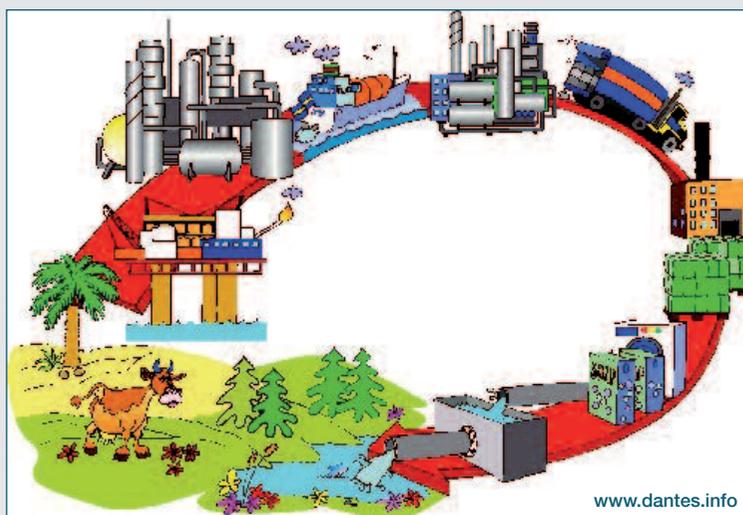


CHIMICA & GREEN CHEMISTRY



*Davide Ravelli, Stefano Protti,
Maurizio Fagnoni, Angelo Albini
Laboratorio di Fotochimica
e Chimica Verde
Dipartimento di Chimica
Università di Pavia
angelo.albini@unipv.it*

GREEN METRICS E BUON SENSO. LA SCELTA DELLA PHARMACEUTICAL ROUNDTABLE

Misurare l'impatto ambientale di un processo chimico diviene sempre più importante. La ricerca di un semplice quanto efficace metodo per questa valutazione nei processi di chimica fine è stata oggetto delle discussioni della Pharmaceutical Roundtable, formata da rappresentanti di ACS, del Green Chemistry Institute e di multinazionali farmaceutiche, e ha portato all'individuazione dell'intensità di massa (PMI) come strumento ideale (seppur approssimato) per tale analisi. Il percorso che ha portato a questa scelta viene qui presentato.

L' introduzione di una determinata produzione industriale è la risposta alla richiesta di un bene da parte della società, ma anche fonte di potenziale inquinamento nei confronti dell'ambiente e della salute umana. La valutazione dell'impatto ambientale risultante dalla produzione di un bene (ad esempio, di un prodotto chimico) viene ormai eseguita abitualmente da ogni azienda, anche perché è stato dimostrato come l'ottimizzazione di un protocollo sotto il profilo ambientale possa portare anche a significativi vantaggi economici. Una valutazione seria deve stabilire quantitativamente quali danni provochino all'ambiente i beni che vengono prodotti in tutte le fasi della loro esistenza, fino al completo smaltimento. Per un'analisi di questo tipo (come si usa dire, "dalla culla alla tomba") si

deve ricorrere alla valutazione del ciclo di vita (Life Cycle Assessment, LCA), con la valutazione dell'effetto sull'ambiente di tutti i processi a monte e a valle rispetto all'oggetto dell'indagine. Tale metodo prevede la definizione di ben precise "categorie di impatto" (ad esempio, il rischio carcinogenico, quello di eutrofizzazione, l'ecotossicità, l'uso del territorio, gli effetti sul clima...) alle quali i diversi processi contribuiscono secondo dei valori, che vengono successivamente mediati tramite opportuni coefficienti, in maniera tale da determinare il danno ambientale complessivo [1]. Bisogna sottolineare come LCA sia stato concepito come metrica universale, applicabile a diversi tipi di industria, dall'edilizia fino alla chimica, e il fatto che questo approccio prenda in considerazione una serie molto vasta di problematiche, che vanno dal-



l'eliminazione degli scarti, all'impatto dell'imballaggio, al trasporto e distribuzione, alle fasi riguardanti l'utilizzo e l'eliminazione del bene prodotto. Questo protocollo viene largamente usato in ingegneria e per la chimica in grande scala, aree per le quali sono disponibili tramite dettagliati *database* molte informazioni sulla valutazione ambientale di prodotti ed operazioni. Data questa complessità, l'analisi

LCA è una procedura che, pur molto onerosa in termini di tempo e denaro, è in grado di fornire un ritratto preciso di tutte le sfaccettature del processo in esame, a condizione ovviamente che i dati tabulati disponibili siano sufficienti per tracciare un quadro preciso del processo in esame. La sua applicazione è invece molto più difficile per la chimica fine, ove sono contemplate sintesi a più stadi coinvolgenti una grande varietà di prodotti e di operazioni per i quali non sono facilmente disponibili dati precisi sui parametri ambientali. La costruzione di una banca dati LCA sufficiente per il confronto tra processi per una specifica produzione di chimica fine (sicuramente non su scala di laboratorio, ma quantomeno a livello di impianti pilota) è un'opzione pensabile solo per aziende con risorse economiche molto elevate. Un'alternativa meno onerosa e sicuramente preliminare è un'analisi LCA in cui, invece di quelli appropriati, si introducono parametri riferiti a prodotti o processi 'analoghi'. Purtroppo però quelli presenti negli inventari sono pochi e il ricorso a un'opinabile analogia rischia di introdurre errori grossolani [2]. Per questo motivo, nel caso specifico della chimica fine, sono stati sviluppati molti metodi di valutazione ambientale che non si estendono ad una varietà di effetti così vasta come LCA, ma cercano di ottenere dati significativi per la parte più specificamente chimica del ciclo di vita, considerata la più importante. Un elemento messo in evidenza fin dalle prime proposte per questo tipo di approccio è quello dell'efficienza in termini di massa.

Facendo un passo indietro, occorre evidenziare come, a seconda del grado di precisione che si intende raggiungere nel bilancio totale di ciò che si scambia con l'ambiente, bisogna tener conto:

1) dello scambio di massa: per la conversione di un reagente **R** (di formula $A_m B_n C_o$) in un prodotto **P** ($A_{m-2} B_n$) si deve considerare che solo una parte degli atomi del primo si trova nel secondo (*efficienza atomica*), il resto finisce negli scarti [3]:



$$\text{Efficienza atomica} = (A_{m-2} B_n) / (A_m B_n C_o) \quad (1)$$

Inoltre, bisogna considerare tutti gli altri composti che vengono usati ma non vengono incorporati nel prodotto (definito come ciò che è vendibile), quali solvente, catalizzatore e additivi. Si arriva così alla definizione di *intensità di massa* (Product Mass Intensity, PMI) di un processo, cioè la massa complessiva di materiali usata per produrre una certa massa di prodotto, il cui valore ottimale sarebbe evidentemente 1 (l'inverso di questa quantità è invece definito come *efficienza di massa*) [4]:

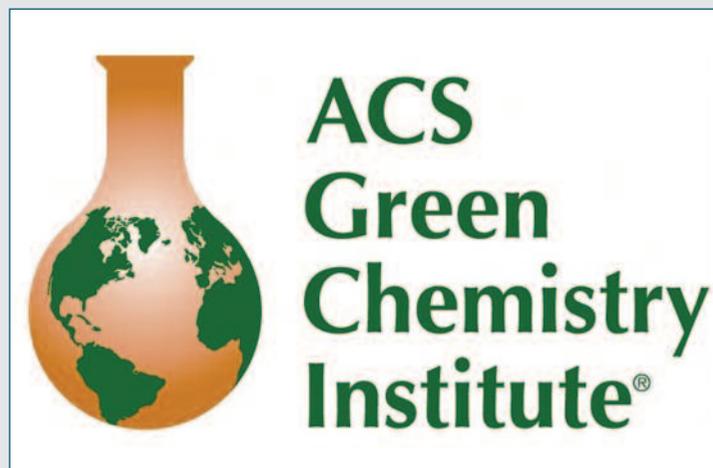
$$PMI = [\text{massa totale impiegata(kg)}] / [\text{massa di prodotto ottenuto(kg)}] \quad (2)$$

Un concetto analogo si può esprimere attraverso il rapporto tra la massa di tutti gli scarti generati fratto la massa del(i) prodotto(i) vendibile(i), ottenendo il ben noto *E-factor*, originariamente proposto da R. Sheldon (eq. 3), il cui valore deve essere il più possibile vicino a zero [5]. Questo è legato al parametro precedente dall'equazione (4):

$$E_{\text{factor}} = [\text{massa di rifiuti prodotti(kg)}] / [\text{massa di prodotto ottenuto(kg)}] \quad (3)$$

$$E_{\text{factor}} = [\text{massa totale impiegata(kg)} - \text{massa di prodotto ottenuto(kg)}] / [\text{massa di prodotto ottenuto(kg)}] = PMI - 1 \quad (4)$$

2) della natura chimica di reagenti, prodotti e scarti e del loro impatto sull'ambiente e sull'uomo in vari sensi, considerando quindi non solo la quantità ma anche la qualità dei composti che intervengono. Metodi di analisi di questo tipo sono stati sviluppati anche con software che si basano sull'elaborazione di dati di varia natura (chimico-fisici, tossicologici, ambientali, informazioni sulla biodegradabilità, sul trasporto e sulle emissioni in atmosfera), disponibili dalle schede di sicurezza dei composti impiegati. Si arriva in questo modo ad un'analisi abbastanza dettagliata, seppure non così ricca come LCA, come nel caso del software Environmental Assessment Tool for Organic Syntheses (EATOS) [6]. D'altra parte, anche qui ci sono limitazioni, nel senso che non di rado nel processo considerato si usano intermedi non disponibili in commercio - e quindi senza scheda di sicurezza - o per cui non sono stati ottenuti dati tossicologici o ambientali sufficienti. In questo



CHIMICA & GREEN CHEMISTRY



caso l'unica via è quella di ricorrere ancora all'analogia, seppur in questo caso si possano trovare analogie molto più strette. Da questo punto di vista va sottolineato che con l'entrata in vigore del Reach sarà disponibile la caratterizzazione ambientale di ulteriori composti, almeno di quelli prodotti in quantità superiore a 1 ton per anno. Se i *database* saranno molto estesi, si potranno arricchire di conseguenza anche i repertori di LCA ed EATOS;

3) dell'energia impiegata in tutte le fasi del processo, che deve essere misurata attraverso metodi opportuni.

Dal 2005 l'American Chemical Society (ACS), il Green Chemistry Institute e alcune grandi multinazionali farmaceutiche hanno creato una tavola rotonda per implementare la *green metrics* nella pratica della chimica farmaceutica industriale e dei risultati ottenuti si è data qualche notizia anche in questa rivista qualche anno fa [7]. La tavola rotonda nasce dalla considerazione che un'industria il cui scopo è quello di migliorare il tenore di vita dell'uomo non può permettersi di adottare processi dagli effetti negativi sull'ambiente e, di conseguenza, sull'uomo.

Come detto, alle discussioni hanno partecipato sia rappresentanti dell'ACS Green Chemistry Institute che quelli di una decina di multinazionali del farmaco. Durante la discussione sulla scelta del(i) parametro(i) più adatto(i) all'analisi di un processo, questo gruppo di esperti si è orientato per la scelta del rapporto tra la massa dei composti usati nel processo fratto quella dei prodotti formati (vendibili) e quindi limitandosi al punto 1 e trascurando del tutto le caratteristiche (chimiche, ambientali, tossicologiche...) dei composti impiegati e l'energia necessaria al mantenimento del processo (punti 2 e 3). Inoltre, come indicatore viene preferita l'intensità di massa PMI piuttosto che il fattore E. Tale decisione può apparire, specie a chi è più vicino al mondo multiforme della chimica fine, un'approssimazione eccessiva. Questi esperti motivano questa scelta, relativamente grossolana, sia perché la ritengono in grado di fornire l'approccio migliore, sia perché dati sperimentali ne dimostrano la validità. Vantaggi e limiti sono chiaramente

espressi in un articolo recentissimo [8], come indicato nel seguito.

Perché scegliere l'intensità di massa invece che il fattore E? Come indica l'eq. 4, i due parametri sono strettamente legati, e differiscono per una unità (PMI si riferisce alla massa totale di tutto quel che si usa, E la stessa cosa meno la massa del prodotto che si vende, che si prende appunto come unità di misura). Ma usare il secondo parametro rimanda alla vecchia mentalità che era incentrata sull'eliminazione degli scarti alla fine del processo (cioè sul diminuire E, che è una misura delle sostanze che escono dal reattore, E_{output} , salvo il prodotto; in altre parole, diminuire gli scarti). Questa è percepita come una preoccupazione fastidiosa dall'amministrazione di un'industria, o comunque è molto meno appetibile che il poter, attraverso un'ottimizzazione ambientale, diminuire il quantitativo di costose materie prime che devono essere acquistate per la sintesi (oltre

a essere un comportamento contrario alla politica dettata dal primo dei "dodici principi" della chimica verde, che riconosce che è meglio trovare una reazione pulita che dover eliminare gli scarti in seguito).

Anche se le due quantità differiscono di poco, porre l'accento sul diminuire gli scarti spinge, sostengono gli autori, a migliorare il processo esistente. Al contrario, cercare il miglior uso dei reagenti spinge a considerare innovazioni più radicali, con nuovi processi che migliorano l'efficienza, in cui la diminuzione degli scarti è un beneficio che si aggiunge di per sé; è cioè logico che una minimizzazione dell'indice di massa (cioè dei materiali che entrano nel processo) provochi, come naturale conseguenza, l'abbattimento dei rifiuti in uscita, e quindi del fattore E.

A parte considerazioni di questo tipo, gli esperti suddetti presentano dati sperimentali a supporto della loro tesi. Infatti, negli ultimi due decenni è stato elaborato un numero consistente di valutazioni ambientali di processi chimici e si è regolarmente trovato che l'impatto ambientale relativo alla produzione dei materiali che si impiegano nella sintesi di un prodotto farmaceutico supera di molto quello relativo alle operazioni di sintesi o al trattamento dei rifiuti. Così pure, una multinazionale quale GlaxoSmithKline (GSK) ha recentemente eseguito un'analisi completa LCA ("*cradle to grave*") delle emissioni di CO_2 collegate ai suoi processi, da cui è risultato che il contributo dovuto all'abbattimento dei rifiuti, parte in fabbrica e parte in altri siti, oscilla intorno al 6% di quello dovuto alla fornitura dei reagenti. Un'indagine di un'altra multinazionale, DSM, ha ulteriormente mostrato una larga predominanza del secondo contributo [8]. Del resto, anche applicazioni molto raffinate di LCA, in cui era stato possibile distinguere contributi non solo dei reagenti e del principio farmaceutico, ma anche di intermedi di reazione e delle formulazioni farmaceutiche distribuite ai pazienti, hanno ancora dimostrato che quello di gran lunga maggiore è quello dovuto agli ingredienti.

Insomma, il parametro PMI descrive l'impatto ambientale in maniera

molto imperfetta, ma si può determinare facilmente e offre due tipi di indicazioni utili. La prima consiste nel riconoscere il contributo di ogni singolo fattore (reagente, solventi, materiali impiegati per la purificazione), alla PMI del processo. Come prevedibile, il contributo più significativo è dovuto ai solventi, che costituiscono il costo ambientale più oneroso. Proprio per questo, lo sviluppo di metodologie *solvent-free* o che almeno minimizzino il quantitativo di solvente usato nel processo rimane uno degli obiettivi più importanti nella chimica fine [9]. L'altra indicazione consiste nella buona correlazione con altri (e ben più precisi) strumenti di *green metrics*. Ad esempio, l'intensità di massa PMI è stata correlata (con un buon grado di precisione) con dati più elaborati, come ad esempio il contributo all'effetto serra, espresso come kg di CO₂ emessi (vedi sopra) ed il consumo di acqua necessaria per effettuare le varie fasi del processo.

Come è stato indicato, per ora l'uso di metodi più completi è impedito dall'insufficiente repertorio di dati affidabili per molecole complesse come i farmaci, ma l'applicazione di metodi più semplici porta, almeno qualitativamente alle stesse conclusioni, un risultato cui noi stessi siamo arrivati per vie in parte diverse [2]. Come sottolineato da David L. Hughes, chimico di processo alla Merck & Co. durante una presentazione dei risultati della Roundtable [10], l'obiettivo principale delle imprese coinvolte nel progetto è quello di ottenere i valori del parame-



tro PMI non solo per i processi messi a punto in azienda, ma anche per ognuno dei composti finiti e intermedi forniti dalle aziende esterne. Nel futuro c'è quindi da aspettarsi che le grandi compagnie richiedano la PMI per tutti i composti reperiti sul mercato, a qualunque stadio di ogni sintesi multistep ci si riferisca.

Ne consegue l'invito a usare il più largamente possibile metodi che ben si sanno non essere esatti, ma sono almeno facili e rapidi da applicare, fornendo così una base di confronto per chimici ed ingegneri.

Bibliografia e note

- [1] A. Azapagic, *Chem. Eng. J.* 1999, **73**, 1; Center for Chemical 45 Process Safety (CCPS), USA, *Inherently safer chemical processes: a life cycle approach*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Hoboken, N.J., 2009; P.T. Anastas, R.L. Lankey, *Green Chem.*, 2000, **2**, 289.
- [2] D. Ravelli, *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1876.
- [3] B.M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 259.
- [4] Un esempio di impiego dell'indice di massa è disponibile gratuitamente all'indirizzo:
http://portal.acs.org/portal/PublicWebSite/greenchemistry/industryinnovation/roundtable/CNBP_026644
- [5] R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2007, **9**, 1273.
- [6] M. Eissen, J.O. Metzger, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 3581.
- Il software è scaricabile, gratuitamente all'indirizzo web www.chemie.uni-oldenburg.de/oc/metzger/eatos
- [7] A. Albini, *Chimica e Industria*, 2009, **91**(2), 122; 2009, **91**(8), 136.
- [8] C. Jiménez-González *et al.*, *Org. Process Res. Dev.*, 2011, **15**, 912.
- [9] P.G. Jessop, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1391; C. Capello *et al.*, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927.
- [10] L'out-sourcing è una pratica sempre più diffusa. Hughes si aspetta che nel prossimo futuro la maggior attenzione non sia più dedicata alla produzione interna, ma al 'catturare la chimica fatta esternamente' e che le grandi compagnie chiedano la PMI di ogni composto che si procurino dall'esterno (cfr. A.M. Thayer, R. Mullin, *Chem. Eng. News*, 2011, **89**, 30).

ABSTRACT

Green Metrics and Common Sense. The Choice of the Pharmaceutical Roundtable

The Pharmaceutical Roundtable established by ACS, the Green Chemistry Institute and big pharmaceutical companies, has been looking for a simple and dependable method for the evaluation of the impact on the environment of fine chemicals production. It has been concluded that, despite the obvious limitations, the Product Mass Intensity (PMI) is the better choice for this job. The philosophical approach and the experimental data behind this choice are reviewed.