

Aspectes mediambientals en el disseny de processos *Environmental issues in process design*

Montserrat Sala
Medichem, S. A.

Resum: Medichem és una empresa farmacèutica amb plantes de fabricació a Espanya, Malta i Xina. A Celrà (Girona) Medichem té una de les plantes de fabricació de principis actius farmacèutics (API). La fabricació d'API requereix un departament d'R+D que s'encarrega de desenvolupar el procés de síntesi de l'API. Per aconseguir que aquest procés sigui sostenible cal tenir en compte els principis de la química verda i, al mateix temps, valorar tots els passos des del punt de vista de la prevenció de la contaminació, ja que sempre és millor prevenir la generació d'un residu, aplicant tècniques de reducció, que haver d'aplicar tractaments de final de línia. I si parlem d'aspectes més concrets per a la síntesi d'un API, també caldrà tenir en compte el tipus de reactiu i de dissolvent que utilitzem i les seves quantitats. La síntesi a escala de laboratori utilitza quantitats deu mil vegades inferiors a les utilitzades a escala industrial. Així doncs, aquest serà també un factor important a tenir en compte a l'hora de desenvolupar un procediment sintètic. Un bon procés de síntesi serà aquell que tingui el màxim rendiment, la màxima qualitat i la mínima quantitat de matèria primera utilitzada. Els requeriments derivats de la legislació mediambiental també han de ser avaluats durant el procés de síntesi. Perquè un procés pugui dur-se a terme a escala industrial s'ha de complir amb tota la normativa ambiental d'aplicació a la nostra activitat; aquesta és la raó per la qual el departament d'R+D ha de tenir coneixement dels requisits legals necessaris per a poder desenvolupar un procés adequat a la legislació vigent.

Paraules clau: Aspectes ambientals, disseny, química verda, sostenibilitat.

Abstract: Medichem is a pharmaceutical company located in Spain, Malta and China. In Celrà (Girona Prov.), Medichem has one of the manufacturing plants which is engaged in manufacturing active pharmaceutical ingredients (API). The manufacture of API requires an R&D department whose function is the development of an API synthetic process. In order to make the synthetic process sustainable, it is necessary to take into account the principles of green chemistry and at the same time to evaluate all the steps from the point of view of pollution prevention. It is always better to prevent waste generation by applying reduction techniques than to apply end-of-pipe treatments. In connection with more specific aspects of the synthesis of an API, the type of reagent and solvent used and their quantities should also be considered. Laboratory-scale synthesis uses quantities 10,000 times smaller than the quantities used on an industrial scale, so the amount of raw material used in a manufacturing process is an important factor to consider. A good synthetic process will be one that has the maximum yield, the highest quality and the minimum amount of raw material consumption. The requirements derived from environmental legislation should also be evaluated during the synthetic process. In order to carry out a process on an industrial scale, it is necessary to comply with all the environmental regulations which are in force for our activity. This is why the R&D department must have a knowledge of the legal requirements necessary to develop a process in accordance with current legislation.

Keywords: Environmental aspects, design, green chemistry, sustainability.

Introducció

M

edichem és una empresa de propietat independent amb seu a Barcelona. Fundada l'any 1972 i amb més de quaranta anys d'història, Medichem es dedica al desenvolupament i la fabricació de principis actius farmacèutics (API: *active pharmaceutical ingredients*), incloent els *highly potent*. Amb la fusió amb Combino Pharm a principis de 2016, Medichem va ampliar el seu àmbit d'actuació a la producció de formes farmacèutiques sòlides orals per a poder oferir als seus clients un

ventall més complet de productes i serveis. La companyia està integrada per un equip de més de quatre-centes persones que treballen a les nostres instal·lacions situades a Celrà, Sant Joan Despí, Malta i Xina, un 20 % de les quals està dedicat a R+D.

L'estratègia i l'èxit de Medichem estan fermament basats en la nostra divisió d'R+D. Personal altament qualificat i preparat per a participar en projectes tècnicament desafiants, amb l'objectiu principal de desenvolupar productes farmacèutics d'alta qualitat i amb valor afegit.

Medichem també s'enorgulleix de ser una de les primeres firmes genèriques en incorporar el *flow chemistry* als seus processos de fabricació.

La consciència ambiental sempre ha estat, i seguirà sent, un dels compromisos més importants per a Medichem. Mantenim una estreta relació amb el nostre entorn duent a terme les nostres activitats amb el màxim respecte, la implementació de les millors tècniques disponibles (MTD), així com l'aplicació de la millora contínua a través de la norma ISO 14001, certificada des de l'any 2001.

El compromís que tenim a Medichem amb la sostenibilitat mediambiental es reflecteix a tots els nostres departaments, de les nostres instal·lacions de producció i laboratoris a les nostres oficines tècniques. És per això que en el disseny dels nostres processos s'incorporen aspectes ambientals que són avaluats abans de començar la fabricació a escala industrial.

Els aspectes ambientals més rellevants en el nostre sector són:

- emissions de compostos orgànics volàtils (COV);
- aigües residuals que potencialment poden tenir altes càrregues de compostos orgànics difícilment degradables;
- grans quantitats de dissolvents residual;
- elevades quantitats de residus no recuperables;
- gran varietat de substàncies utilitzades (i emeses), les quals poden incloure compostos perjudicials que poden ser tòxics o cancerígens.

Minimització dels aspectes ambientals

Química verda

El primer concepte a tenir en compte a l'hora de dissenyar un procés és el concepte de la *química verda*. La química verda és el disseny de productes i processos químics que redueixen o eliminen l'ús de substàncies perilloses i la generació de residus perillosos. La química verda es diferencia de l'enfocament tradicional de la química en diversos aspectes:

- reduir la perillositat intrínseca del procés químic
 $risc = perillositat \times exposició$;
- prevenir la contaminació;
- els residus són eliminats o reduïts en origen;
- evitar problemes abans que tinguin lloc;
- considerar tots els impactes del cicle de vida en el moment del disseny.

És important aplicar la química verda en el disseny de processos ja que, sempre, la millor opció és la reducció en origen; els tractaments a final de línia (*end of pipe*) no eviten el tractament dels corrents residuals, no eviten el consum d'energies i transfereixen la contaminació cap a un altre medi.

A nivell d'R+D s'aprofita el coneixement científic per a disminuir l'impacte ambiental dels processos, doncs un cop els processos arriben a escala industrial és molt difícil fer canvis.

Si es tenen en compte els principis de la química verda en el disseny d'un procés es pot aconseguir:

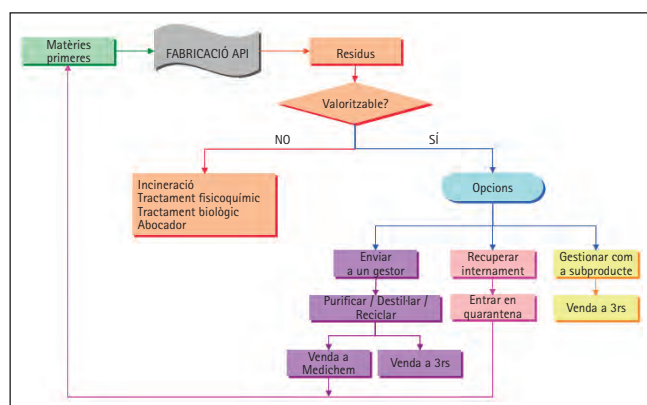
- reduir el número de passos i intermediaris de reacció;
- reduir els kg de residus per kg de producte fabricat;
- reduir el número i la quantitat de dissolvents i de substàncies tòxiques;
- augmentar la selectivitat, el rendiment i l'eficàcia de la reacció.

Prevenió de la contaminació

És millor la prevenció de la contaminació que el tractament posterior dels residus. Per tant, hem de tenir en compte les 3 R:

- Reduir/*Reduce*: accions per a minimitzar la producció d'objectes susceptibles de convertir-se en residus.
- Reutilitzar/*Reuse*: accions que permeten tornar a utilitzar un producte per a donar-li una segona vida, amb el mateix ús o un altre de diferent.
- Reciclar/Recuperar/Valoritzar/*Recovery*: conjunt d'operacions de recollida i tractament de residus que permeten reintroduir-los a un cicle de vida.

Un cop ja s'ha generat un residu en la fabricació d'un principi actiu farmacèutic, ens hem de plantejar el millor tractament possible per a la seva gestió en concret. Per tant, l'esquema a seguir és el següent:



ESQUEMA 1. Esquema de gestió d'un residu.

Observant aquest esquema, ens plantejem si el residu en qüestió pot ser valoritzable, o sigui, si se li pot donar un valor i continuar amb la seva vida útil. Si per les característiques particulars del residu no es pot recuperar cap dels seus components, aquest residu haurà de gestionar-se via tractament mitjançant un gestor de residus autoritzat. Els tractaments més comuns són la incineració, els tractaments fisicoquímics i/o biològics i els abocadors.

Si, afortunadament, aquest residu és valoritzable i per tant es pot recuperar per a tornar a ser utilitzat, tenim diferents opcions. La millor opció, i també la més complexa, és la gestió d'un residu com a subproducte. En aquest cas, el residu, sense necessitat de ser sotmès a cap operació de tractament, deixa de ser un residu per a ser utilitzat com a substitut d'una matèria primera d'una altra activitat. La segona opció a tenir en compte és la recuperació *in situ* d'aquest residu. Una de les operacions habituals en síntesi orgànica és la destil·lació, de la qual s'obté un dissolvent destil·lat. En cas que aquest dissolvent compleixi les especificacions establertes, podrà ser intro-

duït en el mateix procés de fabricació sense necessitat de realitzar cap altra operació. D'altra banda, si no compleix les especificacions, existeix la possibilitat de destil·lar-lo internament per a poder reutilitzar-lo. Si cap de les opcions anteriors fos possible, sempre queda l'opció d'una recuperació externa, o sigui mitjançant un gestor de residus autoritzat. En aquest cas, si ens interessa i el residu compleix amb les nostres especificacions, aquest gestor ens el podria vendre per a tornar a introduir-lo en el procés de fabricació, o bé, pot vendre'l a tercers per a ser utilitzat en altres sectors.

La generació de residus en la fabricació de productes actius farmacèutics té una important incidència mediambiental, ja que la quantitat de residus generats per unitat de massa de producte pot ser un factor d'entre 5 i 50. Per tant, l'impacte ambiental associat a la generació de residus pot ser minimitzat mitjançant la recuperació d'aquests residus, però no cal obviar que la recuperació d'un dissolvent pot comportar els següents avantatges i inconvenients:

Avantatges:

- reducció del preu de compra
- estalvi de matèria primera
- estalvi d'energia
- estalvi mediambiental en el transport (recuperacions internes).

Inconvenients:

- segregació dels residus
- segregació de les matèries primeres
- possibles impureses al producte final.

Altres aspectes específics del sector

Si durant el disseny d'un procés de síntesi d'un API es vol aconseguir un procés el més sostenible possible, és imprescindible tenir en compte els següents requisits mediambientals:

1. Utilitzar dissolvents simples en lloc de mesclades, doncs són de més difícil recuperació. Si s'utilitzen mesclades, millor si són mesclades de dissolvents separables per destil·lació.

2. Utilitzar AIGUA com a solvent.

Tot i que l'aigua residual que es genera en un procés de síntesi orgànica és difícilment degradable per una depuradora biolò-

gica i que, per tant, no és fàcil de gestionar com a residu, per qüestions de seguretat, higiene, mediambientals i econòmiques la utilització de l'aigua com a solvent sempre serà la millor opció.

3. No utilitzar compostos orgànics volàtils (COV) halogenats amb indicacions de perill (frases H) H341 o H351, com el cloroform o el diclorometà.

Segons la Decisió núm. 2455/2001/CE de substàncies prioritàries a l'aigua i el Reial decret 117/2003, sobre limitació d'emissions de compostos orgànics volàtils degut a l'ús de dissolvents, els COV halogenats amb indicacions de perill H341 o H351 tenen uns límits específics d'emissió a l'aigua i a l'atmosfera i es requereixen uns tractaments específics per a complir amb aquests límits.

4. No utilitzar compostos orgànics volàtils amb indicacions de perill (frases H) H340, H350, H350i, H360D o H360F, com la dimetilformamida.

El Reial decret 117/2003 ens diu que els COV amb indicacions de perill H340, H350, H350i, H360D o H360F han de ser substituïts.

5. Utilitzar matèries primes que ja formin part del procés, en lloc d'introduir-hi nous dissolvents.

La fabricació d'API pot suposar un elevat nombre d'etapes, el que implica la generació d'una gran varietat de residus i de corrents residuals amb característiques molt diferenciades, que fan que la seva gestió sigui molt complexa. Per tant, si minimitzem la varietat de residus ajudem a simplificar-ne la gestió.

6. Ajustar les quantitats de reactius i dissolvents.

Quan s'utilitzen les quantitats estequiomètriques de reactius, els residus generats contenen menys impureses, en definitiva contenen menys substàncies que poden dificultar la seva recuperació i/o gestió. De la mateixa manera, si s'utilitzen les quantitats mínimes de dissolvents es minimitza la generació de residus. Quan es dissenya un procés a escala de laboratori, les quantitats són tant petites que un petit augment en la quantitat de dissolvent i/o reactiu pot semblar insignificant, però s'ha de tenir en compte que quan aquest procés s'escali a

nivell industrial aquestes quantitats es poden multiplicar per deu mil i per tant poden generar un problema d'emmagatzematge.

Escala laboratori: 0,05 -0,10 kg API.

Escala planta pilot: 3-40 kg API.

Escala industrial: 300-1 000 kg API.

7. Evitar l'aïllament dels intermediaris.

L'aïllament d'un intermediari suposa un augment considerable de temps de manipulació i espai d'emmagatzematge, ja que aquest intermediari aïllat haurà de ser envasat, etiquetat, analitzat pel laboratori de control de qualitat, emmagatzemat i carregat una altra vegada a un reactor.

8. Minimitzar les destil·lacions en buit.

Prioritzar sempre que sigui possible les destil·lacions a pressió atmosfèrica. La condensació d'un dissolvent és més complexa quan es destil·la en buit. Si no s'aconsegueix condensar tot el dissolvent destil·lat, aquest dissolvent pot acabar contaminant l'atmosfera si s'utilitza una bomba de buit seca o bé contaminant l'aigua residual si la bomba de buit utilitzada és del tipus anell líquid.

Conclusions

El disseny del procés de síntesi d'un API és molt complex i exigeix un gran treball d'investigació per a complir amb tots els requeriments de qualitat establerts. No obstant, si volem que aquest procés de síntesi sigui sostenible al llarg del temps, també serà necessari complir amb els requeriments mediambientals, alguns dels quals seran d'obligat compliment per temes legislatius i d'altres senzillament faran que aquest procés tingui un menor impacte ambiental i, conseqüentment, que sigui més viable econòmicament i mediambientalment.

S'ha de tenir en compte que un cop el procés de síntesi d'un API està validat a escala industrial, ha obtingut tots els permisos necessaris i es comença a comercialitzar, ja és molt difícil modificar qualsevol paràmetre descrit en el procés de fabricació. Per tant, és molt important que durant l'etapa de disseny s'hagi avaluat tot el procés des de tots els punts de vista.



M. Sala

Montserrat Sala Vila és llicenciada en química i màster en gestió mediambiental per la Universitat de Girona. Actualment és la responsable del Departament de Medi Ambient a l'empresa Medichem, S. A., empresa que es dedica al disseny, desenvolupament i fabricació de principis actius farmacèutics (API) i productes farmacèutics finals (FDF).