



GIUSEPPE GUERCIO, CARLA DE FAVERI, MARIANO STIVANELLO
LUNDBECK PHARMACEUTICALS ITALY SPA, PADOVA
GUER@LUNDBECK.COM

GREEN CHEMISTRY: MODA O NECESSITÀ?

Negli ultimi anni si sentono sempre più spesso espressioni come “prodotti ad impatto 0”, “eco-sostenibilità”, “approccio verde” o “rispettoso verso l’ambiente”. Viene da domandarsi se dietro questi termini ci sia una moda temporanea, un reale approccio ambientalista o se non ci sia piuttosto un interesse economico che sfrutti la maggior sensibilità sviluppata da molte persone verso l’ambiente. In questo articolo non si proverà a rispondere a questa domanda, ma i molti case studies valutati nel campo della sintesi di principi attivi farmaceutici supportano il fatto che, se c’è la volontà giusta nel management, è possibile conciliare un approccio eco-sostenibile con gli interessi economici dell’azienda. Quando si realizza questa sinergia i risultati sono solitamente alquanto positivi ed evidenti.

Introduzione alla green chemistry e ai suoi principi

La necessità di introdurre un concetto come la green chemistry nacque negli anni Novanta dalla consapevolezza che l’inquinamento, in particolar modo quello di acqua e aria, non conosce confini nazionali. Fu compresa la necessità di cambiare il paradigma vigente passando dalla gestione degli effetti alla prevenzione dei problemi originati dalla chimica (siano essi legati ai processi, ai prodotti o ai sottoprodotti) minimizzando quindi in partenza le possibili problematiche. Ovviamente oltre a questo si rese improcrastinabile l’introduzione di normative restrittive sull’inquinamento, aspetto sul quale molti Paesi stanno lavorando negli ultimi anni.

A tutto ciò si è aggiunta anche una maggiore sensibilità verso le fonti energetiche in esaurimento come il petrolio che ha promosso un più attento utilizzo delle risorse disponibili senza sprecarle e l’investimento su quelle rinnovabili.

Il termine *green chemistry* fu coniato dai chimici statunitensi Paul Anastas e John C. Warner [1] che,

sulla base di concetti preesistenti (come ad esempio il concetto di *economia atomica*), stilarono i 12 principi riportati in Tab. 1.

Gli obiettivi della green chemistry si possono riassumere in:

- prevenire e minimizzare i rifiuti;
- ottimizzare l’uso dei materiali e dell’energia;
- eliminare (o minimizzare) le sostanze chimiche pericolose;
- aumentare l’uso di materiali ed energia provenienti da fonti rinnovabili;
- avere condizioni di processo intrinsecamente sicure.

Dall’introduzione della green chemistry sono stati sia sviluppati nuovi processi *green* sia rinnovati quelli già esistenti, garantendo un vantaggio alle aziende (poiché un processo più *green* è spesso anche meno costoso, oltre che di minore impatto ambientale) sia ovviamente alla popolazione. Di pari passo si stanno facendo progressi anche dal punto di vista normativo, rivedendo i limiti consentiti di al-



cune sostanze in certi prodotti sulla base delle crescenti informazioni sugli effetti avversi delle stesse. Discorso a parte merita lo sfruttamento delle risorse rinnovabili: è importante non sfruttare le risorse più velocemente di come esse si formano, così come è fondamentale evitare il tranello della monocultura (ad esempio per la produzione di biodiesel o bioetanolo) poiché questo comporterebbe gravi squilibri ambientali, oltre che sottrarre terreni, acqua e manodopera alla produzione di beni agricoli alimentari.













Green metrics

Applicare i principi della green chemistry al mondo industriale può sembrare complesso perché i potenziali parametri che si possono tenere in considerazione sono molteplici. La comparazione tra processi differenti che portano allo stesso prodotto o la valutazione del trend durante lo sviluppo di un nuovo processo non è immediata se non si utilizza una metrica condivisa.

Nel corso degli anni sono stati introdotti molti indici e metriche *green* per un processo chimico [2, 3], ma il Green Chemistry Institute [4] attualmente suggerisce di adoperare il PMI, Process Mass Intensity, per la sua semplicità e facilità nel confrontare più processi per lo stesso prodotto, per quanto non sia completo. Introdotto nel 2011, permette di valutare rapidamente la quantità di materie prime che viene inglobata nei prodotti, ricavando di conseguenza anche l'efficienza della reazione e la quantità di rifiuti prodotti sebbene non se ne valuti la pericolosità. Il PMI si calcola secondo la formula:

$$\text{PMI} = \frac{\text{quantità di tutte le materie prime usate (kg)}}{\text{quantità del prodotto finito ottenuto (kg)}}$$

Il Green Chemistry Institute mette a disposizione sul suo website due files Excel che permettono il calcolo del PMI in modo consistente [5], sia per le vie di sintesi lineari che per quelle convergenti. Il tool calcola sia il PMI per ogni singolo step di sintesi che quello cumulativo. Tra le materie prime viene inclusa anche l'acqua che viene utilizzata direttamente nel processo di sintesi, isolamento e purificazione del prodotto finito. Con prodotto finito si intende il prodotto chimico così come viene venduto e, nello specifico dell'industria farmaceutica, il principio attivo (API) eventualmente nella sua forma salina ed essiccato secondo le specifiche di vendita. Il PMI di un pro-

 <p>Prevention It is better to prevent waste than to treat or clean up waste after it has been created.</p>	 <p>Atom Economy Synthetic methods should be designed to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product.</p>
 <p>Less Hazardous Chemical Syntheses Wherever practicable, synthetic methods should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.</p>	 <p>Designing Safer Chemicals Chemical products should be designed to affect their desired function while minimizing their toxicity.</p>
 <p>Safer Solvents and Auxiliaries The use of auxiliary substances (e.g., solvents, separation agents, etc.) should be made unnecessary wherever possible and innocuous when used.</p>	 <p>Design for Energy Efficiency Energy requirements of chemical processes should be recognized for their environmental and economic impacts and should be minimized. If possible, synthetic methods should be conducted at ambient temperature and pressure.</p>
 <p>Use of Renewable Feedstocks A raw material or feedstock should be renewable rather than depleting whenever technically and economically practicable.</p>	 <p>Reduce Derivatives Unnecessary derivatization (use of blocking groups, protection/ deprotection, temporary modification of physical/chemical processes) should be minimized or avoided if possible, because such steps require additional reagents and can generate waste.</p>
 <p>Catalysis Catalytic reagents (as selective as possible) are superior to stoichiometric reagents.</p>	 <p>Design for Degradation Chemical products should be designed so that at the end of their function they break down into innocuous degradation products and do not persist in the environment.</p>
 <p>Real-time analysis for Pollution Prevention Analytical methodologies need to be further developed to allow for real-time, in-process monitoring and control prior to the formation of hazardous substances.</p>	 <p>Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention Substances and the form of a substance used in a chemical process should be chosen to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions, and fires.</p>

Tab. 1 - "I 12 principi della Green Chemistry" tratti dal sito Sigma-Aldrich

cesso deve essere il più basso possibile, idealmente minore di 50. Nel campo farmaceutico il PMI per un API diminuisce con il progredire dello sviluppo clinico e raggiunge il suo minimo quando il farmaco entra nella fase commerciale (vedi Fig. 1) [6].

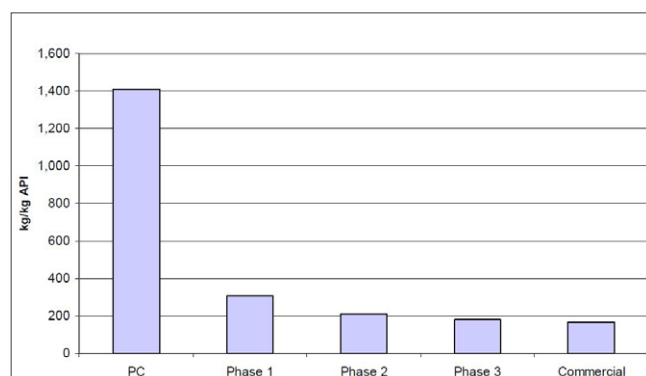


Fig. 1 - Andamento della mediana del PMI di un gran numero di processi industriali API in funzione della fase in cui si trova il principio attivo [6]

	Vantaggio ambientale	Vantaggio economico
Economia atomica	Diminuzione dei rifiuti	Incorporazione nel prodotto di tutto il valore dei reagenti
Riduzione dei solventi	Diminuzione dei solventi nei rifiuti	Minor costo dei solventi e di smaltimento
Ottimizzazione dei reagenti	Reazioni catalitiche, con reattivi riutilizzabili	Produttività aumentata
Sintesi convergenti	Diminuzione dei rifiuti Efficienza aumentata	Efficienza aumentata
Riduzione energetica	Riduzione dell'inquinamento dato da produzione, trasporto e uso dell'energia	Riduzione dei costi energetici
Analisi in-situ	Riduzione dei rischi per la salute e ambientali dovuti all'esposizione	Analisi più rapide
Sicurezza	Reattivi sicuri diminuiscono il rischio di esposizioni, rilasci, esplosioni e incendi	Lavorazioni più sicure

Tab. 2 - Vantaggio economico e vantaggio ambientale di un processo green a confronto

Motivazioni economiche della green chemistry

È molto importante cercare di massimizzare la *green chemistry* di un processo minimizzandone il PMI, dato che si è appurato che il vantaggio ambientale di una reazione più green coincide molto spesso anche con un vantaggio economico. Nella Tab. 2 si dimostra come spesso trovare la soluzione più efficiente e meno pericolosa dal punto di vista ambientale sia anche vantaggioso in termini economici.

L'impatto economico dell'applicazione della green chemistry ha però una portata ancora più ampia di quanto mostrato in Tab. 2. Infatti, sin dalla fine degli anni Novanta, sono stati istituiti degli indici borsistici che misurano le prestazioni delle aziende quotate in termini di sostenibilità e responsabilità di impresa. Inoltre, fondi azionari, pensionistici ed assicurativi devono mostrare l'origine del loro portafoglio economico e come la sostenibilità è integrata nella loro gestione finanziaria. Le analisi vengono fatte da varie società di analisi, come RobecoSAM, Eiris, Sustainalytics, Axia [7]. Il peso dei componenti viene calcolato sulla base dei ranking elaborati. Tra i più noti indici, si cita il Dow Jones Sustainability World o il Dow Jones Sustainability Europe, il Pacific Sustainability Index [8], il FTSE4Good, STOXX ESG e numerosi altri. Un comportamento più o meno responsabile verso l'ambiente ha quindi un peso importante su questi indici e sempre più questo può far variare il valore della società e il numero di investitori interessati a mantenere o a dismettere l'investimento stesso, da cui un'ulteriore interesse delle aziende verso un approccio eco-sostenibile.

Per tutti i motivi elencati molte aziende farmaceutiche hanno intrapreso da anni il monitoraggio delle loro attività con l'obiettivo di minimizzarne l'impatto ambientale. Questo impegno viene pubblicizzato sui loro siti istituzionali e in diverse pubblicazioni.

Lundbeck A/S, multinazionale farmaceutica danese ha recentemente ricevuto un'eccellente valutazione sulla 'corporate responsibility' da CSRhub [9], agenzia che fornisce l'accesso alle valutazioni ambientali, sociali e di Governance (ESG) delle maggior parte delle principali aziende del Nord America, Europa ed Asia, classificandosi al secondo posto tra tutte le aziende farmaceutiche mondiali.

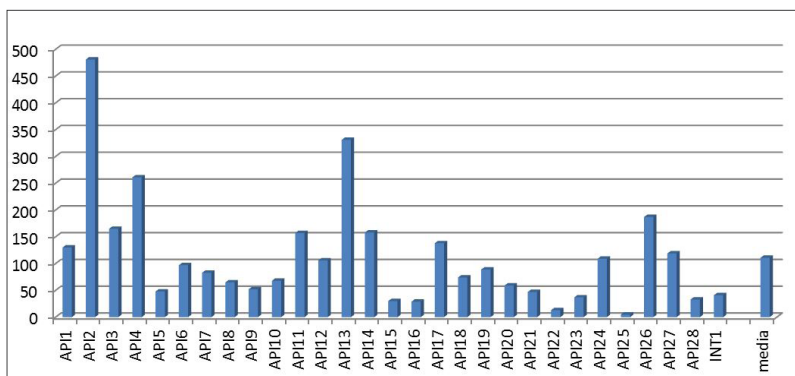


Fig. 2 - PMI degli API attualmente in produzione in LUPI. API13 è un API in fase clinica 2

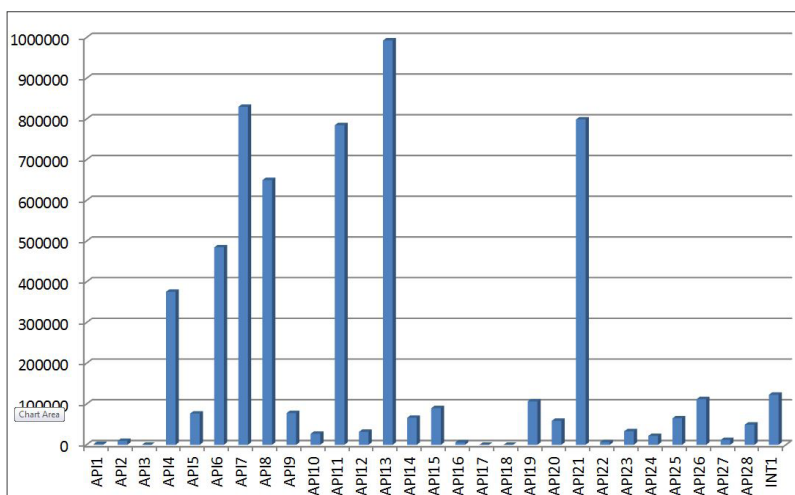
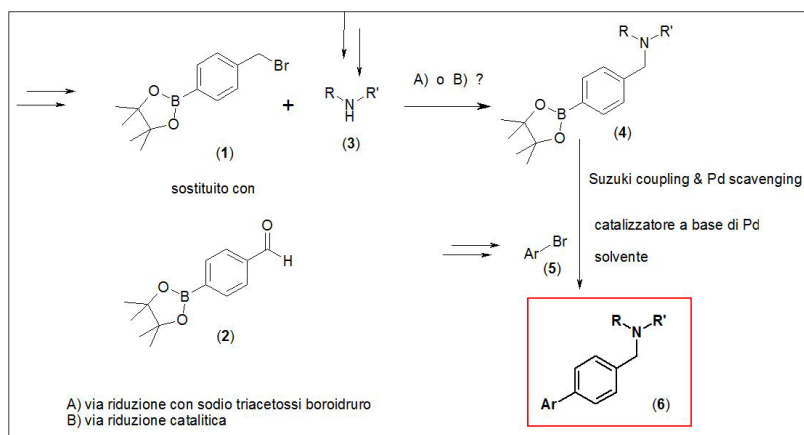


Fig. 3 - PMI dei processi attualmente in produzione in LUPI parametrati sulla quantità stimata da produrre nell'anno seguente, corrispondente alla quantità di reflui previsti per anno e prodotto. Questo grafico aiuta ad identificare immediatamente i processi che hanno un maggior ed un minore impatto industriale e quindi selezionare quelli su cui lavorare per una loro ottimizzazione. In questo articolo verrà discussa l'ottimizzazione del progetto codificato API13 e i conseguenti vantaggi sia in ottica green che economica.



Schema 1 - Schema di sintesi di API 13

Le valutazioni ESG valutano un'ampia gamma di azioni, tra cui gli sforzi di Lundbeck per risparmiare energia, per fornire ai dipendenti condizioni di lavoro sicure e per promuovere la trasparenza nelle interazioni con gli stakeholder chiavi.

Lundbeck Pharmaceuticals Italy (LUPI), sito produttivo di principi attivi farmaceutici (API) del gruppo, ha iniziato il monitoraggio del proprio impatto ambientale ormai da alcuni anni. In particolare uno degli obiettivi annuali assegnato dalla Casa Madre al Dipartimento di Ricerca e Sviluppo è quello di selezionare un processo industriale su cui intervenire in un'ottica di minimizzazione e diminuzione del suo impatto ambientale applicando alcuni degli strumenti descritti nel sito del Green Chemistry Institute ed utilizzati anche da altre compagnie.

In questo articolo verranno presentati l'approccio utilizzato e i risultati ottenuti con l'obiettivo di dimostrare che è veramente possibile conciliare una politica aziendale eco-sostenibile con gli interessi economici della compagnia stessa.

Case study

Sin dal 2011 l'American Chemical Society (ACS) ha promosso l'utilizzo dell'indice PMI come principale metro di misura e confronto della green chemistry dei processi industriali, essendo un metodo relativamente completo ed al contempo di semplice applicazione. Per questi motivi il suddetto indice è stato scelto per valutare il grado di "greenness" ovvero di sostenibilità dei processi di produzione di API o intermedi presso Lundbeck Pharmaceuticals Italy (Fig. 2). Il grafico tal quale può essere fuorviante, in quanto evidenzia i processi che hanno

il PMI maggiore, ma questo non implica direttamente che siano quelli che produrranno la maggior quantità di refluì, se non si considera anche la quantità prodotta di ogni singolo principio su base annuale. Per questo è stato deciso di valutare invece il valore ottenuto dalla moltiplicazione del PMI di ogni singolo prodotto per i quantitativi di produzione previsti nell'anno seguente (Fig. 3).

Quando il progetto venne selezionato l'API 13 (6) (Schema 1) era un nuovo principio attivo in fase clinica II la cui produzione veniva effettuata secondo la via di sintesi

individuata dalla medicinal chemistry. Il processo di tipo convergente con step chiave un coupling di Suzuki tra un estere boronico (4) e un eterociclo bromurato (5) aveva un PMI cumulativo di 331, inadeguato per la produzione di ulteriori quantitativi di API richiesti per la Fase II allora in corso e la successiva Fase III. Durante la fase II venne inoltre appurato che il materiale di partenza da cui veniva ottenuto il sintone (4) ovvero l'estere pinacolico dell'acido 4-(bromometilfenil)boronico (1) era genotossico in quanto positivo al test di Ames. Per questi motivi fu intrapreso un lavoro di revisione del processo a 360 gradi che ha portato alla fine a risultati molto positivi. Innanzitutto l'estere boronico dell'acido 4-formil-fenilboronico (2) venne identificato come potenziale alternativa non essendo una sostanza genotossica. Questa scelta rispetta in pieno il terzo principio della green chemistry, che suggerisce di effettuare sintesi con sostanze meno pericolose.

	Riduzione chimica	Idrogenazione catalitica
Resa	83%	76%
Purezza (GC)	>99%A	>99%A
Solventi / volumi	DCM 10vol + MeOH 9 vol poi sostituito	MeOH 8vol
Agente riducente	Sodio triacetossiboroidruro (STAB) 1.2 eq	5% Pt/C 0.1 %mol
Tempo di reazione	8 ore (aggiunta di STAB a porzioni)	Tempo di idrogenazione
Temperatura	25°C	70°C
Pro	Resa maggiore	Migliore atom economy, solvente singolo, work-up più semplice
Contro	STAB: molecola con elevato peso molecolare (211,94) per introdurre nel composto un solo atomo di idrogeno (peso atomico 1,008); sostanza reattiva con acqua; carico STAB come solido a porzioni Uso di solvente clorurato Reazione esotermica e work-up complesso	Potenziali problemi di sicurezza dovuti all'uso di idrogeno Resa leggermente minore
Costo relativo in materie prime	1	1
PMI	20.3	9.0

Tab. 3 - Sintesi del sintone (4) mediante amminazione riduttiva: confronto fra riduzione con sodio triacetossiboroidruro e idrogenazione catalitica

	Processo originario	Processo ottimizzato
Solventi/volumi	Metanolo 15vol	n-propanolo/H ₂ O 3/2vol
Sistema catalitico	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ 2 mol%	Pd(OAc) ₂ 0.075 %mol Ph-PA 0.15 %mol
Tempo di reazione	Almeno 72 ore	10 ore
Temperatura	Circa 65°C	87-88°C
Resa	87%	95%
Purezza	97.7 %A	>99 %A
Costo relativo in materie prime	2.5	1
PMI	21.5	7.2

Tab. 4 - Confronto fra condizioni iniziali e finali del coupling di Suzuki

A seguito della sostituzione del bromo-derivato (1) genotossico con l'aldeide corrispondente (2) venne studiato un metodo per l'ottenimento del sintone boronico (4) tramite amminazione riduttiva. Questa reazione può essere effettuata utilizzando agenti riducenti solitamente della classe dei boroidruri oppure mediante idrogenazione con catalisi eterogenea od omogenea. In un primo momento venne sviluppato e industrializzato un metodo di riduzione con sodio triacetossiboroidruo in diclorometano con isolamento del prodotto in metanolo. Successivamente con un'ottica orientata verso la futura fase commerciale venne anche identificato un processo via idrogenazione con catalizzatore a base di platino. I due processi per la preparazione del sintone (4) sono confrontati in Tab. 3.

Dai dati in tabella si evince che il processo via riduzione chimica è superiore all'idrogenazione soltanto per la resa. Tutti gli altri parametri sono a vantaggio del secondo metodo al punto che i costi relativi sono esattamente paragonabili, ma con indubbi vantaggi "green". Infatti al di là del dimezzamento del PMI sono anche soddisfatti ben 5 principi della green chemistry: il primo, sulla prevenzione della formazione dei rifiuti ridotti notevolmente; il secondo, sull'economia atomica non utilizzando più lo STAB; il quinto, sui solventi e materiali ausiliari più sicuri evitando l'uso del diclorometano; il nono, sul preferire i processi catalitici a quelli stechiometrici, e l'undicesimo, sul controllo in tempo reale degli inquinanti, in quanto i metodi analitici sviluppati hanno contribuito all'ottimizzazione dei processi monitorando la formazione dei sottoprodotti.

Per il coupling di Suzuki del sintone boronico (4) con l'eterociclo alogenato complesso (5) venne condotto uno screening di

solventi e catalizzatori individuando nuove condizioni di reazione particolarmente efficienti. In particolare venne identificato un nuovo sistema catalitico costituito da Pd(OAc)₂ e un derivato di un fosfoadamantano come legante (Ph-PA) in grado di garantire conversioni maggiori al 99% anche con loading molto bassi e in tempi molto più brevi del catalizzatore preformato Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ previsto nel metodo originario. Inoltre dallo studio del solvente di reazione emerse che la combinazione n-propanolo/acqua permetteva di condurre il coupling in condizioni più concentrate e con una cinetica più veloce favorita anche dalla precipitazione del prodotto nel mezzo di reazione. L'ottimizzazione di questo stadio del processo permise di semplificare notevolmente anche gli steps a valle come verrà poi discusso in dettaglio. La Tab. 4 riassume i vantaggi per la reazione di coupling dove si vede che parallelamente ad una drastica riduzione del PMI, addirittura 1/3 del processo originale, anche il costo relativo in materie prime è calato di 2,5 volte. Il nuovo processo soddisfa almeno 3 principi della green chemistry: il primo, sulla prevenzione della formazione dei rifiuti, il terzo, sull'utilizzo di sostanze meno pericolose quali il metanolo, e il sesto, sul massimizzare l'efficienza energetica in quanto il processo è risultato molto più veloce.

A valle dello stadio di coupling di Suzuki è necessario rimuovere il palladio per ottenere l'API con gli attributi di qualità desiderati. L'ottimizzazione condotta nella reazione di coupling consentì di semplificare notevolmente lo stadio di scavenging del metallo pesante. Infatti con un unico trattamento con carbone attivo (5% in peso) invece che una doppia purificazione con una resina funzionalizzata (45% in peso in totale) fu possibile abbassare in maniera consistente il livello di palladio ben al di sotto del limite richiesto dalle linee guida internazionali ICH. La Tab. 5 riassume i vantaggi

	Processo originario	Processo ottimizzato
Scavenger	SiliaBond DMT 45% in peso	Carbone attivo 5% in peso
Solventi/volumi	DCM/metanolo 29/22 vol	DCM/metanolo 15/5 vol
Palladio residuo	< 10 ppm	<10 ppm
Costo relativo in materie prime	62	1
PMI	70	25

Tab. 5 - Confronto fra condizioni iniziali e finali dello scavenging del palladio dopo il coupling di Suzuki



raggiunti in questo step del processo dove si può vedere che il costo relativo è diminuito di ben 62 volte ed il PMI è circa 1/3 del precedente soddisfacendo in pieno il primo principio della green chemistry.

Considerando l'intero processo, comprendente anche gli altri steps non presentati in questa sede, il PMI cumulativo è calato da 331 a 80, e similmente il costo relativo dei materiali è sceso di 3,8 volte.

Inoltre la valutazione del vantaggio economico della green chemistry non deve fermarsi soltanto al processo di produzione ma anche a quello di post-produzione dove vengono trattati gli effluenti prodotti. Bisogna infatti ricordare che anche il trattamento o lo smaltimento dei reflui è un costo e pertanto la riduzione dei materiali ha questo ulteriore vantaggio che può essere quantificato suddividendo i diversi possibili destini dei reflui, fra costo di incenerimento, trattamento biologico o riciclo dopo rigenerazione.

Sorge, infine, un'altra domanda: quanto tempo investire per migliorare un processo anche dal punto di vista "green"? Ovviamente non esiste una risposta definitiva in quanto ogni processo fa storia a parte, ma l'esperienza accumulata lascia intravedere un risultato che ricorda il principio empirico di Pareto o "legge 80/20" in quanto la maggior parte degli effetti è dovuta a un numero ristretto di cause. Pertanto spesso basta in realtà identificare i principali e limitanti fattori e lavorare solo su quelli per introdurre la maggior parte dei miglioramenti in un tempo limitato, quello che la società consumistica ci dà a disposizione.

Conclusioni

È possibile conciliare un approccio eco-sostenibile con gli interessi economici aziendali, e l'approccio applicato in Lundbeck Pharmaceuticals Italy è la sequenza descritta qui sotto che ha dato ottimi risultati:

- 1) calcolo del PMI per tutti i processi aziendali utilizzando i tools del Green Chemistry Institute;
- 2) calcolo dei reflui totali per prodotto su base annua moltiplicando i PMI per la quantità prevista da produrre nell'anno successivo;
- 3) selezione del prodotto con impatto maggiore o fra i maggiori;
- 4) valutazione del PMI dei singoli steps del processo di produzione del prodotto selezionato per capire su quali aspetti del processo investire risorse;
- 5) ottimizzazione degli steps identificati precedentemente monitorando nel tempo il lavoro effettuato ricalcolando il PMI ed il costo relativo per confermare che la direzione intrapresa è quella corretta.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York, Oxford University Press Inc., 1998, ISBN 0 19 850698 8.
- [2] D.J.C. Constable, A.D. Curzons *et al.*, *Green Chemistry*, 2001, **3**, 7.
- [3] D.J.C. Constable, A.D. Curzons *et al.*, *Green Chemistry*, 2002, **4**, 521.
- [4] ACS GCI web page <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry.html>
- [5] ACS GCI web page <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/research-innovation/tools-for-green-chemistry.html>
- [6] ACS GCI web page <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/greenchemistry/industriainnovation/gcpr-informex-2011-pmi-tool.pdf>
- [7] RobecoSAM web page <http://www.robecosam.com/>; Eiris web page <http://www.eiris.org/pension-funds/products-and-services/eiris-sustainability-ratings/>; Sustainalytics web page <http://www.sustainalytics.com/>; Axia web page <http://www.axia.org/?p=224>
- [8] J.E. Morhardt *et al.*, 2012 Sustainability Reporting of the World's Largest Drugs and Biotech Companies (*Pharmaceuticals) (Roberts Environmental Center, 2012)
- [9] CSRhub web page <https://www.csrhub.com/>

Green Chemistry: Fashion or Necessity?

In recent years, more and more often we hear expressions such as "0 impact products", "eco-sustainability", "green approach" or "respectful to the environment" and someone wonders if behind these terms there is a temporary fashion, a real environmentalist approach or if there is rather an economic interest that takes advantage of the greater sensitivity developed by many people towards the environment. This article does not try to answer this question, but the many case studies evaluated in the synthesis of pharmaceutical active ingredients support the fact that, if there is the right will in the management, it is possible to reconcile an eco-friendly approach with the company's economic interests: when this synergy is realized, the results are very positive and noticeable.