr. sc. Branka Andričić**
Pomoć pri izradi:

ZELENA OTAPALA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Miro Dragan, 79

Sažetak: Zelena otapala su ekološki neškodljiva otapala s visokim sigurnosnim profilom i niskim potencijalom za incidente. Imaju veliku važnost u zelenoj kemiji čiju okosnicu čini 12 postulata koji za cilj imaju poboljšati klasične kemijske sinteze i proizvodne procese te tako smanjiti štetni utjecaj na okoliš. Klasična otapala kao što su klorirani ugljikovodici i nezasićeni aromatski spojevi su najveći problem u farmaceutskoj industriji jer se upotrebljavaju u velikim količinama i izuzetno nepovoljno utječu na vrijednosti parametara zelene kemije (npr. E faktor, procesni maseni intenzitet, atomska ekonomičnost). Primjeri zelenih otapala su: voda, glicerol, etil-laktat, superkritični ugljikov dioksid, određene ionske kapljevine. Cilj ovog rada bio je proučiti dostupnu stručnu i znanstvenu literaturu te pronaći primjere upotrebe zelenih otapala u farmaceutskoj industriji. Proučene su sinteze sljedećih spojeva: sildenafila, pregabalina, sertralina, 7-aminocefalosporanske kiseline, celekoksiba, kvinaprila, sitagliptina. Uspoređene su sinteze prije i poslije implementacije postulata zelene kemije uključujući upotrebu zelenih otapala. Nakon implementacije zelene kemije u svim primjerima došlo je do izrazitog poboljšanja u ekološkom i sigurnosnom profilu reakcije. Također, promjene u sintezama navedenih farmaceutski aktivnih tvari su se izuzetno povoljno odrazile na vrijednosti parametara zelene kemije. Zelena kemija i zelena otapala su uveli velike promjene u farmaceutskoj industriji i znatno pridonijeli ekologiji i očuvanju okoliša te je povećana sigurnost radnika u farmaceutskim tvornicama. No, usprkos svim pozitivnim pomacima i promjenama, i dalje ima mnogo prostora za napredak, stoga se trebaju nastaviti istraživanja koja će dodatno razviti zelenu kemiju.

Ključne riječi: zelena otapala, zelena kemija, zelena farmacija

Rad sadrži: 50 stranica, 28 slika, 4 tablice, 22 literaturne reference

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Nenad Kuzmanić - predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Ani Radonić - član
3. prof. dr. sc. Branka Andričić - član-mentor

Datum obrane: (2. listopada 2017.)

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area:	Biomedical sciences
Scientific field:	Pharmacy
Course title:	**Technology of synthetic drugs**
Thesis subject	was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 44. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 19. and Faculty Council of School of Medicine.
Mentor:	**Branka Andričić, full prof.**
Technical assistence:	

GREEN SOLVENTS IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Miro Dragan, 79

Summary: Green solvents are ecologically safe solvents with high safety profile and low potential for incidents. They have a large importance in green chemistry whose framework is made up of 12 principles which have a goal to improve classic chemical synthesis, production processes and lower the damaging effect on the environment. Classical solvents like chlorinated hydrocarbons and unsaturated aromatic compounds are the biggest problem in the pharmaceutical industry because they are used in large quantities which very negatively affect the green chemistry metrics (i.e E factor, process mass intensity, atom economy). Examples of green solvents are: water, glycerol, ethyl lactate, supercritical carbon dioxide, certain ionic liquids. The objective of this thesis was to study the available professional and scientific literature and find the examples of green solvents use in pharmaceutical industry. The syntheses of following active pharmaceutical ingredients have been studied: sildenafil, pregabalin, sertraline, 7-aminocephalosporanic acid, celecoxib, quinapril, sitagliptin. The synthesis has been compared before and after implementation of green chemistry principles including the use of green solvents. After the implementation of green chemistry in all examples the significant improvement in ecological and safety profile of the reaction has been accomplished. Also, the changes in synthesis of the mentioned active pharmaceutical ingredients have left very positive results on the green chemistry metrics. Green chemistry and green solvents have brought large changes in the pharmaceutical industry and have significantly contributed to ecology and nature preservation while also improving the safety of workers in pharmaceutical factories. Despite the positive changes, there is still plenty of space left for improvement which should further encourage research of green chemistry.

Key words: green solvents, green chemistry, green pharmacy

Thesis contains: 50 pages, 28 figures, 4 tables, 22 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Nenad Kuzmanić – PhD, full prof.	chair person
2. Ani Radonić – PhD, associate prof.	member
3. Branka Andričić- PhD- full prof.	supervisor

Defence date: (2 October 2017.)

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Ekološki problemi u farmaceutskoj industriji 1
1.2. Postulati zelene kemije 5
1.2.1. Parametri zelene kemije 8
1.3. Zelena otapala 11
1.3.1. Voda 12
1.3.2. Glicerol 13
1.3.3. Etil-laktat 13
1.3.4. Superkritični ugljikov dioksid 13
1.3.5. 2-metiltetrahidrofuran 14
1.3.6. Ionske kapljevine 15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 17
3. METODE 18
4. REZULTATI I RASPRAVA 19
4.1. Sildenafil-citrat (Viagra^{TM}) 19
4.2. Pregabalin 23
4.3. Sertralin 25
4.4. 7-aminocefalosporanska kiselina 28
4.5. Celekoksib 29
4.6. Kvinapril 31
4.7. Sitagliptin 32
4.8. Ostali primjeri 38
5. ZAKLJUČCI 40
6. POPIS CITIRANE LITERATURE 41
7. SAŽETAK 43
8. SUMMARY 44
9. ŽIVOTOPIS 45

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Branki Andričić na pruženoj pomoći, strpljenju i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada

Zahvaljujem mojoj obitelji na beskrajno pruženoj podršci i razumijevanju.

Zahvaljujem mojim prijateljima i kolegama za sve lijepe trenutke u proteklih 5 godina.

1. UVOD

Početkom 20.stoljeća došlo je do značajnog razvoja ekologije. Ecological Society of America (ESA) odmah po osnivanju 1915. godine imalo je za cilj smanjiti eksplotaciju prirodnih resursa i podići svijest o problemu ispušnih plinova. Ekologija se u narednih nekoliko desetljeća počela širiti na mnoge sfere života, pa tako i na kemijsku i farmaceutsku industriju (1). 1962. godine Rachel Carson je izdala knjigu *Tiho Proljeće* u kojoj je istakla štetni učinak kemikalija na okoliš. Knjiga je potakla mnoge znanstvenike na razmišljanje i otvorila put za razvoj zelene kemije. Sedamdestih godina prošlog stoljeća otkriveno je da je dugogodišnje odlaganje kemijskog otpada u Love Canalu u Niagrinim slapovima uzrokovalo veliko onečišćenje vode i tla. Nakon tog događaja mnoge organizacije koje se bave razvojem i okolišem (EPA, OECD) počinju intezivno organizirati sastanke i kongrese kako bi u budućnosti spriječili zagađenja okoliša. Kemijske katastrofe koje su u drugoj polovici 20. stoljeća potresle svijet otvorile su brojna sigurnosna pitanja u kemijskoj industriji; Minamata zaljev (otpuštanje metilžive u zaljev, 1784 smrtno stradalih i preko 10000 oboljelih), Flixborough 1974. (curenje cikloheksana, 28 smrtno stradalih), Seveso 1976. (eksplozija tvornice koja je dovela do oslobađanja dioksina), Bhopal 1984. (eksplozija u tvornici uzrokovala je oslobađanje metilizocijanata, preko 10000 smrtno stradalih i preko 500000 otrovanih). Krajem 20. stoljeća dolazi do sve većih promjena u zakonskim regulativama (npr. Seveso direktive nastale nakon katastrofe u Sevesu u kojima se postavljaju zahtjevi za većom sigurnosti u kemijskoj industriji), uvodi se pojam zelena kemija i objavljuju se brojni radovi na tu temu. Posebno je važna knjiga *Zelena Kemija: Teorija i Praksa* koju su 1998. godine objavili Paul Anastas i John C. Warner, te u njoj naveli 12 postulata zelene kemije. Današnja kemijska i farmaceutska industrija su mnogo napredovale po pitanju zaštite okoliša, no i dalje ima mnogo prostora za napredak. Posebno su kritične Indija i Kina gdje stotine milijuna ljudi ima zdravstvene posljedice zbog loše zakonske regulative (2)(3).

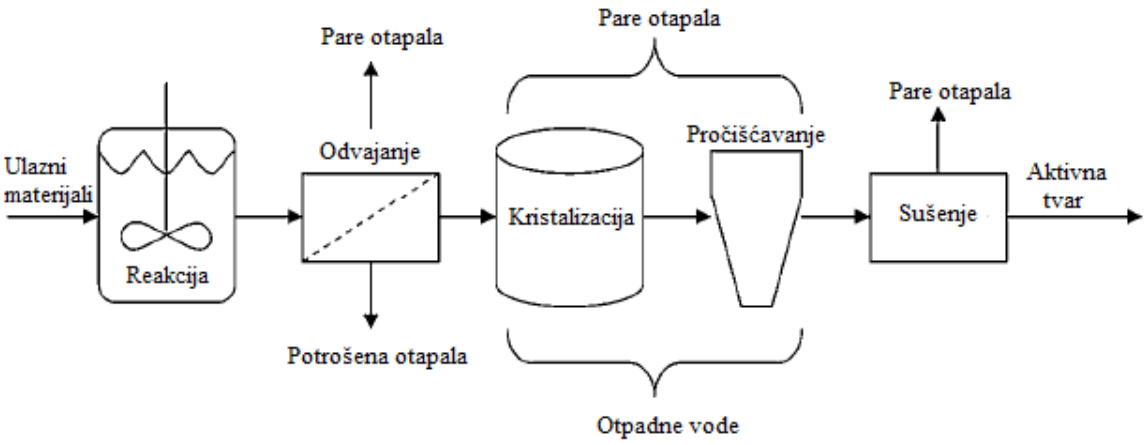
1.1. Ekološki problemi u farmaceutskoj industriji

Jedan od najvećih pokazatelja štetnog utjecaja na okoliš u farmaceutskoj industriji je visoki E faktor koji opisuje omjer mase otpada i mase željenog produkta. U usporedbi s drugim industrijama farmaceutska industrija ima dosta viši E faktor što znači da nastaje mnogo više otpada nego željenog produkta (Tablica 1.) (4).

Tablica 1. Vrijednosti E faktora različitih industrija

Industrija	Količina proizvoda / t god.	E faktor
Industrija nafte	10^6 - 10^8	< 0,1
Industrija visokotonažnih kemikalija	10^4 - 10^6	1-5
Industrija finih kemikalija	10^2 - 10^4	5-50
Farmaceutska industrija	10 - 10^3	25-100

Na slici 1 prikazan je tipičan farmaceutski proizvodni proces. Najčešće se radi o višestupanjskim reakcijama sinteze nakon kojih produkt mora biti podvrgnut nizu separacijskih koraka i ispiranja (npr. ekstrakcija, dekantacija, filtracija) u kojima se troši velika količina otapala. Nakon separacije vrši se kristalizacija gdje se odvaja gotova sva količina otapala upotrebljena u prethodnim koracima i stvara otpad. Na kraju se vrši pročišćavanje i sušenje pri čemu se stvara manja količina otpadnih otapala. Nakon što se dobije farmaceutski aktivna tvar kreće oblikovanje u konačni proizvod, no u ovom koraku se koristi mala količina otapala (5).



Slika 1. Tipičan farmaceutski proizvodni proces

Najveći problem stvaraju upravo otapala koja doprinose visokoj vrijednosti E faktora zbog svoje ekološke štetnosti. I dalje se koriste mnoga otapala za koje postoje čvrste preporuke za njihovo izbjegavanje zbog opasnosti po zdravlje ljudi i smanjene sigurnosti radnika u industriji. Karakteristike koje ih čine opasnima su laka zapaljivost i karcinogenost

(Tablica 2.) (6). Nije samo problem u upotrebi otapala, već u velikoj količini potrebnoj za sintezu. Otapala gotovo uvijek čine preko 50 % svih početnih materijala u sintezama farmaceutski aktivnih tvari.

Tablica 2. Primjeri opasnih otapala

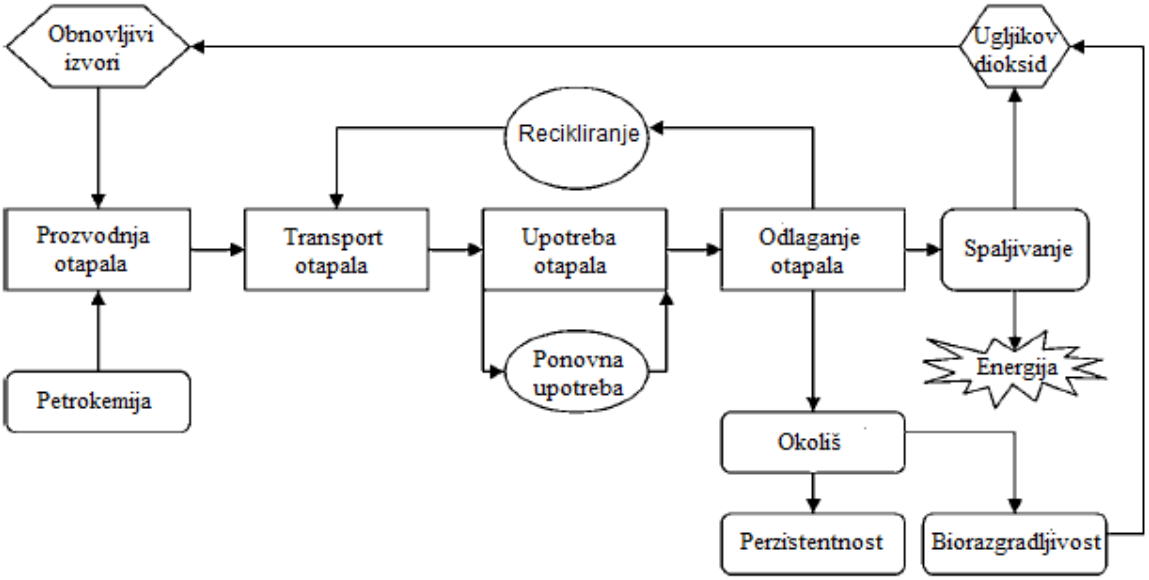
Otapalo	**Opasnost**
Pentan	Zapaljivost
Dietil-eter	Zapaljivost
Benzen	Karcinogenost
Piridin	Karcinogenost
1,4-Dioksan	Karcinogenost
Dimetilformamid (DMF)	Reproduktivna toksičnost

Slika 2 prikazuje životni ciklus otapala; proizvodnju, transport, upotrebu i odlaganje. Iako postoji mnogo prilika za regeneraciju i ponovnu uporabu, otapalo će na kraju morati postati otpad. Na temelju životnog ciklusa otapala radi se procjena životnog ciklusa koja je jedan od glavnih parametra zelene kemije. Npr. ako bi se u jednom procesu koristio jedan kilogram tetrahidrofurana (THF) manje, onda bi se emisija ugljikovog dioksida smanjila za 16 kg te bi se smanjili troškovi za transport i zbrinjavanje otpada (5).

Nadalje, izuzetan problem predstavlja veliki utrošak energije što donosi dodatne troškove. I dalje vlada pogrešno mišljenje da ekološki znači i skuplje, no uvođenjem „zelenog“ načina proizvodnje znatno bi se reducirali izdatci i povećala bi se sigurnost postrojenja, okolnog stanovništva i krajnjih korisnika proizvoda (7).

Mnogo je dodatnih razloga zašto je farmaceutska industrija kritična po pitanju ekološke prihvatljivosti. Sami problemi polaze već od početnog dizajna sinteze jer su mnoge sinteze aktivnih farmaceutski tvari dizajnirane u vremenu kad nije postojala svijest o ekološkoj štetnosti. U tim sintezama je problem, kao što je već spomenuto, velika upotreba hlapljivih, zapaljivih i/ili otrovnih organskih otapala te po okoliš izuzetno štetnih katalizatora (posebice soli teških metala kao što su olovo i kobalt). Problem je i u samoj strukturi farmaceutski aktivne tvari. Krajnji produkti u farmaceutskoj industriji su mnogo složeniji spojevi nego u drugim industrijama te se zbog toga moraju koristiti brojni reaktanti i reagensi i reakcije se izvode u mnogo stupnjeva. Također, mnoge aktivne tvari su stereoizomeri (jedan

izomer terapijski djelotvoran, drugi ne). Nadalje, regulatorni zahtjevi za aktivne tvari su izuzetno strogi po pitanju čistoće, stoga se i nakon sinteze koriste brojna otapala za izolaciju i pročišćavanje (5).



Slika 2. Životni ciklus otapala (5)

1.2. Postulati zelene kemije

Zelena kemija za cilj ima dizajn kemijske sinteze i procesa u svrhu eliminacije ili smanjenje štetnih i/ili otpadnih tvari. Obuhvaća sintezu, proizvodnju, upotrebu i krajnje odlaganje. P. Anastas i J.C. Warner su 1998. godine predstavili 12 postulata zelene kemije (8) i to:

1. Prevencija nastanka otpada

Dizajniranje sinteze kako bi nastalo manje otpada umjesto da se kasnije mora uklanjati.

2. Atomska ekonomičnost

Dizajniranje sinteze kako bi se postiglo što bolje iskorištenje reaktanata (*waste no atom).*

3. Upotreba manje opasnih tvari

U dizajnu sinteze treba koristiti tvari sa što manjom opasnošću za ljude i okoliš.

4. Dizajn sigurne tvari

Produkti dizajnirane sinteze moraju biti učinkoviti i biti male ili nikakve toksičnosti.

5. Koristiti sigurnija otapala i reakcijske uvjete

Izbjegavati uporabu otapala, dodatke za separaciju i druge pomoćne tvari. Ako je neophodno, koristiti što sigurnije.

6. Povećanje energijske efikasnosti

Kemijske reakcije obavljati pri sobnoj temperaturi i tlaku kad god je to moguće.

7. Koristiti obnovljive izvore

Početne tvari za sintezu bi trebale biti obnovljive.

8. Izbjegavati nepotrebne derivate

Zaštita skupina ili bilo koje privremene modifikacije se trebaju izbjegavati.

9. Koristiti katalizatore, a ne reaktante u stehiometrijskom omjeru

Smanjenje otpada korištenjem katalizatora koji ima prednost pred stehiometrijskom omjeru reaktanata.

10. Dizajn kemikalija i proizvoda koji su razgradljivi nakon uporabe

Produkti se ne smiju nakon uporabe akumulirati u okolišu.

11. Pravodobna analiza kako bi se spriječilo zagađenje

Monitoring i kontrola sinteze kako bi se smanjilo ili izbjeglo nastajanje nusprodukta.

12. Minimalizirati potencijal za incidente

Reakcija treba biti dizajnirana kako bi se reducirao potencijal nastanka eksplozije, požara i ispuštanja u okoliš.

Iz ovih postulata je vidljivo da se zelena kemija bazira na konceptu *dobroćudno po dizajnu* (eng. benign by design). Polazni materijali bi trebali biti iz obnovljivih izvora, opasni reagensi i otapala bi se trebali izbjegavati, a količina nastalog otpada se mora što više smanjiti. Sama bit koncepta je odmah u početku spriječiti zagađenje umjesto kasnije sanacije (8). Tablica 3. prikazuje kako implementacija određenog principa zelene kemije ima povoljan utjecaj na okoliš i na smanjenje troškova (5).

Tablica 3. Utjecaj implementacije određenog postulata zelene kemije na okoliš i ekonomiju

Princip zelene kemije	**Utjecaj na okoliš**	**Ekonomski utjecaj**
Atomska ekonomičnost	Smanjeno nastajanje nusprodukata (otpada)	Iskoristi se sav plaćeni materijal
Redukcija upotrebe otapala	Smanjenje nastanka otpada	Smanjenje potrebnog kapaciteta i potrebne energije
Optimizacija reagensa	Kataliza, količine manje od stehiometrijskih, obnovljivost	Veće iskorištenje
Konvergencija	Smanjenje otpada zbog većeg iskorištenja	Veće iskorištenje i manje procesnih koraka
Redukcija energije	Smanjenje korištene energije	Povećana učinkovitost, kraći proces, blaži uvjeti
In situ analiza	Smanjen potencijal emisije u okoliš	Smanjenje troškova sanacije
Sigurnost	Manje opasni materijali smanjuju šanse za incident	Smanjenje troškova za dodatne sigurnosne mjere

Razvoj zelene kemije postavio je brojne izazove pred kemičare i inženjere. Prilikom razvoja ili optimizacije proizvodnog procesa treba implementirati 12 postulata zelene kemije. Glavni ciljevi su:

- dizajnirati učinkovit proizvodni proces u kojem će se minimalizirati resursi (materijali i energija) za proizvodnju željenog proizvoda

- uzeti u obzir okolišni, zdravstveni i sigurnosni profil materijala koji se koriste u procesu

- uzeti u obzir kako sami proces djeluje na okoliš

- sagledati ekonomsku održivost procesa

- razmotriti otpad koji nastaje u procesu, kvalitativno i kvantitativno, opasnost nastalog otpada, te može li se reciklirati.

Zelena kemija zahtijeva velike promjene u industriji i znanosti i potrebni su veliki napori kako bi se implementirala, no nije samo dovoljno da je proces zelen. Potrebno je i razmotriti samu održivost i uspješnost procesa kroz više aspekata.

a) Ekonomski aspekt

- Hoće li proizvodni proces ostvariti profit?

- Koliki je granični profit po jedinici proizvoda (cijena sirovina, trošak procesa i kapitalna investicija)?

- Vrijeme potrebno za uplatu i povrat investicije.

- Veličina tržišta i konkurencija.

b) Tehnički aspekt

- Kapacitet produktivnosti postrojenja.

- Odrediti robusnost procesa i utvrditi potencijalne napore i resurse koji su potrošeni, a nisu pridonijeli proizvodnji željenog proizvoda.

- Kvaliteta proizvoda i zahtjevi kupaca.

- Pristup procesu (sličnost s nekim već postojećim procesom ili je inovativan).

c) Socijalni aspekt

- Hoće li proces dovesti do zapošljavanja lokalnog stanovništva?

- Hoće li proizvod pridonijeti društvu?

- Utjecaj na okoliš.

Prema podatcima EPA-e (Američka agencija za zaštitu okoliša) zbog optimizacije i implementacije zelene kemije u proizvodne procese lijekova, medicinskih i biljnih proizvoda između 1995. i 2006. godine došlo je do smanjenja nastalog otpada za 65 %. Također, u razdoblju između 1995. i 2006. godine ukupni godišnji otpad u farmaceutskoj industriji se smanjio za 47,6 milijuna kilograma (5). Iako su mnoge farmaceutske tvrtke uvele princip zelene kemije, i dalje postoje ekološki problemi i ima mnogo mjesta za napredak, stoga bi tvrtke trebale snažno raditi na razvoju zelene kemije kako bi smanjile troškove i postale konkurentnije na tržištu (7).

1.2.1. Parametri zelene kemije

E faktor je vrijednost koja ukazuje na nastalu količinu otpada u kilogramima po jednom kilogramu nastalog produkta. Jedan je od glavnih parametara zelene kemije. Što je vrijednost E faktora manja to je proces zeleniji. Mana E faktora je što ne ukazuje na vrstu otpada koja nastaje, stoga troškovi sanacije otpada između dva procesa iste vrijednosti E faktora mogu znatno varirati.

Maseni intenzitet (ili procesni maseni intenzitet, PMI) je parametar koji opisuje količinu materijala potrebnu za sintezu jednog kilograma produkta. U obzir uzima iskorištenje reakcije, stehiometriju, otapala i reagense, a u izračun ulaze i otapala korištena u separacijskim metodama. Upravo je zbog svoje sveobuhvatnosti maseni intenzitet superiorniji E faktoru. Fokus je stavljen na samu reakciju (materijali koji ulaze u proces, „input“), a ne na nastali otpad („output“). Maseni intenzitet je stoga izuzetno koristan prilikom optimizacije procesa. Jedina masa koja ne ulazi u izračun je masa vode. U farmaceutskoj industriji se koristi visoko pročišćena voda čiji proizvodni proces utječe na okoliš, stoga postoje mišljenja da bi se masa vode trebala uključiti prilikom izračuna masenog intenziteta, no s druge strane

uključivanjem mase vode moglo bi doći do izuzetno visokih vrijednosti čime bi se izgubio smisao ovog parametra prilikom usporedbe dvaju procesa.

Na temelju E faktora i masenog intenziteta napravljeni su brojni drugi parametri. Primjeri takvih parametara su:

- Intenzitet otapala = masa otapala(bez mase vode) / masa produkta

- Postotak intenziteta otapala = masa svih otapala / maseni intenzitet

- Intenzitet vode = masa korištene vode / masa produkta.

Intenzitet obnovljivosti je parametar koji u obzir uzima korištenje obnovljivih materijala. Računa se kao omjer mase upotrijebljenih obnovljivih materijala i mase produkta. Ovaj parametar se može usporediti s masenim intenzitetom istog procesa.

Procjena životnog ciklusa (LCA) je metoda koja se ne zadržava samo na masama reaktanata i produkata, već prelazi granice same kemijske reakcije. U obzir uzima potrebne materijale i energiju za proizvodnju reaktanata, te posljedice i tretiranje otpada iz nastale reakcije. Za ovu metodu se kaže da je „od kolijevke do groba“ jer je svaki korak procijenjen (od početnih sirovina do transporta i krajnje uporabe produkta). Ovakva detaljna analiza je izuzetno važna jer može otkriti propuste drugih metoda (npr. ako se koristi tvar koja je iz obnovljivih izvora druge metode će dati pozitivne rezultate, no procjena životnog ciklusa će uzeti u obzir da su prilikom uzgoja biljke iz koje se ta tvar dobiva upotrijebljena dodatna sredstva kao što su herbicidi i umjetna gnojiva koji imaju loš utjecaj na okoliš). Problem ove metode je upravo u njenoj opširnosti jer zahtjeva obradu velikog broja podataka iz različitih izvora te nedostatak informacija za neke početne sirovine što dodatno komplicira procjenu. Neke farmaceutske tvrtke su implementirale procjenu životnog ciklusa u odabir početnih sirovina i otapala, no i dalje su potrebni dodatni napori kako bi se potpuno razvila ova metoda i kako bi se od nje napravio moćan alat za donošenje odluka koje će dovesti do što održivijeg i zelenijeg farmaceutskog procesa.

Atomska ekonomičnost je parametar zelene kemije kojim se provjeravaju drugi (atomska ekonomičnost) i osmi (izbjegavanje nepotrebnih derivata) postulat zelene kemije. Predstavlja omjer molekulske mase željenog produkta i molekulske mase svih produkata pomnožen sa 100. Mana ovog parametra je što ne uzima u obzir stvarnu masu produkata i iskorištenje reakcije, stoga može doći do pogreške prilikom interpretacije rezultata.

Reakcijska masena učinkovitost je uvedena kako bi se poboljšao parametar atomske ekonomičnosti. Računa se po formuli: (masa produkta / masa svih reaktanata) x 100. Ovaj parametar je bolji jer uzima stvarne mase te je time uključeno i iskorištenje. No, problem je što pod masu reaktanata ne uzima mase otapala, kiselina i baza korištenih za neutralizaciju nusprodukata (5).

1.3. Zelena otapala

Zelena otapala su otapala koja su u skladu s postulatima zelene kemije. Dobivaju se iz obnovljivih izvora i biorazgradljiva su te imaju visok sigurnosni profil (slaba zapaljivost, vrlo niska toksičnost, nizak potencijal za eksploziju…). Važno je naglasiti kako ne postoji univerzalno i idealno zeleno otapalo te se i dalje mora raditi na razvoju novih. Veliki izazov u zelenim sintezama je pronaći zeleno otapalo i mjesto u procesu na kojem će zamijeniti standardno otapalo. Sama zamjena otapala ne znači da će proces biti okolišno prihvatljiviji, štoviše može dovesti do smanjenja iskorištenja reakcije i nastajanje veće količine otpada ili će biti potrebno koristiti više energije za postizanje optimalnih uvjeta reakcije. Dodatna barijera za poboljšanje dosadašnjih sinteza farmaceutski aktivnih tvari su regulatorni zahtjevi. U farmaceutskoj industriji sve je strogo regulirano, stoga se zamišljena zamjena otapala u sintezi nerijetko ne sprovede u djelo zbog mnogih pravilnika i zakona. Neki od primjera zelenih otapala su: voda, glicerol, etil-laktat, superkritični ugljikov dioksid, određene ionske kapljevine.

Razvijene su brojne metode za odabir zelenog otapala. Suština svake metode je odabrati što više ekološki neškodljivo otapalo, a da se pritom ne smanji iskorištenje proizvodnog procesa. SMART je jedna od prvih metoda koja se pojavila. U njoj je rangirano 320 otapala na temelju ekološkog profila i fizikalnih svojstava. Američka agencija za zaštitu okoliša (EPA) je razvila metode SAGE i PARIS II (5). Većina farmaceutskih tvrtki je također napravila vlastite metode s ciljem povećanja sigurnosti zaposlenika i okoliša (primjer Pfizer, Tablica 4.) (9).

C.S. Slater i M.J. Savelski (10) su pod potkroviteljstvom EPA-e razvili detaljnu metodu za procjenu otapala u farmaceutskoj proizvodnji. Cilj njihove metode je pomoći znanstvenicima i inženjerima u samom početku razvoja proizvodnog procesa pri odabiru što zelenijeg otapala ili usavršavanju već postojećeg proces. Temelji se na 12 čimbenika: inhalacijska toksičnost, ingestijska toksičnost, biorazgradljivost, vodena toksičnost, karcinogenost, vrijeme poluraspada, utjecaj na ozonski omotač, potencijalni utjecaj na globalno zatopljenje, nastajanje smoga, zakiseljavanje okoliša, koeficijent adsorpcije tla i biokoncentracijski čimbenik. Svaki od ovih čimbenika je vrednovan vrijednostima od 0 do 1 te je uvršten u jednadžbu. Svi rezultati su zatim uvršteni u novi sustav jednadžbi kako bi se dobio konačni rezultat. Metoda se razlikuje od drugih zbog svoje jednostavnosti i detalja koji su promatrani za krajnji rezultat. Korisnik samo treba unijeti masu tvari u procesu u razvijeni

program i dobit će ukupni rezultat (povoljnija je što manja vrijednost) koji se može usporediti između dva otapala ili dva procesa.

Tablica 4. Pfizerove preporuke za odabir otapala (9)

PREFERIRANA OTAPALA	UPOTREBLJIVA OTAPALA	NEPOŽELJNA OTAPALA
Voda	Cikloheksan	Pentan
Aceton	Toluen	Heksan
Etanol	Heptan	Dietil-eter
Propan-1-ol	Metilcikloheksan	Diizopropil-eter
Propan-2-ol	Izooktan	Diklormetan
Etil-acetat	Acetonitril	Dikloretan
Izopropil-acetat	*tert*-butil-metil-eter	Kloroform
Metil-etil-keton	2-metiltetrahidrofuran	Dimetilformamid
Metanol	Tetrahidrofuran	N-metil-2-pirolidon
Butan-1-ol	Octena kiselina	Piridin
tert-butanol	Etilen-glikol	Dimetilacetamid
	Dimetil-sulfoksid	1,4-dioksan
	Ksilen	Benzen
		Dimetoksietan
		Tetraklormetan

1.3.1. Voda

Voda je idealno zeleno otapalo u smislu cijene i okolišne neškodljivosti, stoga bi trebala biti prvi izbor pri odabiru otapala. Ima i jedinstveno svojstvo hidrofobnog efekta jer ugljikovodične komponente u vodenom mediju izbjegavaju kontakt s vodom, te dolazi do agregacije (važno za nastanak stanične membrane i DNK). Zbog navedenog svojstva voda je našla dodatnu primjenu u reakcijama oksidacije, karbonilne redukcije, Diels-Alderovoj reakciji i dr. Glavni nedostatak vode je što se ne može koristiti kod reakcija u kojima se koriste nepolarne tvari (11).

1.3.2. Glicerol

Glicerol je polarno otapalo s vrelištem pri 290 ^{o}C. Biorazgradljiv je i nije toksičan (LD_{50}(štakor,oralno)=12600 mg/kg), što ga čini sigurnim za okoliš. Također, ima prihvatljivu cijenu (0,50 €/kg). Može se koristiti u širokom spektru reakcija kao što su Michelova adicija, hidrogeniranje, stereokemijske reakcije, separacijski procesi i dr. Nedostatci glicerola su: velika viskoznost, reaktivnost hidroksilnih grupa, moguća inaktivacija organometalnih kompleksa (12).

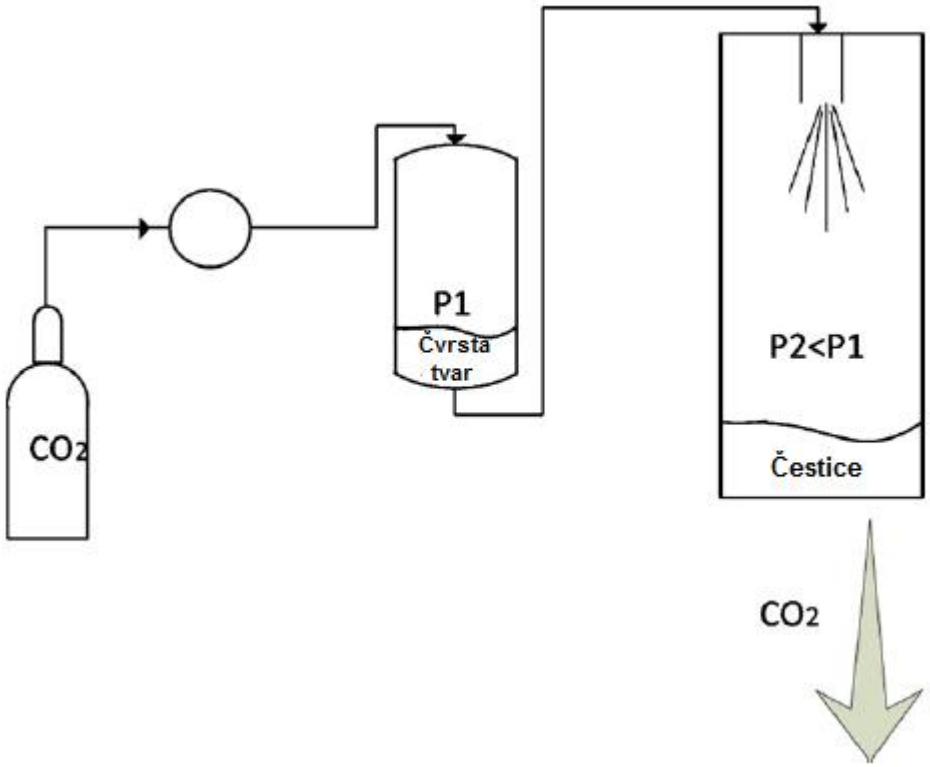
1.3.3. Etil-laktat

Etil-laktat je zeleno otapalo koje se sintetizira iz etanola i laktatne (mliječne kiseline) te je zbog toga potpuno biorazgradljiv. Neke od prednosti etil-laktata su: visoko vrelište (154 ^{o}C), velika stabilnost, velika permeabilnost, laka regeneracija i niska cijena (2 $/kg). U farmaceutskoj industriji se najčešće koristi kod sinteze arilnih aldimina i vorikonazola te u ekstrakcijama (karotenoidi, fitosteroli, likopen) (13).

1.3.4. Superkritični ugljikov dioksid

Superkritična otapala su tvari iznad svoje kritične točke. Kritična točka određena je kritičnom temperaturom, kritičnim tlakom i odgovarajućom gustoćom te iznad tih vrijednosti ne mogu postojati odvojeno kapljevita i plinska faza. Tvari iznad svoje kritične točke imaju svojstva i plina i kapljevine. Najčešće se koristi superkritični ugljikov dioksid (sc-CO_2) koji može zamijeniti nepolarna organska otapala. Kritični uvjeti za ugljikov dioksid iznose 31,1^{o}C i 74 bara. Najveća prednost u usporedbi s organskim otapalima je njegova nezapaljivost. Nadalje, nema poteškoća po pitanju masovnog transporta, povećano je iskorištenje reakcije i topljivost reaktanata (topljivost se može regulirati promjenom temperature i tlaka) i nije toksičan. Najveća primjena sc-CO_2 je prilikom separacije i izolacije produkta, no izuzetno je pogodan i za reakcije u kojima se koriste plinoviti vodik i kisik kao reaktanti: hidrogeniranje, oksidacija, alkiliranje, hidroformilacija, esterifikacija (14)(15)(16). Superkritični ugljikov dioksid je dobro otapalo za estere, etere i epokside pri nižem tlaku. Iako nije dobar za otapanje polarnih spojeva, dodatak ko-otapala (npr. metanola, etanola) može riješiti taj problem. Glavni nedostatak ovog otapala je visoki trošak izvedbe aparature za postizanje

visoke vrijednosti tlaka (17). RESS (*rapid expansion of a supercritical solution*) proces je osnova procesa u kojem se sc-CO_2 koristi kao otapalo (Slika 3.).



Slika 3. Shematski prikaz RESS procesa (17)

Ugljikov dioksid se dovodi iz spremnika pod određenim tlakom i temperaturom u prvi reaktor (ekstrakcijska jedinica) pod visokim tlakom u kojem se nalazi tvar u čvrstom stanju koja se otapa. Smjesa kroz mlaznicu ulazi u drugi reaktor (precipitacijska jedinica) s nižim tlakom. Za vrijeme prolaska kroz mlaznicu zbog nagle promjene tlaka dolazi do prezasićenja otopljene tvari i dolazi do precipitacije. Nastaju čestice određene veličine i oblika (ova svojstva se mogu kontrolirati promjenom parametara kao što su tlak i oblik mlaznice), a ugljikov dioksid se odvodi ventilacijom ili se reciklira. Čestice ne sadrže nikakvo otapalo stoga se ne moraju dodatno obrađivati. Iz ovog procesa su se razvili ostali procesi koji koriste sc-CO_2 kao otapalo (npr. RESOLV, RESSAS i RESS-N) (17).

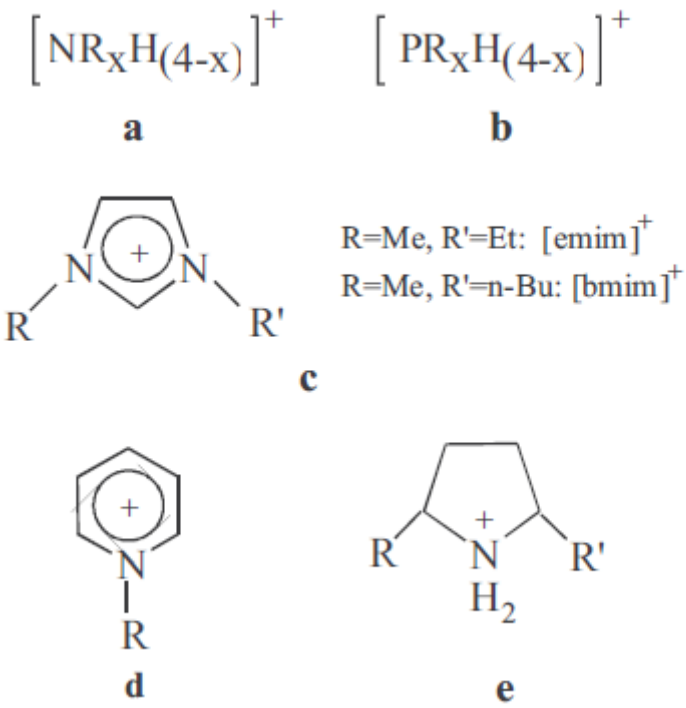
1.3.5. 2-metiltetrahidrofuran

2-metiltetrahidrofuran (2-MeTHF) je zelena alternativa za tetrahidrofuran (THF) i diklormetan. Manje je toksičan i okolišno prihvatljiviji. Proizvodi se iz obnovljivih izvora kao

što su kukuruz i melasa. Prednosti 2-MeTHF su: manje stvaranje peroksida od THF, više vrelište (t_v(2-MeTHF) = 80,2 ^oC, t_v(THF) = 66 ^oC, t_v(diklormetan)= 39,6 ^oC), ograničena mješljivost s vodom (lako odvajanje i smanjenje količine otpada). 2-MeTHF može zamijeniti THF u organometalnim reakcijama (Grignardova reakcija, Reformatsky reakcija, litijacija...), a diklormetan u dvofaznim reakcijama (alkiliranje, amidacija, nukleofilna supstitucija). Glavna mana 2-MeTHF je veća cijena u odnosu na spomenuta otapala (18).

1.3.6. Ionske kapljevine

Ionske kapljevine (IL) su novija zelena otapala, a definiraju se kao otopine soli sastavljene isključivo od iona s vrelištem nižim od 100 ^oC. Međusobno se razlikuju po svojstvima (od netoksičnih IL do toksičnih IL, od nezapaljivih IL do zapaljivih IL,…), stoga se ne mogu navesti svojstva koja vrijede za čitavu ovu skupinu. Najčešće korišteni anioni u ionskim kapljevinama su $[BF^4]^-$ i $[PF^6]^-$, a najčešći kationi su: amonijev, fosforni, imidazolni, piridinijev i pirolidinijev (Slika 4.). Za područje zelene kemije se koriste i dizajniraju ionske kapljevine koje će biti u skladu s postulatima zelene kemije (netoksičnost, nezapaljivost, velika stabilnost,…). Ionske kapljevine se sve više koriste u farmaceutskoj industriji, no postoji problem po pitanju njihove čistoće i polimorfizma. Imaju svojstvo niske hlapljivosti što otežava izolaciju produkta, no to se može riješiti ekstrakcijom u dvofaznim sustavima. Ipak, polažu se velike nade i fokusiraju istraživanja kako bi se omogućila što šira primjena, te su čak formirane aktivne tvari u obliku IL koji imaju bolja svojstva nego dosadašnje formulacije (lidokain, sulfacetamid, ranitidin, ibuprofen, benzalkonijev klorid…) (15)(19).



Slika 4. Primjeri kationa u ionskim kapljevinama; a) amonijev, b) fosforni, c) imidazolni, d) piridinijev, e) pirolidinijev

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je proučiti dostupnu znanstvenu i stručnu literaturu te prikazati primjere upotrebe zelenih otapala u farmaceutskoj industriji i njihove prednosti u odnosu na prethodno korištena otapala.

3. METODE

U predmetnom istraživanju korišteni su dostupni znanstveni i stručni radovi i ostala literatura navedena u popisu citirane literature.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sildenafil-citrat (Viagra^{TM})

Sildenafil-citrat je farmaceutski aktivna tvar koja inhibira fosfodiesterazu tipa 5 i koristi se za liječenje erektilne disfunkcije. Ovaj lijek je pravi primjer unaprjeđenja prvotne sinteze i proizvodnog procesa iz ekološki neprihvatljivog u mnogo zeleniji proces. Pfizer je zbog optimizacije sinteze i procesa proizvodnje ove tvari dobio brojna priznanja u znanstvenom svijetu (2003 UK Award for Green Chemical Technology, u kategoriji najbolji proces).

Prvotna sinteza iz 1990. godine bila je izuzetno ekološki neprihvatljiva (stvaralo se 1300 litara organskog otpada po jednom kilogramu proizvoda). Za optimizaciju sinteze 1994. godine su poduzeti idući koraci (Slika 5.):

- izbačena je redukcija kositrovim kloridom (kositar je veliki zagađivač okoliša)

- tionil-klorid se više ne koristi kao otapalo, već je otopljen u otapalu

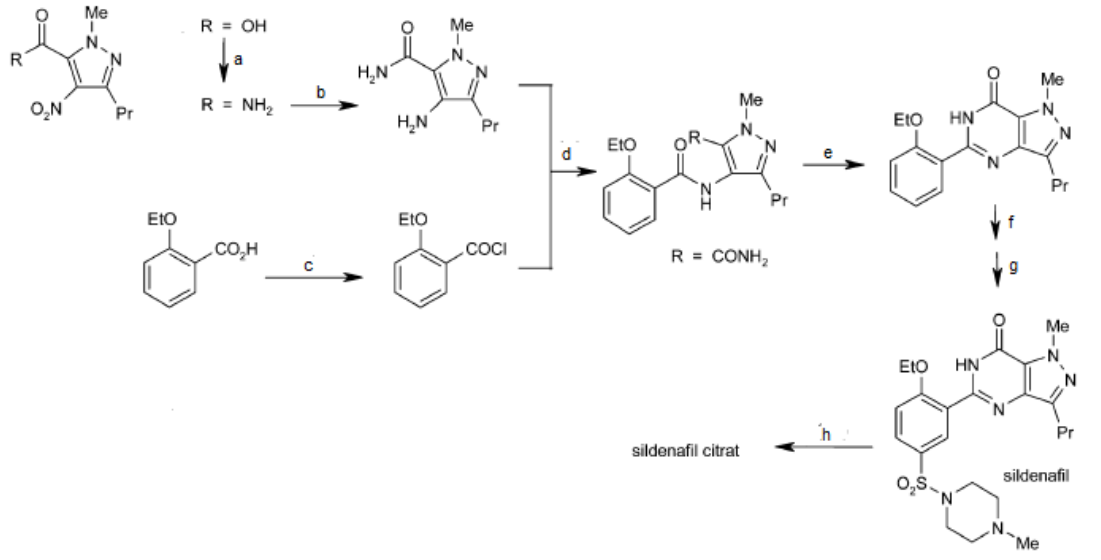
- vodikov peroksid je izbačen zbog svog korozivnog svojstva

- oksalil-klorid je zamijenjen tionil-kloridom (povećana sigurnost radnika zbog smanjene emisije ugljikovog monoksida)

- u koraku ciklizacije u pirazolpirimidinon, alkoholna otopina natrijevog hidroksida i vodikovog peroksida zamijenjena je kalijevim *tert*-butoksidom u *tert*-butanolu (prinos tog koraka povećan sa 72 % na 100 %)

- u određenim koracima diklormetan i 4-dimetilaminopiridin (opasna otapala) su zamijenjeni etil-acetatom (zeleno otapalo).

Ovim promjenama je povećano ukupno iskorištenje procesa s 9,8 % na 35,9 % te je količina nastalog organskog otpada smanjena za 13 puta (4).



Sinteza iz 1990.

a) Δ $SOCl_2$, aceton / $NH_{3\,(aq)}$, b) $SnCl_2$, Δ EtOH c) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, destilacija d) 2-etoksibenzoil klorid, Et_3N DMAP, CH_2Cl_2, 25°C, kromatografija e) NaOH, EtOH, H_2O_2, CH_2Cl_2, ekstrakcija s MeOH, kromatografija f) $ClSO_3H$, H_2O, CH_2Cl_2, ekstrakcija s MeOH g) N-metilpiperazin, EtOH h) limunska kiselina, aceton, rekristalizacija s vodenom otopinom acetona

Sinteza iz 1994.

a) $SOCl_2$, toluen 50-60°C b) H_2, Pd / C, EtOAc c) $SOCl_2$, DMF, EtOAc d) 2-etoksibenzoil klorid, piridin, EtOAc e) $KOBu^t$, Δ t-BuOH f,g) $ClSO_3H$, H_2O, ekstrakcija s CH_2Cl_2 , zamjena s toluenom, N-metilpiperazin, rekristalizacija s 2-butanonom h) limunska kiselina, aceton, rekristalizacija s vodenom otopinom acetona

Slika 5. Usporedba sinteza sildenafila iz 1990. i 1994. godine (4)

1997. sinteza sildenafila je ponovno dorađena (Slika 6.). Uvedene su sljedeće promjene:

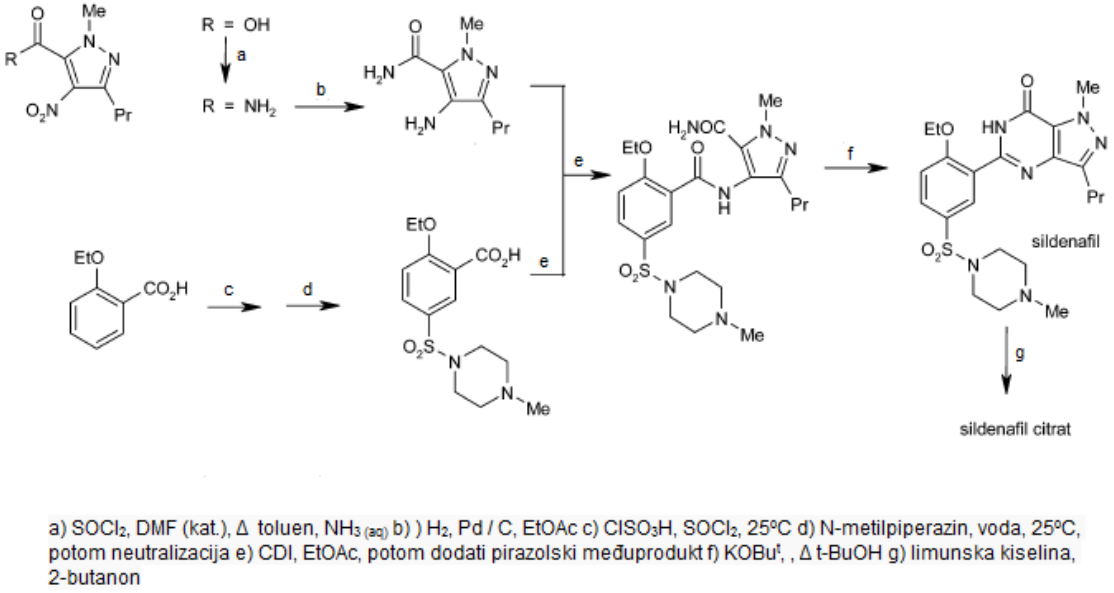
- ciklizacija se obavlja u posljednjem koraku

- klorsulfoniranje se obavlja ranije u sintezi (smanjena je količina potrebne klorsulfonske kiseline čime je smanjen nastanak kiselog otpada)

- u sintezi sulfonamida (međuprodukt) iz 2-etoksibenzojeve kiseline izbačen je dimetilformamid (opasno organsko otapalo), a dodana je voda

- uvođenje N,N'-karbonildiimidazola (CDI) kao reagensa (reakcija je jednostavnija, omogućena je kombinacija hidrogeniranja, aktivacije kiseline i aciliranja te je potrebno samo jedno otapalo (etil-acetat), smanjena je potrošnja energije i nastajanje otpada).

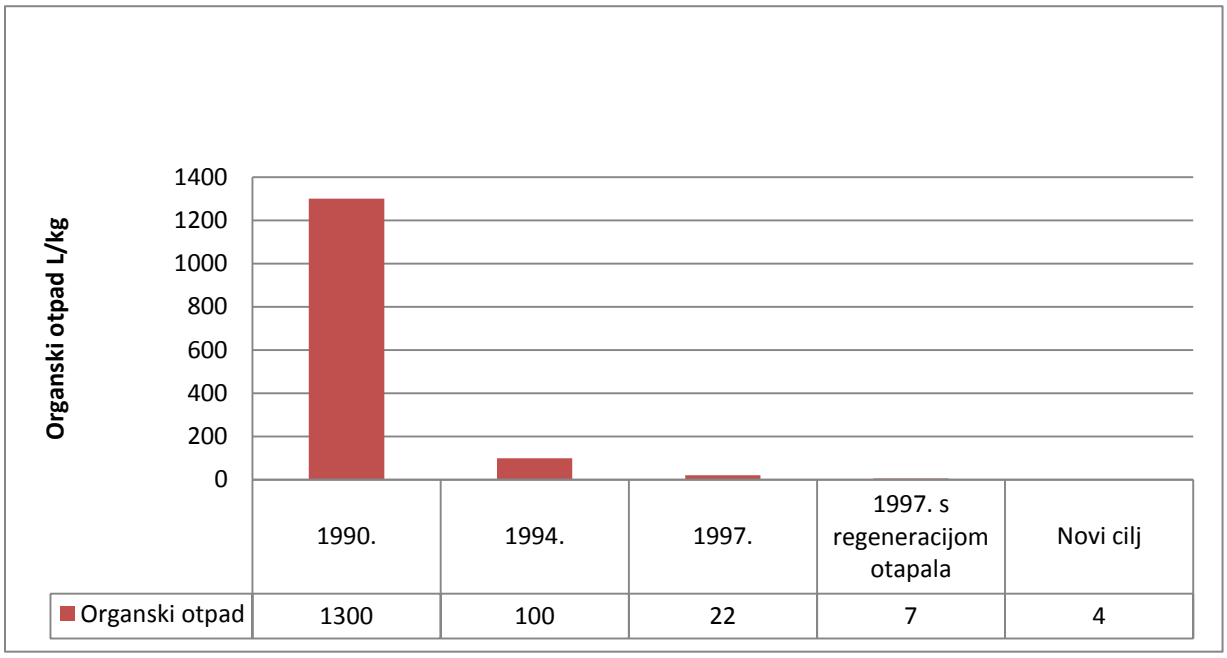
Ovim modifikacijama količina nastalog organskog otpada se smanjila na 22 L/kg. Nakon što je implementirana regeneracija otapala količina nastalog organskog otpada je dodatno pala na 7 L/kg. Iskorištenje reakcije je poraslo s 35,9 % na 75 %.



a) $SOCl_2$, DMF (kat.), Δ toluen, $NH_{3\,(aq)}$ b)) H_2, Pd / C, EtOAc c) $ClSO_3H$, $SOCl_2$, 25°C d) N-metilpiperazin, voda, 25°C, potom neutralizacija e) CDI, EtOAc, potom dodati pirazolski međuprodukt f) $KOBu^t$, , Δ t-BuOH g) limunska kiselina, 2-butanon

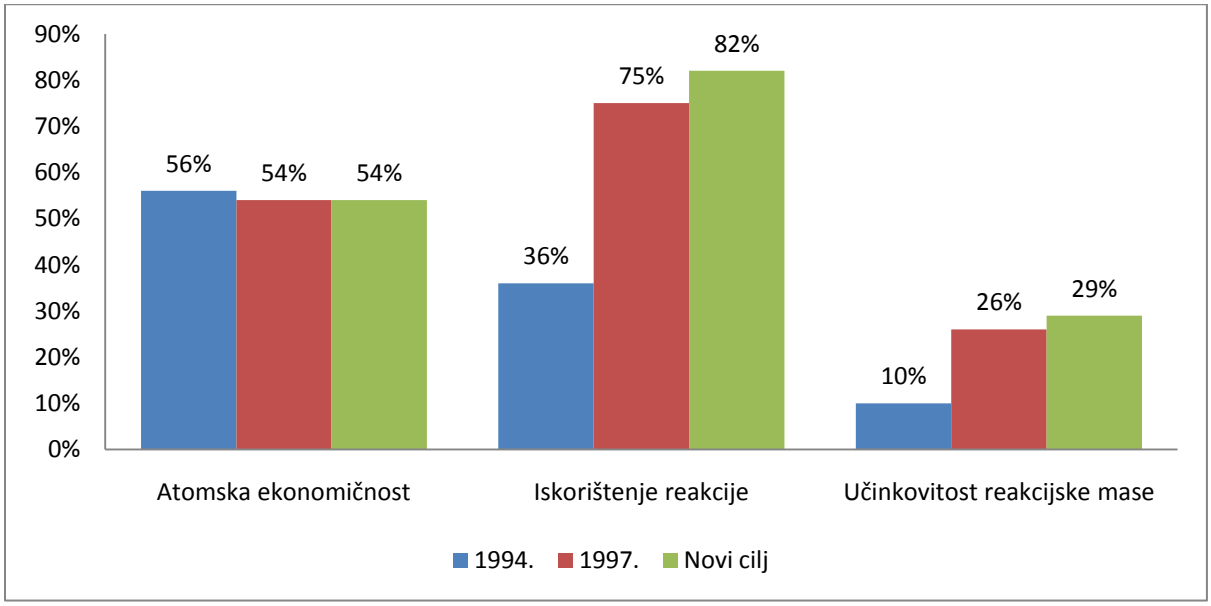
Slika 6. Sinteza sildenafila iz 1997. godine (4)

Najbitnija razlika u sintezama sildenafila iz 1990. i 1997. godine je količina nastalog organskog otpada koja se smanjila s 1300 L/kg na 7 L/kg (Slika 7.). Iz prvotne sinteze su izbačena opasna otapala kao što su dietil-eter i diklormetan, a dodani su voda i etil-acetat (zelena otapala). Novim modifikacijama planira se dodatno smanjiti količina nastalog organskog otpada na 4 L/kg (npr. zamjena *tert*-butanola) (4).



Slika 7. Količine nastalog organskog otpada po kilogramu sildenafila u pojedinim sintezama sildenafila

Iz Slike 8. vidljivo je kako su navedene promjene u sintezi utjecale na povećanje iskorištenja reakcije i učinkovitosti reakcijske mase, no atomska ekonomičnost je ostala gotovo nepromijenjena.



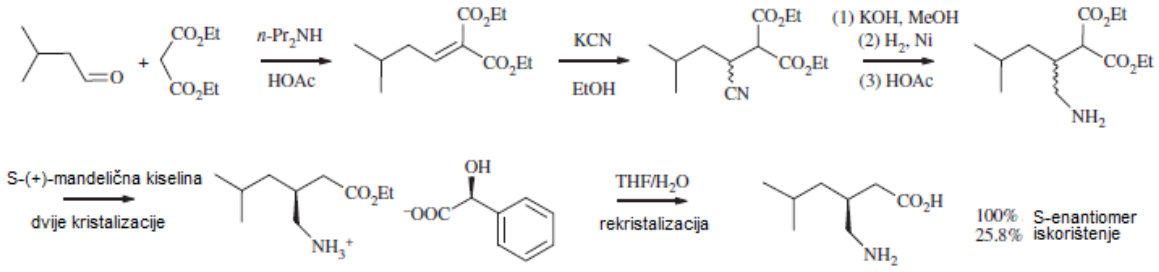
Slika 8. Razlika između atomske ekonomičnosti, iskorištenja reakcije i učinkovitosti reakcijske mase između pojedinih sinteza sildenafila

Razlika između sinteza iz 1994. i 1997. po pitanju nastalog otpada je izuzetno velika. Nastanak vodenog otpada smanjen je za polovicu, a nastanak organskog otpada čak za dvije trećine. E faktor u vrijednosti od 6 L/kg je znatno ispod prosjeka farmaceutske industrije koji iznosi 25-100 (Tablica 1.) (4).

4.2. Pregabalin

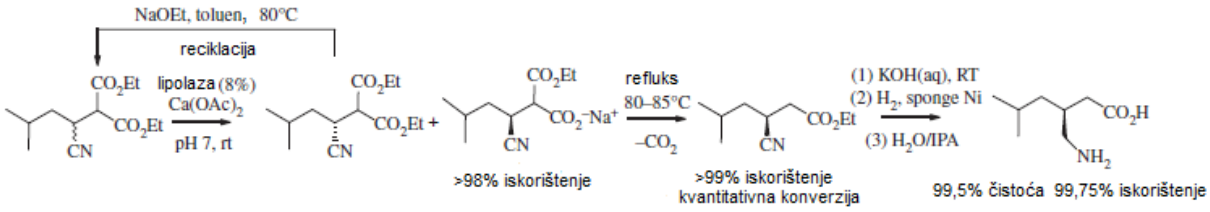
Pregabalin je farmaceutski aktivna tvar koja se koristi u terapiji nekih bolesti središnjeg živčanog sustava (npr. fibromijalgija, epilepsija). Po kemijskoj strukturi pregabalin je (*S*)-3-(aminometil)-5-metilheksanska kiselina. Prvotna sinteza je započinjala Knoevenagelovom kondenzacijom i cijanizacijom nakon kojih je nastao kiralni centar. Zatim bi uslijedile hidroliza, dekarboksilacija i hidrogeniranje u metanolu. Nastali međuprodukt je γ-aminokiselina koja reagira s (S)-(+)-mandeličnom kiselinom kako bi nastala dijastereoizomerna sol koja se razdvaja rekristalizacijom u otapalu THF/voda. Sinteza je završena rekristalizacijom u izopropilnom alkoholu (Slika 9.)

Količina otpada nastala ovom sintezom je bila velika te se trošilo mnogo otapala (50 kg otapala za 1 kg produkta) zbog toga što se zahtijeva čisti stereoizomer pregabalina.



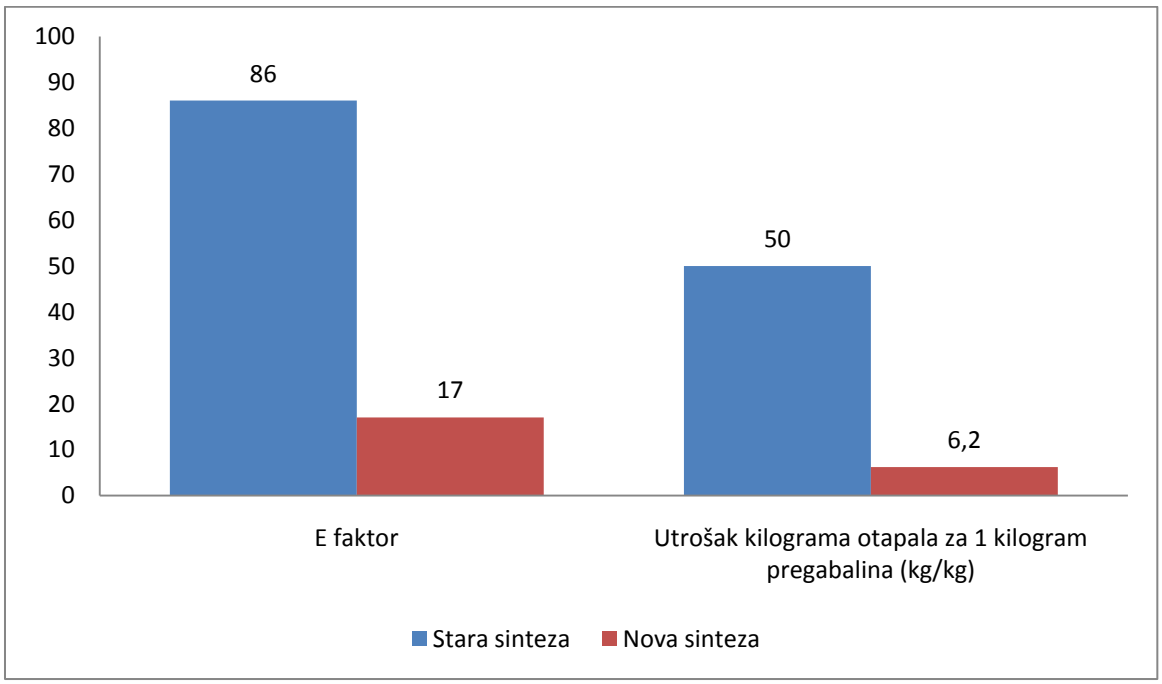
Slika 9. Stara sinteza pregabalina

Kao primarno rješenje za optimizaciju procesa predložen je put temeljen na asimetričnom hidrogeniranju, no kao konačno rješenje boljim se pokazao enzimski katalizirani proces. U tom procesu koristeći enzim lipolazu dolazi do hidrolize jednog od estera β-cijano diestera gdje nastaje natrijeva sol karboksilne kiseline. Diester koji nije stupio u reakciju se reciklira i racemizira u toluenu kako bi se mogao ponovno koristiti, a karboksilna kiselina se dekarboksilira u vodenoj otopini. Nastaje β-cijano ester koji nije topljiv u vodi, stoga sve nečistoće ostaju u vodenom sloju. Nova sinteza završava hidrogeniranjem u vodi i izopropilnom alkoholu (Slika 10.).



Slika 10. Nova sinteza pregabalina

Nova sinteza pregabalina primjer je katalitičke reakcije u vodi. Vrijednost E faktora se smanjila s 86 na 17, a utrošak otapala (kg otapala / 1 kg pregabalina) se smanjio s 50 na 6,2 (Slika 11.). Iskorištenje se povećalo s 25,8 % na 99,75 %. Iz prvotne sinteze su izbačeni THF, octena kiselina i metanol, no nova sinteza i dalje ima prostora za dodatnu optimizaciju s obzirom da se u njoj upotrebljava toluen (20).



Slika 11. Usporedba E faktora i utroška otapala između stare i nove sinteze pregabalina

4.3. Sertralin

Sertralin je farmaceutski aktivna tvar koja se koriste za liječenje depresije. Sintezu je kreirao Pfizer (zaštićeno ime: Zoloft^{TM}). U sintezi sertralina ključan je međuprodukt tetralon od kojeg se počinju razlikovati prvotna i poboljšana sinteza (Slika 12.). U prvotnoj sintezi tetralon se kondenzira s metilaminom u prisutnosti titanijevog tetraklorida nakon kojeg slijedi katalitička redukcija imina te nastaje smjesa cis- i trans-amina. Cis-izomer se izdvaja i pročišćava frakcijskom kristalizacijom i potom reagira s D(-)-mandeličnom kiselinom kako bismo dobili željeni izomerni produkt (+)-(1S, 4S)-sertralin. Kritična točka u ovoj sintezi je uporaba heksana, toluena i THF. Za 1 kg sertralina dobivenog ovakvom sintezom potrebno je utrošiti 101,4 litara organskih otapala.

Za optimizaciju sinteze napravljene su iduće promjene:

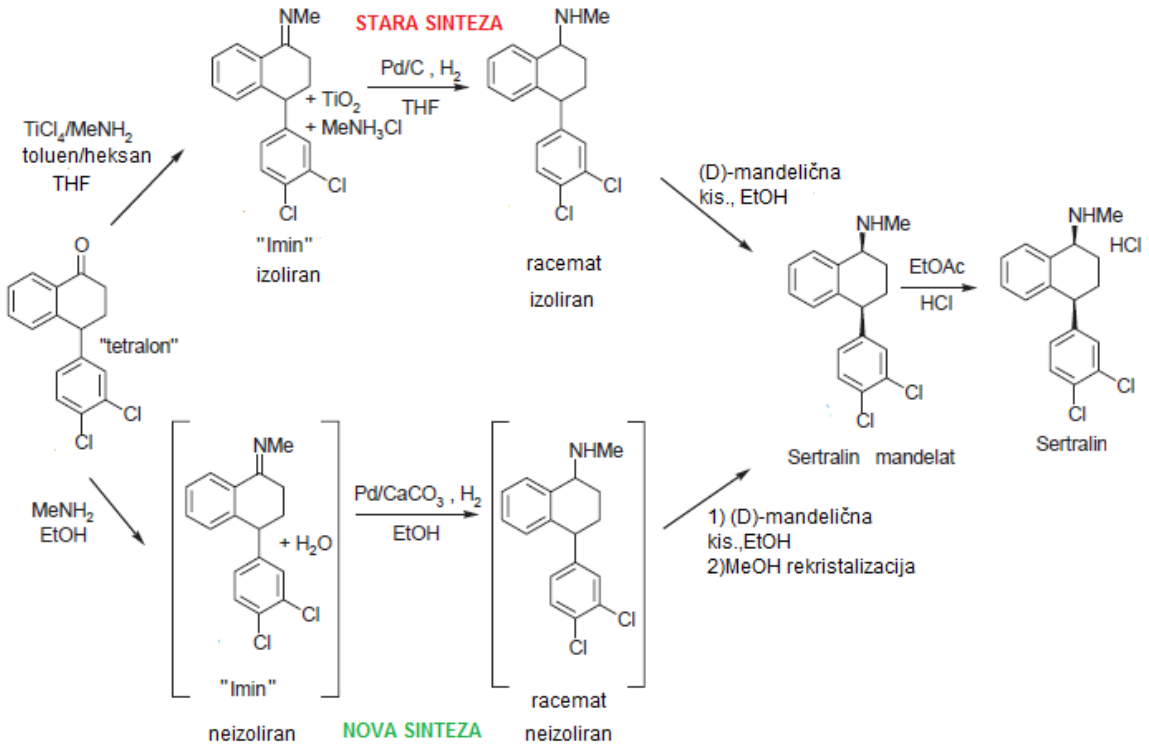
- THF je zamijenjen etanolom u formaciji imina. Imin je slabo topljiv u etanolu, stoga se povećalo iskorištenje

- titanijev tetraklorid više nije potreban u tvorbi imina, stoga je smanjeno nastajanje otpada (TiO_2) i troškovi za filtraciju

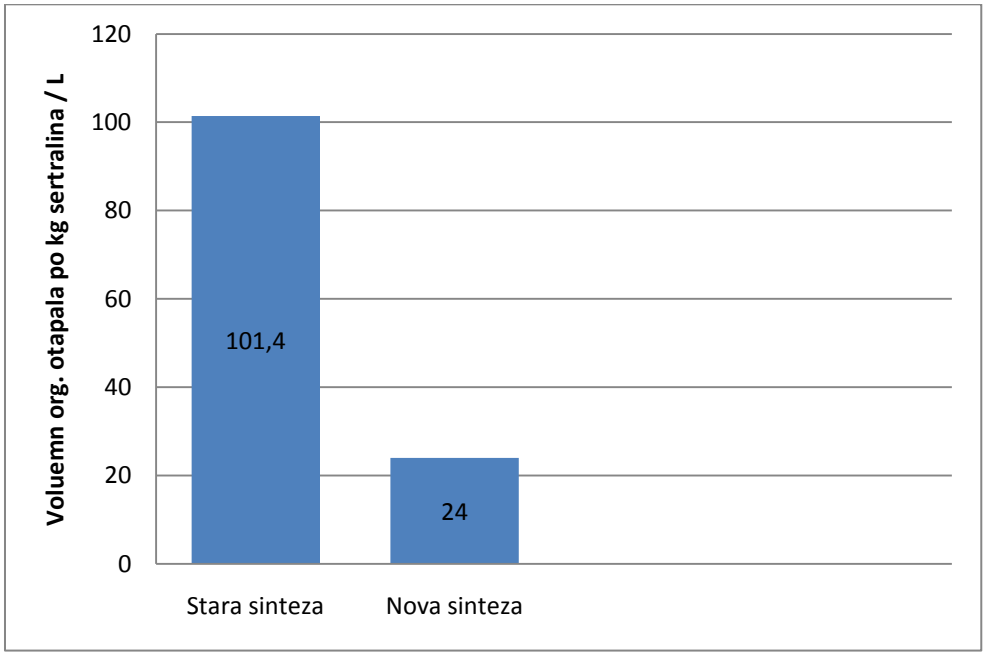
- katalizator Pd/C je zamijenjen $Pd/CaCO_3$, te se time omjer nastanak željenog cis-izomera prema neželjenom trans- povećala s 6:1 na 17:1, a iskorištenje ovog koraka sinteze povećalo sa 78 % na 92 %

- zbog visokog omjera cis- prema trans-izomeru nema potrebe za dodatnim izolacijama međuprodukata i rekristalizacijama.

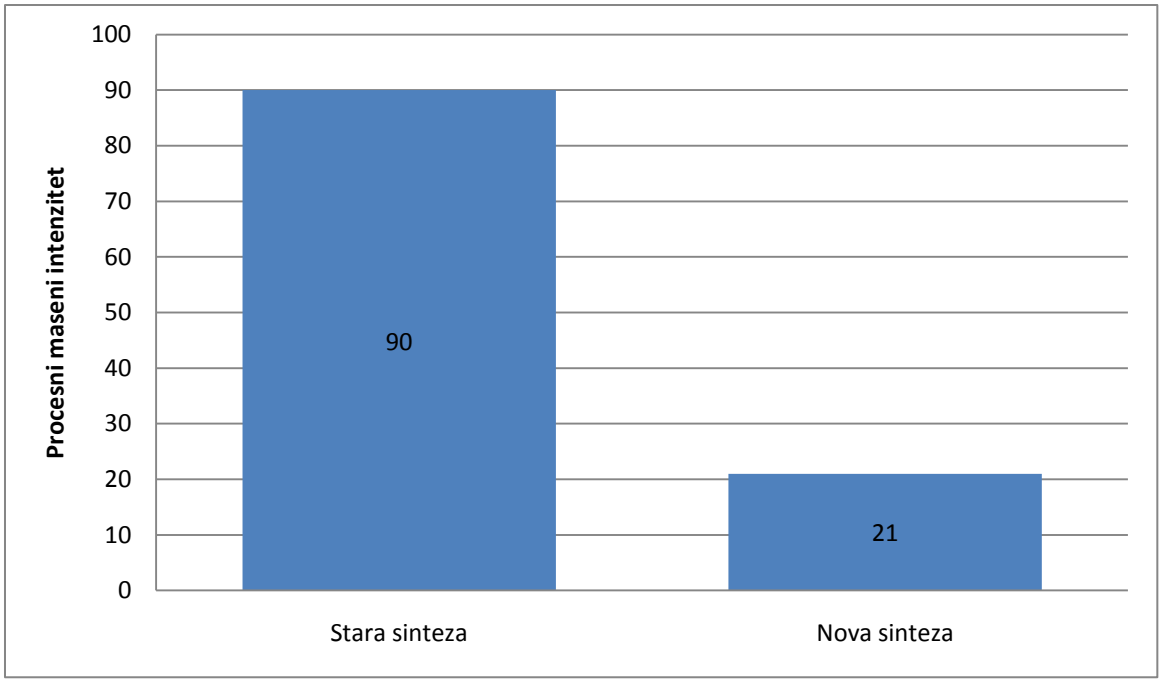
Iz prvotne sinteze izbačeni su heksan, toluen i THF te se u novoj sintezi koriste samo etanol, etil-acetat i mala količina metanola za rekristalizaciju, što je rezultiralo smanjenjem količine organskih otapala (Slika 13.) (21). Također, snižen je i procesni maseni intenzitet (Slika 14.). Prostor za napredak u novoj sintezi moguć je u koraku nastanka racemične smjese gdje bi bilo idealno da u tom koraku nastaje samo poželjni enantiomer kako bi se skratila reakcija i smanjilo nastajanje otpada (20).



Slika 12. Usporedba stare i nove sinteze sertralina



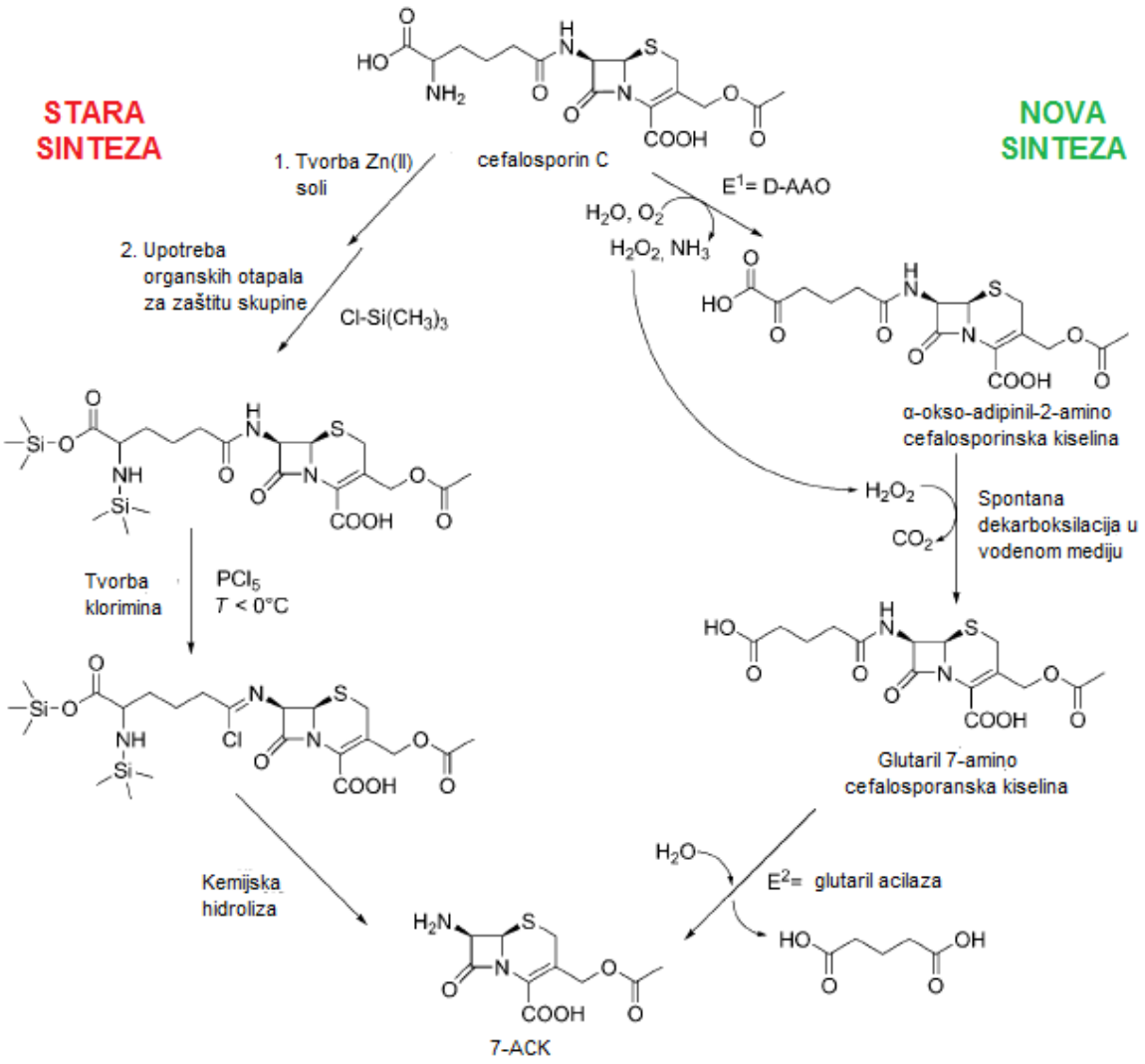
Slika 13. Usporedba stare i nove sinteze sertralina prema utrošku organskih otapala



Slika 14. Razlika procesnog masenog intenziteta između stare i nove sinteze sertralina

4.4. 7-aminocefalosporanska kiselina

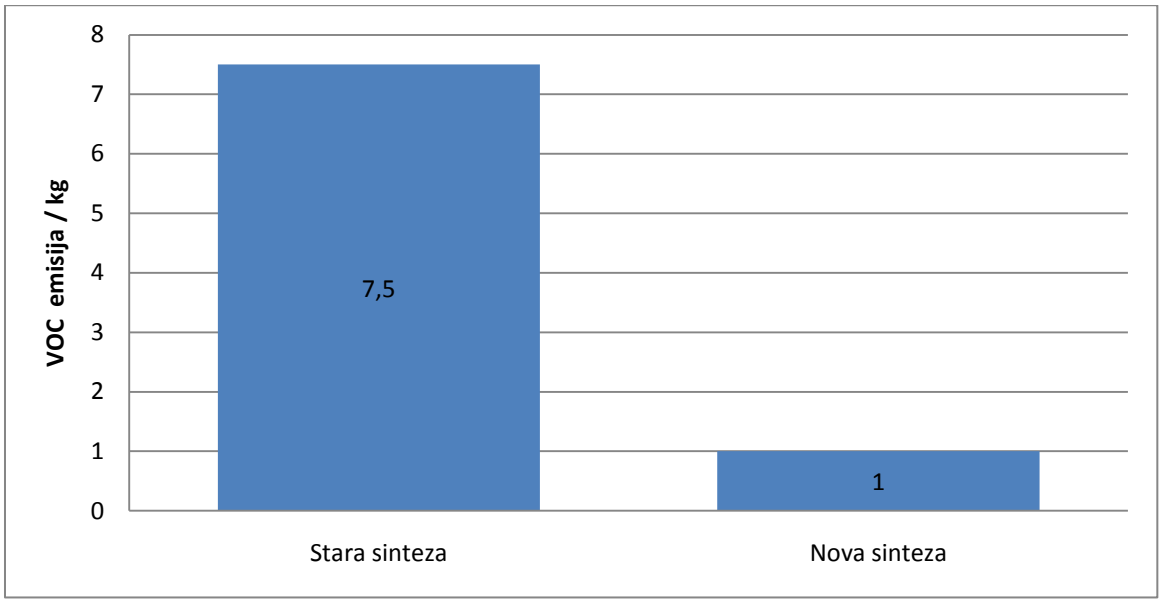
7-aminocefalosporanska kiselina (7-ACK) je međuprodukt iz kojeg se daljnjom sintezom dobivaju sve aktivne tvari iz skupine cefalosporinskih antibiotika. 7-ACK se kemoenzimatskim procesom sintetizira iz cefalosporina C. Takav način sinteze je znatno ekološki prihvatljiviji u usporedbi s prvotnim načinom sinteze (čisto kemijski način) (Slika 15.).



Slika 15. Stara i nova sinteza 7-aminocefalosporanske kiseline

Prvotna sinteza zahtijeva okolišno štetne regense; cinkov (II) klorid i fosforov (V) klorid, te opasne klorirane ugljikovodike u ulozi otapala. Nastaju štetni otpadni produkti ($Zn(NH_4)_2 \cdot PO_4$, HCl, H_3PO_4). Kemoenzimatski način je mnogo manje štetan po pitanju reagensa i otpadnih produkata. Cijeli proces se odvija u vodi, a kao enzimi se koriste diaminooksidaza i glutaril acilaza. Otpadni produkti su amonijak, ugljikov dioksid i glutarna

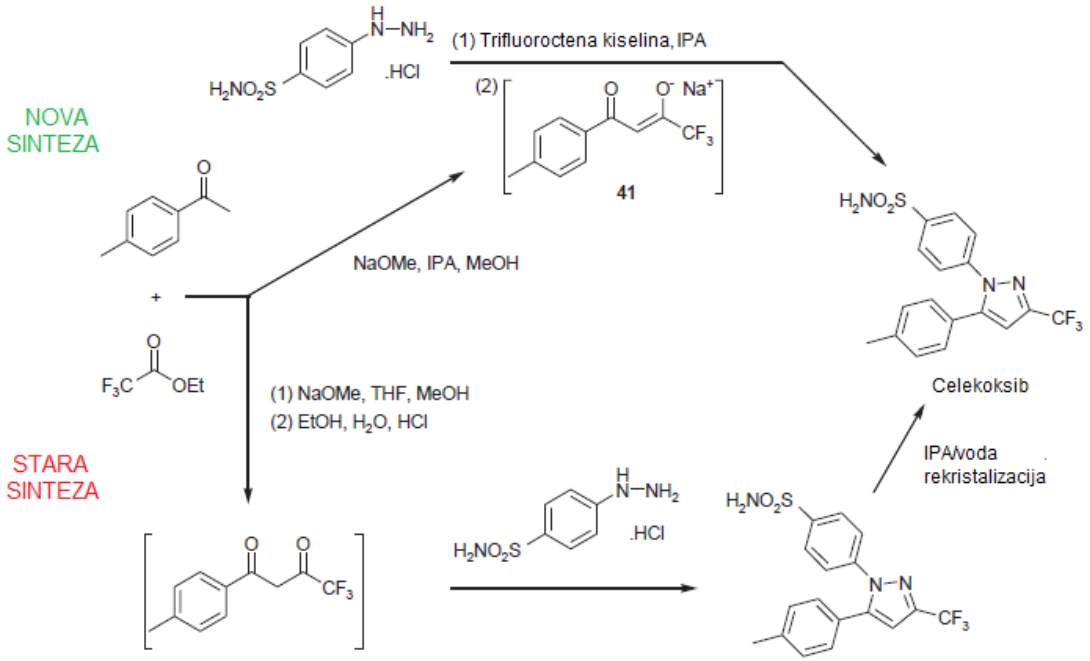
kiselina. Količina matičnih otopina koje zahtijevaju spaljivanje smanjena je s 29 tona na 0,3 tone te je emisija lakoispraljivih organskih spojeva (VOC emisija) smanjena sa 7,5 kilograma po kilogramu produkta na 1 kilogram po kilogramu produkta (Slika 16.) (22).



Slika 16. Usporedba VOC emisije (kg/1 kg produkta) stare i nove sinteze 7-ACK

4.5. Celekoksib

Celekoksib je selektivni inhibitor ciklooksigenaze tipa 2 i koristi se kao analgetik. U prvotnoj sintezi problem je bio neizreagirani hidrazinski spoj pri tvorbi pirazolskog prstena u strukturi celekoksiba. Za njegovo uklanjanje vršila se rekristalizacija koja zahtijeva veliku količinu otapala. Dodatni problem je bio nastanak 2-3 % nusprodukta (regioizomer). Sinteza je unaprijeđena nakon što je otkriveno da je voda uzrok nastanka nusprodukta, stoga je korištena količina vode smanjena. Također je smanjena efektivna koncentracija hidrazinskog spoja i to na način da se koristi u u obliku hidroklorida koji je netopljiv u nevodenom otapalu. Dodatkom diketonske soli se povećava njegova topljivost i neutralizira hidrazinska sol što dovodi do kontrolirane reakcije (Slika 17.). Ovakva sinteza rezultirala je smanjenjem nastanka nusprodukta na 0,5 % što izbacuje potrebu za pročišćavanjem i upotrebu velikih količina otapala. Nakon sinteze jedino potrebno otapalo je voda koja u kombinaciji s hlađenjem smjese omogućava izravnu izolaciju celekoksiba.



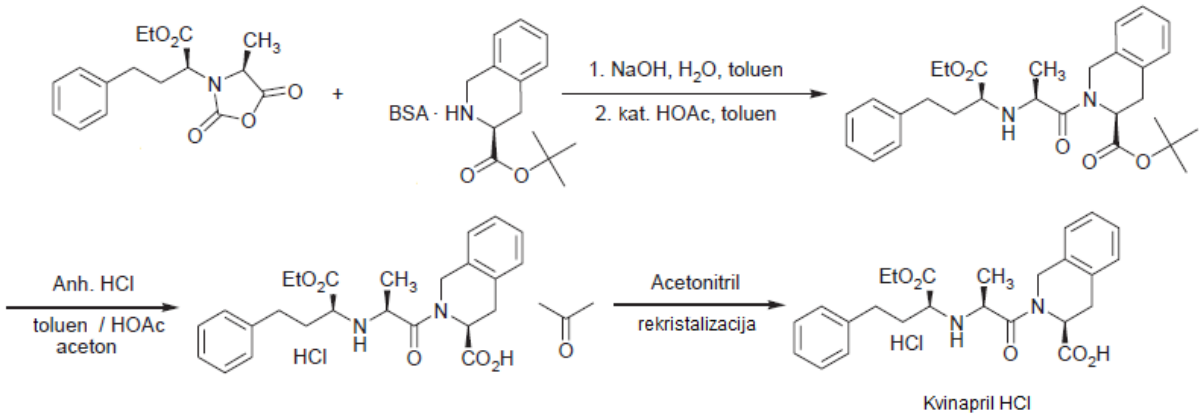
Slika 17. Razlika između stare i nove sinteze celekoksiba

Rezultati optimizacije sinteze celekoksiba:

- iskorištenje reakcije povećano s 63 % na 84 %
- smanjeno nastajanje otpada za 35 %
- iz sinteze je izbačen THF, a diklormetan i heksan više nisu potrebni za pročišćavanje zbog niskog udjela nečistoća te se sada koriste manje štetna otapala (izopropanol, metanol i voda)
- voda se koristi za izravnu izolaciju produkta
- upotreba otapala smanjena je za 5200 tona na godišnjoj razini (21).

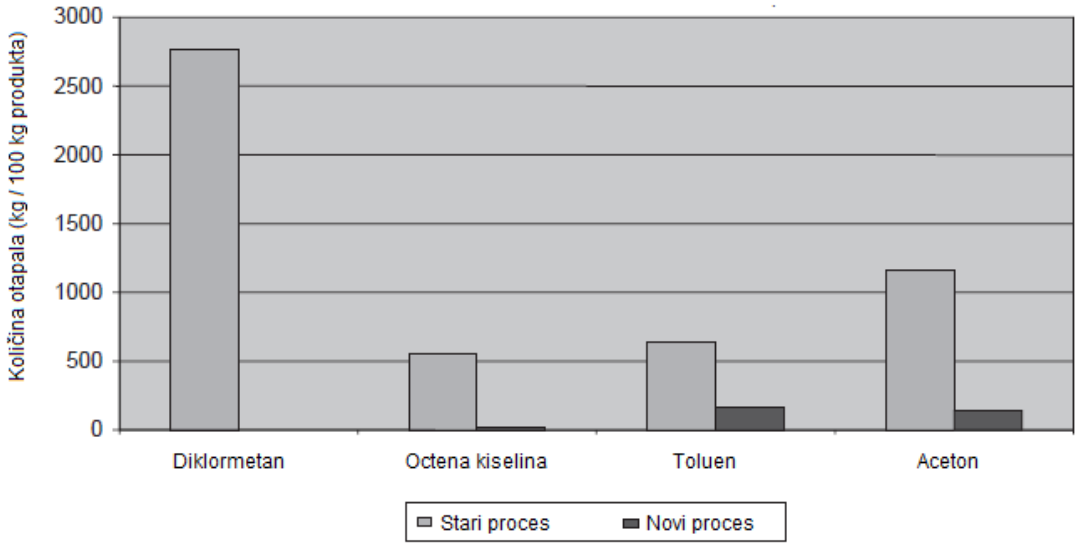
4.6. Kvinapril

Kvinapril je antihipertenziv iz skupine ACE inhibitora. Inhibira angiotenzin konvertirajući enzim te tako blokira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II. Prvotna sinteza ovog spoja je bila izuzetno ekološki neprihvatljiva. Koristili su se: diklormetan, eksplozivni hidroksibenzotriazol, po zdravlje štetan N,N'-dicikloheksilkarbodiimid (DCC) i velike količine toluena potrebne za uklanjanje octene kiseline. Nadalje, prinos je bio smanjen zbog diketopiperazinskog nusprodukta. Prvi korak u optimizaciji je bilo smanjenje količine octene kiseline koje bi posljedično smanjile količinu nusprodukata. U sintezu je uveden N-karboksianhidrid koji u reakciji s izokinolinskim esterom dovodi do izravnog nastanka amida, stoga upotreba DCC-a više nije potrebna. Eliminacijom DCC-a nema više nastanka nusprodukta dicikloheksiluree te time nema potrebe za kloriranim otapalima. U ovom koraku se koriste znatno blaža otapala; voda i toluen. Cijepanje estera vrši se malim količinama octene i kloridne kiseline, a nastala sol se izolira upotrebom acetona bez potrebe za velikim količinama otapala i sušenjem. Završna rekristalizacija se vrši acetonitrilom i izolira se kvinapril u obliku hidroklorida (Slika 18.)



.**Slika 18.** Nova sinteza kvinaprila

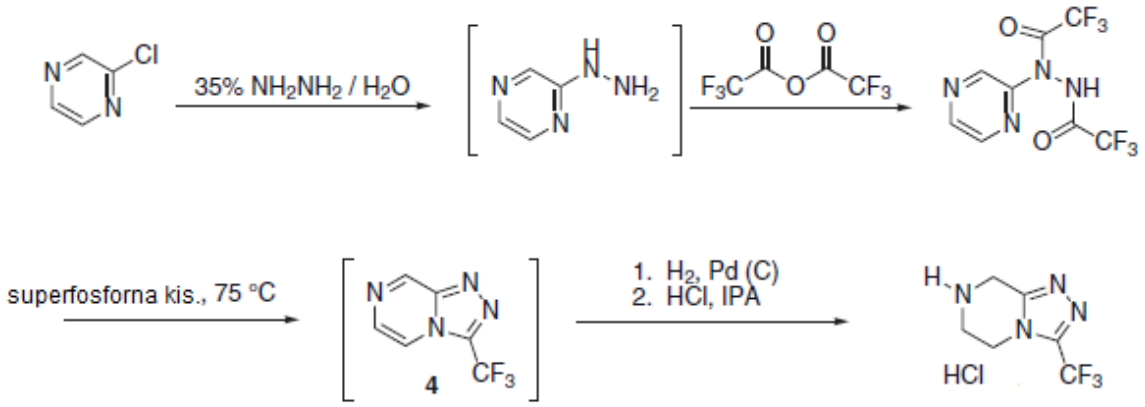
Optimizacija proizvodnog procesa dovela je do povećanja iskorištenja reakcije s 58 % na 90 % i značajnog smanjena otpada. Otapala se koriste u mnogo manjoj mjeri i pritom su benignija i zelenija od onih iz prvotne sinteze (Slika 19.) (21).



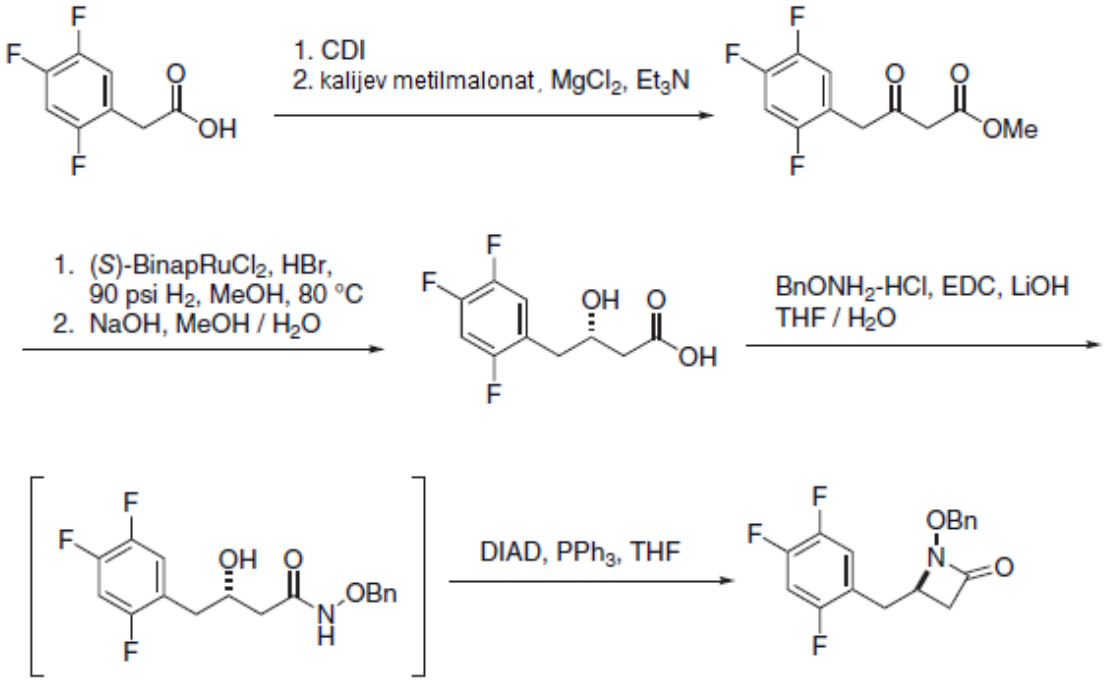
Slika 19. Razlika između starog i novog proizvodnog procesa kvinaprila u upotrebi diklormetana, octene kiseline, toluena i acetona.

4.7. Sitagliptin

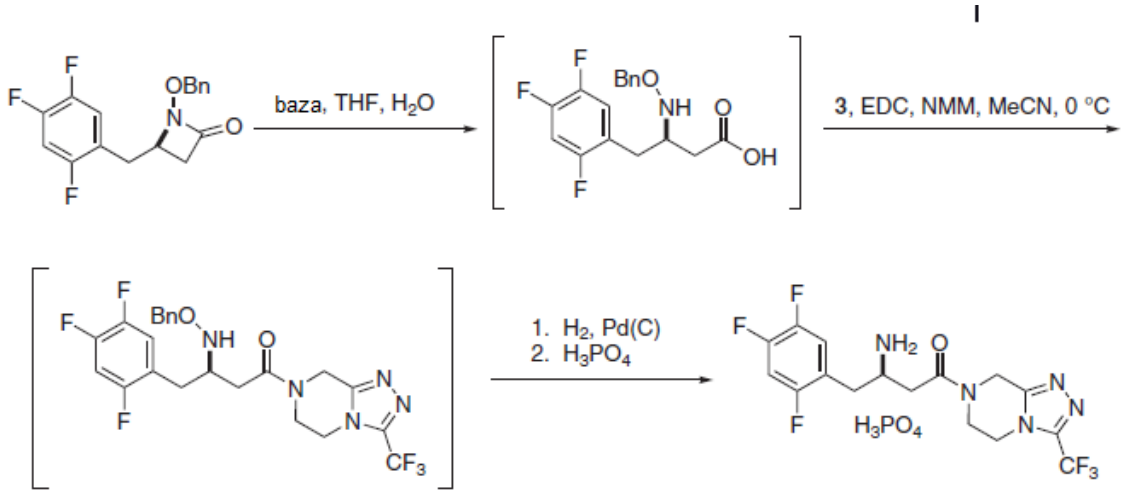
Sitagliptin je farmaceutski aktivna tvar koja se koristi za snižavanje razine šećera u krvi kod bolesnika s dijabetesom tipa 2. Spada u skupinu inhibitora dipeptidil-peptidaze 4. Prvotna sinteza se sastojala od tri djela. Prvi dio je bila sinteza heterocikličkog triazolskog spoja u kojem je problem bilo korištenje hidrazina. Drugi dio je bila sinteza β-laktamskog međuprodukta. Završni dio je bila reakcija između dvaju spojeva dobivenih iz prva dva dijela (Slika 20.-22.). Iako se ovakvom sintezom dobivao terapijski aktivan stereoizomer, problem su bili malo iskorištenje (45 %), veliki broj koraka (13), niska atomska ekonomičnost i velika količina nastalog otpada (5).



Slika 20. Prvi stupanj stare sinteze sitagliptina; sinteza triazolskog međuprodukta

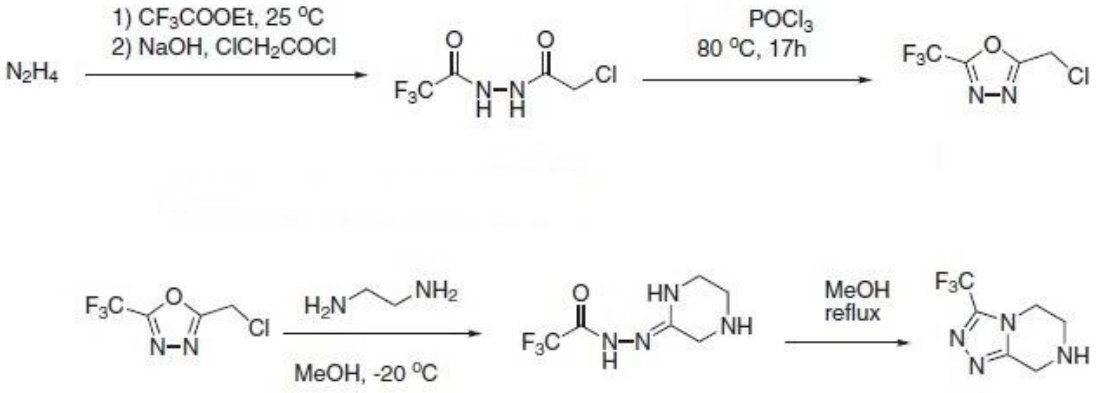


Slika 21. Drugi stupanj stare sinteze sitagliptina; sinteza β-laktamskog međuprodukta



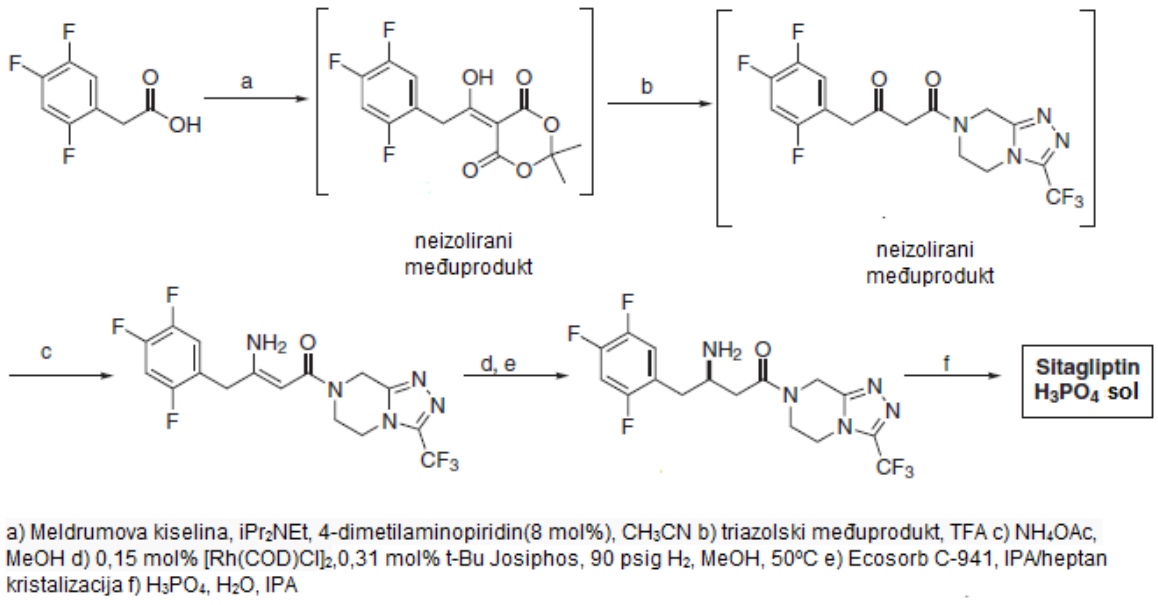
Slika 22. Završni stupanj stare sinteze sitagliptina

Prilikom optimizacije procesa glavni cilj je bio skratiti reakciju. Za početak je trebalo optimizirati sintezu triazolskog međuprodukta koja je bila izuzetno nesigurna zbog upotrebe hidrazina. Nadalje, iskorištenje je bilo oko 26 %, a trošak velik zbog korištenja i paladija i klorpirazina, te su se morale vršiti višestruke ekstrakcije i destilacije. Sigurnost nove sinteze postignuta je postavljanjem hidrazina kao limitirajućeg reaktanata koji u reakciji s trifluoroacetatom biva potpuno iskorišten te se tako izbjegava nastajanje opasnog otpada koji sadrži hidrazin. U idućem koraku se koristi fosforov oksiklorid koji je odabran zbog prihvatljive cijene i nastajanje relativno bezopasnog otpada. U završna dva koraka kao otapalo je odabaran metanol jer je pokazao najveće iskorištenje u odnosu na ostala otapala (Slika 23.). Optimizacija sinteze triazolskog međuprodukta dovela je do povećanja iskorištenja na 52 %, te do značajnog smanjenja vrijednosti E faktora cjelokupne sinteze sitagliptina (5).



Slika 23. Nova sinteza triazolskog međuprodukta

Ključni korak nove sinteze sitagliptina je asimetrična hidrogenacija enaminskog spoja. Sinteza započinje aktivacijom 1,3,4-trifluorofeniloctene kiseline koristeći pivaloil-korid u prisustvu Meldrumove kiseline, Hünigsove baze (N,N-diizopropiletilamin) i katalitičke količine 4-dimetilaminopiridina. Dodatak triazolskog međuprodukta i katalitičke količine trifluoroctene kiseline rezultira nastankom ketoamida (međuprodukt koji se ne izolira) koji dodatkom metanolne otopine amonijevog-acetata prelazi u enaminski spoj. U ovom dijelu sinteze kao otapalo se koristi acetonitril. Asimetrična hidrogenacija enaminskog spoja provodi se u prisutnosti rodija kao katalizatora pri tlaku od 90 psi (oko 6,2 bar). Rodij se reciklira, a sitagliptin se kristalizira u obliku slobodne baze koristeći otopinu izopropanola i heptana. U završnom koraku se izvodi rekristalizacija sitagliptina u obliku fosfatne soli koristeći fosfornu kiselinu, izopropanol i vodu (Slika 24.).



Slika 24. Nova sinteza sitagliptina

Ukupni rezultati optimizacije proizvodnog procesa sitagliptina:

- vrijednost E faktora smanjena s 250 na 50

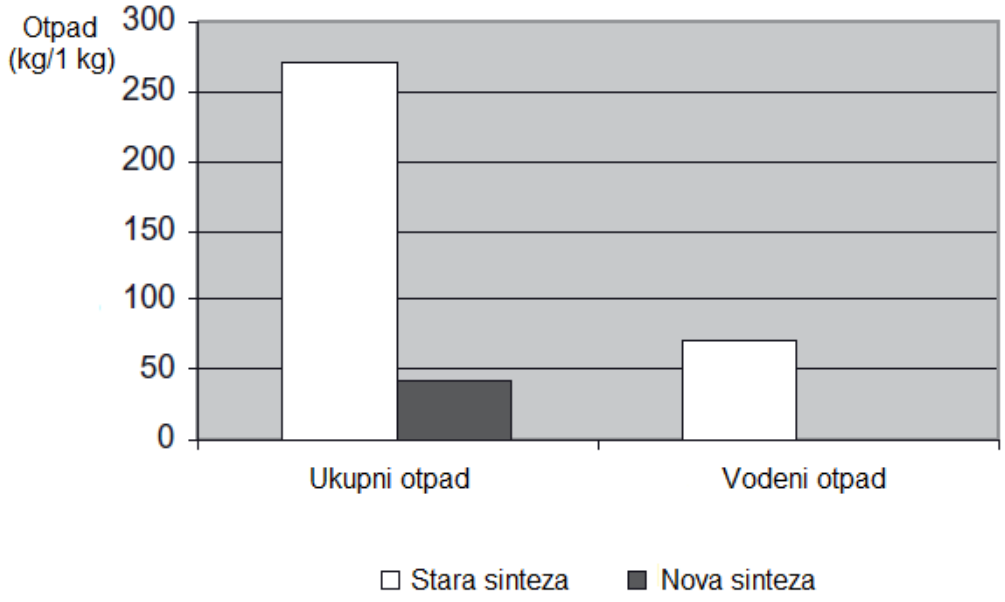
- povećanje iskorištenja reakcije s 45 % na 63 %

- smanjenje nastanka otpada za 80 % (220 kilograma otpada po kilogramu sitagliptina manje)

- prvotnom sintezom nastajalo je 60 litara vodenog otpada, a novom vodeni otpad uopće ne nastaje (Slika 25.)

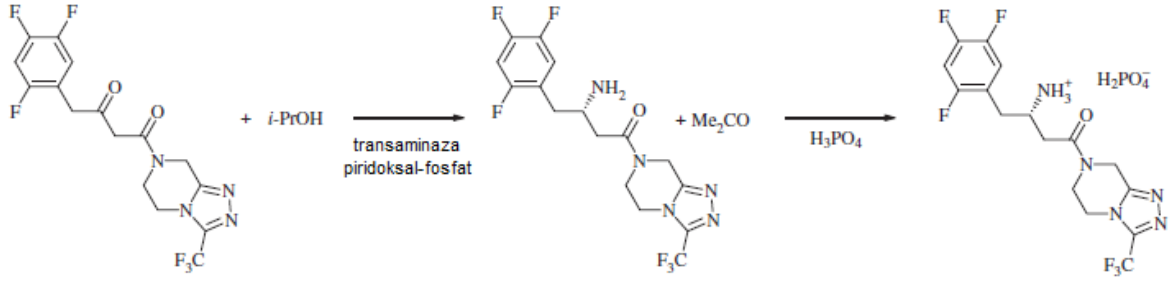
- nema potrebe za sintezom β-laktamskog međuprodukta

- izbačeni su opasni reaktanti i otapala kao što su trietilamin, N-metilmorfolin, tetrahidrofuran, diizopropil azodikarboksilat i bromovodična kiselina te se u novoj sintezi kao otapalo koriste manje opasniji izopropanol, metanol i acetonitril (5).



Slika 25. Razlika u nastanku vodenog i ukupnog otpada između stare i nove sinteze sitagliptina

Optimizacijom sinteze sitagliptina je postignut izuzetan napredak, no i dalje je ostalo prostora za napredak. Proces je unaprijeđen biokatalitičkim procesom korištenjem transaminaze (Slika 26.). Zbog ove promjene se iskorištenje povećalo za 10 % do 13 %, izbačeno je korištenje rodija i heptana te više nema potrebe za korištenjem aparature za postizanje optimalnog tlaka. Nastajanje ukupnog otpada je smanjeno za 19 % (20).

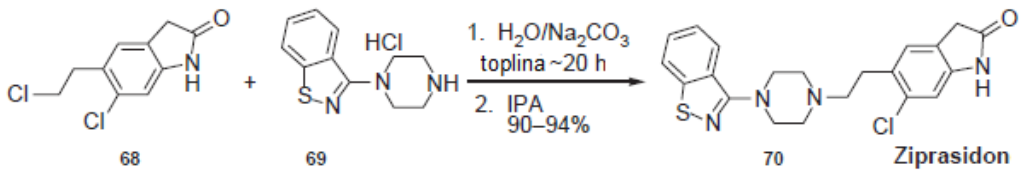


Slika 26. Implementacija biokatalize u završne korake sinteze sitagliptina

4.8. Ostali primjeri

A) Ziprasidon

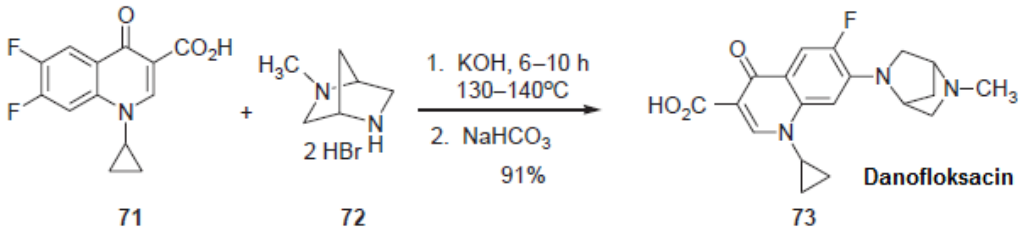
Ziprasidon je farmaceutski aktivna tvar iz skupine atipičnih antipsihotika. U prvotnoj sintezi su dva reaktanta u posljednjem koraku spojena alkiliranjem u prisutnosti NaI i Na_2CO_3 u organskom otapalu (Slika 27.). Iskorištenje takve reakcije je 20 %. Zamjena organskog otapala vodom povećala je iskorištenje na 90 % do 94 % (21).



Slika 27. Optimizirani posljednji korak sinteze ziprasidona

B) Danofloksacin

Danofloksacin je farmaceutski aktivna tvar iz skupine fluorokinolonskih antibiotika. Posljednji korak u sintezi (aminacija) je optimiziran koristeći vodu pod tlakom te je tako omogućeno izvođenje reakcije pri višim temperaturama. Danofloksacin se zatim izolira koristeći filtraciju pri izoelektričnoj pH vrijednosti s iskorištenjem od 91 % (Slika 28.). Piridin, toluen, DBU i alkoholi koji su korišteni u prvotnom procesu nakon optimizacije više nisu potrebni (21).



Slika 28. Optimizirani posljednji korak sinteze danofloksacina

C) Tadalafil

Tadalafil je farmaceutski aktivna tvar koja inhibira fosfodiesterazu tipa 5 i koristi za liječenje erektilne disfunkcije kod muškaraca. Prvotna sinteza je započinjala metilnim esterom triprofana te se kao otapalo koristio diklormetan. Dobivena je smjesa cis i trans izomera iz koje je kromatografijom izoliran željeni cis izomer s iskorištenjem od 42 %. Optimizirana sinteza koristi metilni ester D-triptofana, a kao otapalo se koristi izopropanol. Trans izomer je topljiv u izopropanolu, dok cis izomer spontano precipitira, stoga nema potrebe za korištenjem kromatografije. Smanjena je nastala količina otpada i količina korištenih otapala (20).

5. ZAKLJUČCI

1. Sinteze aktivnih farmaceutskih tvari u kojima su implementirani postulati zelene kemije su ekološki prihvatljivije i mnogo manje štetne za okoliš za razliku od sinteza u kojima se ne poštuju postulati.

2. Farmaceutske tvrtke koje su implementirale postulate zelene kemije u proizvodnim procesima u svojim tvornicama znatno povećavaju sigurnost svojih zaposlenika i okolnog stanovništva i smanjuju troškove.

3. Otapala su najveći problem u sintezama farmaceutski aktivnih tvari i imaju najveći utjecaj na parametre zelene kemije (npr. E faktor, procesni maseni intezitet), stoga ekološki i sigurnosni profil otapala obavezno treba biti uzet u obzir prilikom dizajniranja ili unaprjeđenja sinteze.

4. Prednosti zelenih otapala su visoki sigurnosni profil, ekološka neškodiljivost i niska cijena, stoga bi prilikom odabira otapala trebala imati prednost u odnosu na klasična otapala.

5. Upotreba zelenih otapala ima izuzetno povoljan utjecaj na vrijednosti parametara zelene kemije te u procesima u kojima se koriste nastaje mnogo manje otpada nego u procesima u kojima se upotrebljavaju klasična otapala. Shodno tome smanjuju se troškovi za sanaciju otpada.

6. Primjena postulata zelene kemije i uporabe zelenih otapala pokazana je na primjerima: sildenafila, pregabalina, sertralina, 7-aminocefalosporanske kiseline, celekoksiba, kvinaprila, sitagliptina, ziprasidona, danofloksacina i tadalafila.

6. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Environment and Ecology [Internet]. History of Ecology; 2017 [pristupljeno 28.5.2017.]. Dostupno na: www.environment-ecology.com/history-of-ecology/132-history-of-ecology.html

2. American Chemical Society [Internet]. History of Green Chemistry; 2017 [pristupljeno 28.5.2017.]. Dostupno na: https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/history-of-green-chemistry.html

3. Brice A. ICIS [Internet] A guide to major chemical disasters worldwide; 2008 Oct 06 [pristupljeno 25.6.2017.]. Dostupno na: https://www.icis.com/resources/news/2008/10/06/9160653/a-guide-to-major-chemical-disasters-worldwide/

4. Dunn PJ, Galvin S, Hettenbebach K. The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. Green Chem. 2004;6(1):43-48.

5. Dunn PJ , Wells A, Williams MT. Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry. Wenheim: Wiley-VCH; 2010.

6. Byrne FP, Jin S, Paggiola G, Petchey THM, Clark JH, Farmer TJ i sur. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. Sust. Chem. Proc. 2016;4:7

7. Curzons AD, Constable DJC, Mortimer DN, Cunningham VL. So you think your process is green, how do you know?—Using principles of sustainability to determine what is green–a corporate perspective. Green Chem. 2001;3:1-6.

8. Talaviya S, Majmudar F. Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. NHL J. Med. Sci. 2012;1(1):7-13.

9. American Chemical Society [Internet]. Collaboration to Deliver a Solvent Selection Guide for the Pharmaceutical Industry; 2008 [pristupljeno 25.6.2017.]. Dostupno na: https://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/roundtable/solvent-selection-guide.pdf

10. Slater CS, Savelski MJ. A Method to Characterize the Greenness of Solvents used in Pharmaceutical Manufacture. J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng. 2007; 42(11):1595-1605.

11. Anastas P, Li CJ, Leitner W, Jessop PG, Wasserscheid P, Stark A. Green Solvents. Wenheim: Wiley-VCH; 2010.

12. Gu Y, Jérôme F. Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry. Green Chem. 2010; 12:1127-1138.

13. Pereira CSM, Silva VMTM, Rodrigues AE. Ethyl lactate as a solvent: Properties, applications and production processes – a review. Green Chem. 2011;13:2658.

14. Mayadevi S. Reactions in supercritical carbon dioxide. Indian J. Chem. 2012;51:1298–1305.

15. Jukić M, Djaković S, Filipović-Kovačević Ž, Kovač V, Vorkapić-Furač J. Dominantni trendovi "zelene" kemije. Kem. Ind. 2005;54 (5):255–272.

16. Grodowska K, Parczewski A. Organic solvents in the pharmaceutical industry. Acta Pol. Pharm. 2010;67(1):3-12.

17. Tabanero A, Martin del Valle EM, Galan MA. Supercritical fluids for pharmaceutical particle engineering: Methods, basic fundamentals and modelling. Chem. Eng. Proc. 2012;60:9-25

18. Sigma-Aldrich [Internet]. Greener Solvent Alternatives; 2015 [pristupljeno 28.5.2017.]. Dostupno na: http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Brochure/greener_solvent_alternatives.pdf?utm_source=redirect&utm_medium=promotional&utm_campaign=insite_greener_solvent_alternatives

19. Hough WL, Rogers RD. Ionic liquids then and now: From solvents to materials to active pharmaceutical ingredients. Bull Chem. Soc. Japan. 2007;80:2262-2269.

20. Welton T. Solvents and sustainable chemistry. Proc. R. Soc. A. 2015;471:502.

21. Cue BW, Zhang J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. Green Chem. Lett. Rev. 2009; 2(4):193-211.

22. Hernaiz MJ, Alcantara AR, Garcia JI, Sinisterra JV. Applied Biotransformations in Green Solvents. Chem. Eur. J. 2010;16:9422 – 9437.

7. SAŽETAK

Zelena otapala su ekološki neškodljiva otapala s visokim sigurnosnim profilom i niskim potencijalom za incidente. Imaju veliku važnost u zelenoj kemiji čiju okosnicu čini 12 postulata koji za cilj imaju poboljšati klasične kemijske sinteze i proizvodne procese te tako smanjiti štetni utjecaj na okoliš. Klasična otapala kao što su klorirani ugljikovodici i nezasićeni aromatski spojevi su najveći problem u farmaceutskoj industriji jer se upotrebljavaju u velikim količinama i izuzetno nepovoljno utječu na vrijednosti parametara zelene kemije (npr. E faktor, procesni maseni intenzitet, atomska ekonomičnost). Primjeri zelenih otapala su: voda, glicerol, etil-laktat, superkritični ugljikov dioksid, određene ionske kapljevine. Cilj ovog rada bio je proučiti dostupnu stručnu i znanstvenu literaturu te pronaći primjere upotrebe zelenih otapala u farmaceutskoj industriji. Proučene su sinteze sljedećih spojeva: sildenafila, pregabalina, sertralina, 7-aminocefalosporanske kiseline, celekoksiba, kvinaprila, sitagliptina. Uspoređene su sinteze prije i poslije implementacije postulata zelene kemije uključujući upotrebu zelenih otapala. Nakon implementacije zelene kemije u svim primjerima došlo je do izrazitog poboljšanja u ekološkom i sigurnosnom profilu reakcije. Također, promjene u sintezama navedenih farmaceutski aktivnih tvari su se izuzetno povoljno odrazile na vrijednosti parametara zelene kemije. Zelena kemija i zelena otapala su uveli velike promjene u farmaceutskoj industriji i znatno pridonijeli ekologiji i očuvanju okoliša te je povećana sigurnost radnika u farmaceutskim tvornicama. No, usprkos svim pozitivnim pomacima i promjenama, i dalje ima mnogo prostora za napredak, stoga se trebaju nastaviti istraživanja koja će dodatno razviti zelenu kemiju.

8. SUMMARY

Green solvents are ecologically safe solvents with high safety profile and low potential for incidents. They have a large importance in green chemistry whose framework is made up of 12 principles which have a goal to improve classic chemical synthesis, production processes and lower the damaging effect on the environment. Classical solvents like chlorinated hydrocarbons and unsaturated aromatic compounds are the biggest problem in the pharmaceutical industry because they are used in large quantities which very negatively affect the green chemistry metrics (i.e E factor, process mass intensity, atom economy). Examples of green solvents are: water, glycerol, ethyl lactate, supercritical carbon dioxide, certain ionic liquids. The objective of this thesis was to study the available professional and scientific literature and find the examples of green solvents use in pharmaceutical industry. The syntheses of following active pharmaceutical ingredients have been studied: sildenafil, pregabalin, sertraline, 7-aminocephalosporanic acid, celecoxib, quinapril, sitagliptin. The synthesis has been compared before and after implementation of green chemistry principles including the use of green solvents. After the implementation of green chemistry in all examples the significant improvement in ecological and safety profile of the reaction has been accomplished. Also, the changes in syntheses of the mentioned active pharmaceutical ingredients have left very positive results on the green chemistry metrics. Green chemistry and green solvents have brought large changes in the pharmaceutical industry and have significantly contributed to ecology and nature preservation while also improving the safety of workers in pharmaceutical factories. Despite the positive changes, there is still plenty of space left for improvement which should further encourage research of green chemistry.

9. ŽIVOTOPIS

OSNOVNI PODATCI

Ime i prezime: Miro Dragan

Datum i mjesto rođenja: 26.8.1993., Split

Elektronička pošta: miro.dragan93@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

2000. - 2008. Osnovna škola „Split 3“, Split

2008. - 2012. Prirodoslovna tehnička škola, smjer: prirodoslovna gimnazija, Split

2012. - 2017. Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet, smjer: farmacija

RADNO ISKUSTVO

1.3.2017. - 1.9.2017. Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Lučac

POSEBNE VJEŠTINE

Rad na računalu: MS Office paket, Eskulap 2000

Strani jezici: engleski jezik (aktivno u govoru i pismu), talijanski jezik (osnovno)