

Grüne Pharmazie

Arzneimittel haben den Zweck Gesundheit herzustellen bzw. zu erhalten. Trotz der vielen zum Teil berechtigten Vorurteile und Bedenken in der Bevölkerung wird hohes Vertrauen in moderne Arzneimittel gesetzt und unbewusst deren Herstellung mit sauberer und umweltgerechter Verfahren verbunden. Dieses Vertrauen des Patienten ist grundsätzlich berechtigt, wobei eine Minderheit nur weiß, wie viel Chemie eigentlich in der Tablette, Salbe und Hustensaft steckt, die ich in der Apotheke bekomme. Die ressourcenschonende Herstellung von Grundstoffen für die chemische und pharmazeutische Industrie ist heute ein integraler Bestandteil in der Arzneistoffforschung und ihrer Produktion. Circa 85–90 % aller Chemikalien in der pharmazeutischen Industrie werden aus Erdöl hergestellt. Dabei sind Grundstoffe wie Vaseline nahezu vollständig petrochemischen Ursprung und Arzneistoffe nur mittelbar durch ihre Syntheseausgangsstoffe betroffen. Die Vermutung liegt nahe, dass die Einführung alternativer Synthese- und Produktionswege für den Arzneistoff und wichtige Hilfsstoffe eine wichtige neue Strategie ist, die Produktion von Arzneimitteln nachhaltiger und umweltverträglicher zu machen. Alternative biotechnologische, biokatalytische Herstellung ist gekennzeichnet durch Einsatz natürlicher Rohstoffe, häufig

energieeffizientere Produktionsprozesse und den Einsatz von optimierten Enzymen als Biokatalysatoren, aber warum finden wir sie nicht so prominent wie in der klassischen chemischen Industrie? Wesentliche Gründe liegen in der produzierten Mengen von Arzneistoffen, die mit Ausnahmen von gängigen OTC-Produkten wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder häufig eingenommen Antibiotika, Allergiemitteln, nur in wenigen Tonnen produziert werden. Ferner unterliegen die Produktionsverfahren einem Lebenszyklus von 20 Jahren, da Wechsel und Verbesserung eine behördliche Prüfung und Zulassung verlangen, deren Versagen eine große wirtschaftliche Härte be-

deuten. Chancen für die Verbesserung eines Produktionsverfahren ergeben sich im Lebenszyklus eines Arzneistoffes daher vor der ersten klinischen Prüfung in der Phase I oder nach Auslaufen des Patentschutzes, wenn Generika auf den Markt kommen und neue Entwicklungen in der pharmazeutischen Chemie und pharmazeutischen Technologie neue kostengünstigere Herstellungswege aufzeigen. Die nachhaltige und ökoeffiziente Synthese und Produktion ist aber ein wichtiger Aspekt, der in der pharmazeutischen Industrie erkannt wurde und auf folgenden Felder entwickelt wird.

Beispielhaft sollen für einige oben genannte Schwerpunkte Beispiele dis-

- Entwicklung von Biokatalysatoren für den Ersatz organischer Synthesen
- Entwicklung von zellbasierten Produktionssystemen zur Herstellung von Wirkstoffen und/oder Vorstufen für die organische Synthese mit Hilfe von Metabolic Engineering und Stoffwechsel-Design
- Biotechnologische Aromatendarstellung als Ersatz für die petrochemische Aromatengewinnung zur Rohstoffbereitstellung
- Energieminimierte, CO₂-reduzierte Produktionsverfahren
- Rationales Design von Wirkstoffen durch Life Cycle Engineering zur Verbesserung der Bioabbaubarkeit von Arzneistoffen in der Umwelt
- Entwicklung von Filtereinheiten zur Abtrennung von Nanopartikel aus dem Abwasser
- Energieeffiziente Apparatechnik und Betrieb
- Pharma-Logistik für integrierte Prozesse in Synthese, Produktion und Logistik
- Umweltgerechte Verpackungen bei hoher pharmazeutischer Qualität
- Allergenfreies Latex für medizinische Anwendung als Medizinprodukt

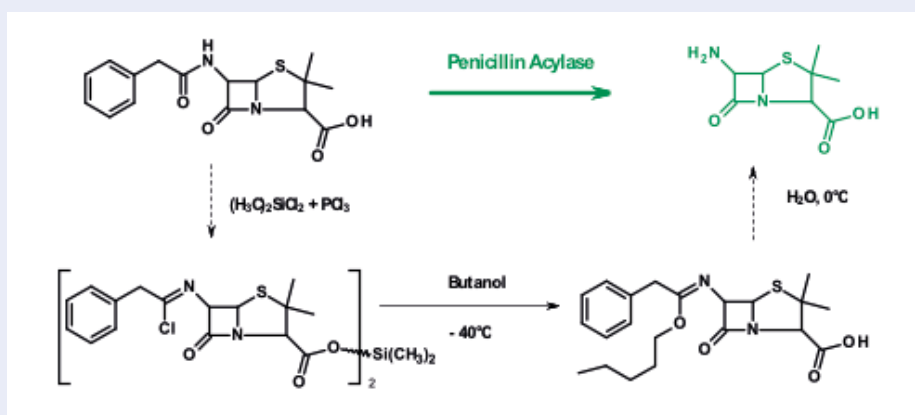
Kontakt

Prof. Dr. Oliver Kayser
Technische Universität Dortmund
Technische Biochemie
Emil-Figge-Strasse 66
44227 Dortmund
Tel.: +49 (0) 231
755 74 87
Fax: +49 (0) 231 755 74 89
oliver.kayser@tu-dortmund.de
www.pharma-biotechnologie.de



Bioeconomy Review

Abb. 1: Penicillin Acylase Reaktion zur Darstellung von Penicillan (grün) zur weiteren Synthese von Penicillinderivaten.



▶ kutiert werden. Das erste Beispiel ist die Entwicklung von Biokatalysatoren für die pharmazeutische Synthese, die schon intensiv vorangetrieben wurde. Ziele sind die Effizienzsteigerung von Enzymen, um industriell kompetitiv mit einem synthetischen Verfahren zu sein, die Optimierung der Katalyseleistung in nicht wässrigen Medien und die sterisch selektive Biotransformation mit keinen oder nur wenigen Nebenprodukten. Gerade durch neue Entwicklungen auf dem Gebiet des Protein-Engineering können Enzyme gezielt verbessert werden, um Enantiomerenreinheit, Lösemitteltoleranz in hydrophoben Medien wie Methanol, Ethanol, Alkanen, und Substratvariabilität zu erreichen. Ein gut bekanntes und ein neueres Beispiel mögen die Forschungs-Aktivitäten in diesem Gebiet verdeutlichen:

Der Klassiker: Penicillin-Semisynthese

Jeder, der organische Chemie im Haupt- oder Nebenfach hatte, kann sich gut erinnern – Moleküle kochen unter Druck, hohen Temperaturen, giftigen Lösungsmitteln und extremen pH Werten. Diese Situation finden wir auch in der Gewinnung der Penicillane, die als Grundstruktur für weitere Penicillinderivate wichtig sind. In Kürze ist die Synthese in Abb. 1 gezeigt, und es fällt auf, dass die Abspaltung der Säure nicht einfach ist, da sie bei -30°C und mit Schutzgruppen durchgeführt wird. Insgesamt liefert sie bescheide-

ne Ausbeuten von wenigen Prozent. Der Wunsch eines vereinfachten Verfahrens lag nahe und die Entdeckung der Umsetzung mit Penicillinacylasen war ein echter Durchbruch die Produktion zu vereinfachen. Nun war es möglich bei pH 7, Raumtemperatur und Normaldruck ein Verfahren zu entwickeln, das auch noch eine höhere Ausbeute erlaubte. Dieses war ein Erfolg für die frühe Biotechnologie, die sich im Schatten der mächtigen Chemie langsam entwickelte.

Die Innovative: Sitagliptin-Semisynthese

Der Green Presidential Award 2010 des US Präsidenten wurde den Firmen Merck und Codex für die verbesserte grüne Synthese von Sitagliptin zugesprochen. Sitagliptin ist ein orales Antidiabetikum, das in der Synthese eine schwierige stereoselektive Umwandlung eines Ketons zu einem Enamin aufweist. In der chemischen Synthese muss ein Kristallisationsschritt durchgeführt werden, eine bei 250 psi notwendige Hydrierung bei Einsatz eines Rhodiumkatalysators. In der enzy-

matisch katalysierten Reaktion wird diese Enaminreduktion durch eine Transaminierung eines Keton gelöst, das einfacher zugänglich ist (Abb. 2). Durch Proteinmodellierung wurde eine optimierte Transaminase entwickelt, die um Faktor 25.000 effizienter als der Wildtyp war und stereoselektiv das R-Enantiomer des Sitagliptin biotransformierte. So konnte die Produktivität um 56%, die Ausbeute um mehr als 10% und die Abfallmenge um 20% reduziert werden.

Ganzzellkatalysatoren

Für die Nutzung von genetisch modifizierten Ganzzellkatalysatoren spielt das Metabolic Engineering und die Synthetische Biologie eine große Rolle. Ganzzellkatalysatoren werden genutzt um aliphatische Lösungsmittel herzustellen, die Butanol, Isopren, Isopropanol, oder gezielt Grundstoffe zu produzieren, die dann in einer Semisynthese weiter aufgebaut werden. Das Unternehmen Genomatica hat mit seinen Fermentationsverfahren gezeigt, dass die Herstellung von Lösungsmitteln auch für Industrieapplikationen zu ei-

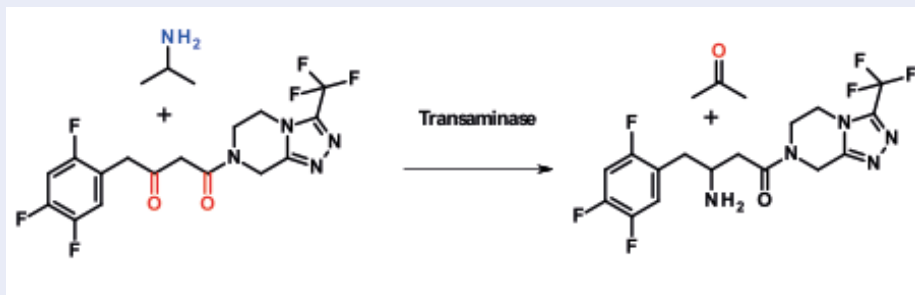


Abb. 2: Transaminierung als grüne Reaktion in der Sitagliptinbiosynthese

nem Preis möglich ist, der kompetitiv zu den petrochemischen Verfahren ist. Für die semisynthetische Herstellung von Arzneistoffen ist Artemisinin, ein Antimalariamittel, ein Beispiel aus der jüngsten Vergangenheit. Die chemische Ausgangssubstanz für die folgende Synthese ist die Artemisininsäure, die in vier weiteren Schritten chemisch zu Artemisinin aufgebaut wird. Artemisininsäure wird in genetisch veränderten Hefen produziert, in die der Biosyntheseweg der Pflanze kloniert und exprimiert wurde.

Pharmazeutische Verfahrensentwicklung

Die chemische und biochemische Verfahrensentwicklung spielt eine immer größere Rolle in der chemischen und pharmazeutischen Industrie, da die Produktion und Aufarbeitung chemischer niedermolekularer Moleküle und Proteine technisch komplex ist sowie ökologisch und ökonomisch immer stärker an Bedeutung gewinnt. Bereits heute ist das sogenannte Downstream-Verfahren zur Aufarbeitung und Isolierung verantwortlich für 80 % der Kosten in der pharmazeutischen Industrie und für 90 % der eingesetzten organischen Lösungsmittel und technischen

Prozesshilfsstoffe. Heutige verfahrenstechnische Prozesse unterscheiden sich deutlich von denen der klassischen chemischen Industrie, da unter strikten GMP-Regeln und Qualitätskontrollen gearbeitet werden muss. So ist die Reinheit von 99,9 % bei Wirkstoffen zwingend vorgeschrieben, die deshalb mehr verfahrenstechnische Aufreinigungsschritte verlangen. In der heutigen Syntheseplanung werden selbstverständlich ökologische Aspekte mit berücksichtigt, warum Ökoeffizienz und Ökonomie kein Widerspruch sind. Wünschenswert ist eine Vermeidung von organischen Lösungsmitteln petrochemischen Ursprung wie Toluol, Aceton, Diethylether oder Ethylacetat, der Einsatz biologischer Lösungsmittel wie Ethanol, oder im besten Fall nur der Einsatz von Wasser, Puffergemischen und festen Phasen in der Säulenchromatographie.

Ausblick

Pharmazeutisch und ökologisch nachhaltig zu produzieren sind keine Widersprüche und können bereits heute ohne Qualitätsverlust bei gesetzten hohen Anforderungen umgesetzt werden. Wie in allen Industriebereichen spielen die Produktionskosten eine große Rolle und durch starke Regulation der Preisfindung sind petrochemische Ausgangsstoffe favorisiert. Dennoch stimmen erste Entwicklungen großer pharmazeutischer Unternehmer sehr positiv auch bei geringen Produktionsmengen sich das Thema Ökoeffizienz und nachhaltiges Produzieren in der organischen Synthese, Verfahrenstechnik und Formulierung anzunehmen. Nicht nur der gesundheitsbewusste Patient wird es danken.

- 85–90% aller Chemikalien in der pharmazeutischen Industrie werden aus Erdöl hergestellt
- Downstreaming verursacht 80 % der Kosten und davon sind 90% auf Lösungsmittel und Prozesshilfsstoffe zurückzuführen
- Für 1 kg Arzneistoff werden 100 kg Rohmaterialien und 300 L Wasser eingesetzt
- Die gesamte Effizienz in der Arzneimittelentwicklung liegt bei circa 5 %

Quelle: www.greenchemistry.net